

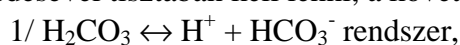
A TESTFOLYADÉKOK SAV—BÁZIS ÁLLAPOTA ÉS SZABÁLYOZÁSA

Bevezetés

Ez a fejezet a testfolyadékok H_3^+O (H^+) ionjaival kapcsolatos jelenségeket tárgyalja. Ám a tárgyalás menete egy kissé eltér a kationokétól, mert a piciny (nanomoláris) koncentrációk helyett inkább annak logaritmusát, a pH-t ($\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$), veszi szemügyre. Az *emlősök* testnedveinek $[\text{H}^+]$ -ja 40 nmól/liter ($\text{pH} = 7,4$) és 140 nmól/liter ($\text{pH} = 6,8$) között változhat. \Rightarrow

$$[\text{H}^+] \text{ (nmól/liter)} = 10^{9-\text{pH}} \quad (1).$$

Mivel az élő szervezetekben a H^+ kapcsolatba kerülhet gyenge savakkal és gyenge bázisokkal is (Brönsted-elmélete szerint) \Rightarrow a gyenge savak és a gyenge bázisok pH-tompító *puffer sajátosságait* is ismerni kell. Azon fő gyenge savak és bázisok az élőben, amelyeknek viselkedésével tisztában kell lenni, a következők:



3/ a fehérjék oldalláncainak (főleg az imidazolil-csoportjainak) protonált és deprotonált állapota.

\Rightarrow A folyadékterek *sav—bázis állapota* és változása kapcsolatban van:

- a CO_2 -ot termelő *sejttanyagcserével* és a CO_2 -ot leadó *légzéssel*,
- a HCO_3^- -ot a csontokból pótló elválasztással és a kiválasztó *veseműködéssel*,
- a *foszfatok forgalmával* (a csontok és a sejtek anyagkicserélődéseivel),
- a fehérjék (főleg a vérplazma és a vörösvérsejtek fehérjéinek) állapotával.

Az ECF pH-változásai és a sejttanyagcser protontermelő működése miatt az IC fehérjék töltései megváltoznának; ám a *pH-regulátor* szervezetek esetében a szervezet testfolyadékainak pH-szabályozása éppen ezt hivatott kiküszöbölni.

\Rightarrow A szervezet folyadéktereinek sav—bázis állapotában beálló zavarok és rendellenességek is e működések átmeneti vagy tartós zavarai vannak összefüggésben.

Egy testfolyadék *sav—bázis állapotát* jellemzi:

- elsősorban a pH-ja,
- a puffereinek pH-változást tompító képessége, vagyis a *pufferkapacitása*,
- mindezeknek a normális átlagos (fiziológiai) értékekhez mért eltolódásai.

A zavar nagysága arányos a testnedv fiziológias állapotra történő *visszatitrlásához* szükséges erős sav vagy erős bázis hozzáadott mennyiségével.

A fiziológiában elsősorban az ECF sav—bázis állapota érdekes.

A szervezetben a termelt vagy létrejött savak *két osztályba* sorolhatók az *eltávolításuk módja* alapján:

1! a szénsav (H_2CO_3), ami ha CO_2 -dá dehidrálódik, *illékony*, és a *légzőszervek* távolítják el;

2/ a többi, *nem-illékony* savakat csak a *vese* tudja eltávolítani.

\Rightarrow A sav—bázis állapot specifikálásához két érték megadása szükséges: az illékony és a nem-illékony savak általi létrehozott eltolódásoké.

Az ECF sav—bázis állapotának specifikálásához három, egymással kapcsolatban levő mennyiség akármelyike, illetve többnyire mindhármuk megadása megfelelő:

- pH,
- $[\text{HCO}_3^-]$ és
- PCO_2 .

A klinikumban ezek *artériás vérmintákban* mérhetők.

A normális fiziológiai állapotban egy egészséges felnőtt *emberben* a fenti változók normális (fiziológiai) egyensúlyi értékei a következők:

- pH = 7,4 (7,1 és 7,8 között),
- $[\text{HCO}_3^-] = 24$ mekv/liter (4 és 40 mekv/liter között),
- $\text{PCO}_2 = 40$ Hgmm (10 és 100 Hgmm között).

Mivel e három változó meghatározott összefüggésben van egymással, a sav—bázis adatokat grafikusán is szemléltetni lehet a pH— $[\text{HCO}_3^-]$ síkban: a $[\text{HCO}_3^-]$ -t tüntetjük fel a függőleges tengelyen (függő változóként) é a pH-t a vízszintes tengelyen (független változóként); a PCO_2 -t pedig beállító paraméterként.

A savak termelése és a kiválasztásuk

A savak forrása

A szervezet nagy mennyiségű savat termel:

- az illékony szénsavat, amiből a CO_2 a légzéssel távozik,
- a nem-illékony (vagy fixált) savakat, amelyeket főleg a vese és a tápcsatorna távolít el.

Ennek ellenére a testfolyadékok enyhén alkalikusak (a **normohidria** az emlősökben ~ 7,4-es pH-nak felel meg).

A H^+ legfontosabb forrása a sejtek anyagcseréje által termelt CO_2 -ból a vízzel való hidrációval keletkező szénsav, amely elég erős sav lévén protonra és HCO_3^- ionra disszociál. A CO_2 legnagyobb része a citrátciklus dekarboxilációs reakcióiban képződik. Az anyagcserében sokkal több CO_2 termelődik, mint HCO_3^- , ám az ECF-ben mégis az utóbbi a domináns forma. Alapállapotban, RQ = 0,82 érték mellett egy átlagos felnőtt ember 12-13 mól (kb. 300 liternyi) CO_2 -ot termel naponta. Egy nap folyamán egy egészséges normális egyénben potenciálisan 20-40 ekv H^+ -nak megfelelő CO_2 távozhat a légzőszerveken át. A szénhidrátok és a triacil-gliceridek oxidációja csak átmenetileg generál savat, de azt a légzőszervek gyorsan el is távolítják CO_2 formájában.

Ám hipoxiás körülmények között a szénhidrátok lebontása **tejsavat** termel, illetve éhezéskor és a (nem-kontrollált) cukorbetegségben a zsírok túlzott lebontása szintén nem-illékony **ketosavakat** termel. De nem-illékony savak származhatnak a táplálékból is és a széklet HCO_3^- -vesztése is nem-illékony savak közé számít. A vese naponta 50-150 mekv protont tud eltávolítani (ld lejjebb is).

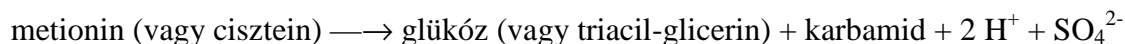
Nem-szénsav (nem-illékony) savak forrásai az emberben

Forrás	Mennyiség (mekv/nap)	Nem-illékony sav
Táplálék	30	Foszforproteinek, kéntartalmú aminosavak, klorid sók
Intermedier anyagcsere	30	Ketosavak, tejsav
Székletbeli veszteség	30	HCO_3^- -vesztés

A táplálékban felvett glükóz és triacil-glicerinek csak átmenetileg termelnek H^+ -t és HCO_3^- -ot, de ezeket a légzés viszonylag gyorsan eltávolítja. A vegetárius táplálék alkáli-fölösleget termel, amit a veséknek kell eltávolítaniuk HCO_3^- formájában.

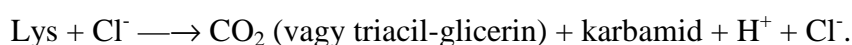
A nem-illékony savak elsődleges forrásai az *emberben* a kívülről felvett fehérjék lebontása.

- A neutrális aminosavak többsége a májban a glükoneogenezis során glükózzá, illetve lipidekké alakul és a N-végterméke még a májban képződő karbamid. Ezek lebontása nem eredményez nettó savtermelést (ld előbb).
- A kéntartalmú neutrális aminosavak (cisztein, cisztin és metionin) kénsavat hoznak létre az oxidációjukkor:



Ennek egy részét az ECF-ben a HCO_3^- puffereli, de a metabolikus acidózis meggátlása a vese savkiválasztásának a feladata.

- A kationos aminosavak (Arg, Lys, His egy része) lebontásukkor sósavat hoznak létre:



A foszforproteinek és a foszforészterek hidrolízisekor foszforsav képződik:



A fölösleges foszforsav eltávolítása is a vese dolga.

A felvett tápanyagok anyagcséréje is jelentős forrása a nem-illékony savaknak:

- A glükóz és a glikogén anaerob lebontása tejsavat produkál, legtöbbet erős munkában az izomzat, de a vörösvérsejtek és a bőr is. (A többi szerv: a máj, a vesék és az oxidatív izomrostok - a tejsavat át tudják alakítani HCO_3^- -tá.) A hipoxiában létrejövő hiperlaktikémia csökkenti a vérplazma $[\text{HCO}_3^-]$ -jét. (A szöveti hipoxia és hiperlaktikémia okozhat szívmegállást, sokkot, súlyos szívelégtelenséget és súlyos hipoxémiát.) Az alkalózis serkenti a glikolízist és még több tejsavat hoz létre, főleg a foszfofuktokináz aktivációja útján. E vonatkozásban a légzési alkalózis hatékonyabb, mert a CO_2 könnyebben átjut a sejtmembránokon.
- A fölös triacil-glicerinek (zsírsavak) lebontása glükózlebontás nélkül ketosavakat termel a májban (ketogenezis): acetecetsavat és β -hidroxi-butirátot. Ezek termelése éhezéskor fokozódik. Evésre az izmok lebontják őket CO_2 -ra és vízre. Az inzulintól függő (I. típusú) cukorbetegségben olyan nagy mennyiségben termelődnek, hogy a fokozott vese általi kiválasztás ellenére hiperketonémia és ketonuria alakulhat ki. Nem-kontrollált cukorbetegség esetében ez súlyos kómát és halált is okozhat.
- A nukleoproteinek purin összetevőinek oxidatív lebontása húgysavat (urátot) eredményez. *Emberben* a termelt mennyiségnek kb. a felét tudja a vese kiválasztani; a többi a szövetekben (főleg a porcban) raktározódik.
- Az ecetsav csak átmenetileg jelent nem-illékony savat, mert az *emberi* szervezet gyorsan át tudja alakítani CO_2 -dá és vízzé.

A táplálék szerves anionjai (acetát, citrát, laktát, malát, glükonát és inzulin jelenlétében a ketosavak anionjai) a metabolikus lebontásuk során nem-illékony savakat és bázist (HCO_3^- -ot) hoznak létre. A tápcsatornából naponta 20-40 mekv alkáli veszik el a székletbe HCO_3^- formájában. Ez egyenértékű nem-illékony savak hozzáadásával.

Nem-illékony savak és bázisok termelése a tápanyagokból

Táplálékbeli forrás	Sav vagy bázis termelése	Sav vagy bázis napi termelt mennyisége(mekv/nap)	
Szénhidrát	0 0	0	0
Lipid	0 0	0	0
Aminosavak			
S-tartalmú kationos (Lys, Arg, His)	H ₂ SO ₄	70	
anionos (Asp, Glu)	HCl	135	
	HCO ₃ ⁻		100
Szerves anionok (pl. acetát, citrát)	HCO ₃ ⁻		60
Foszfátok	H ₂ PO ₄ ⁻	30	
Nettó savtermelés		75	

A H⁺ ionok normális tartományban tartására három fő mechanizmus létezik:

- a H⁺ ionok kapcsolódása a pufferek alkalikus összetevőivel (HCO₃⁻-tal, a fehérjék imidazolil-csoportjaival, a sejteken belül a szerves és szervetlen foszfátokkal stb.),
- a CO₂ mennyiségének csökkentése a CO₂ légzőszerveken keresztüli eltávolításával,
- a nem-illékony savak csökkentése a H⁺ vese és tápcsatorna általi eltávolításával.

Savfelvétel és a vizeletben levő savak

Amellett, hogy lényegében az összes glomerulárisan filtrált HCO₃⁻-ot a vesesatornácskák visszaszívják a vérbe, a veséknek ki kell választaniuk a belseg termelt savakat is, amelyek mennyisége függ a tápláléktól.

A nyugat-európai és az amerikai átlagos *emberi* táplálék (amiben elég magas a fehérjetartalom) naponta mintegy 50 és 100 mekv H⁺-t termel. A vesesatornácskák nem tudnak 3 pH-egységnél nagyobb pH-grádiens létrehozni a vizelet és a vérplazma között (azaz a vizelet pH-ja nem lehet 4,4-nél kisebb) ⇒ a vesének a savakat puffereelt (kombinált) formában kell kiválasztania.

A két fő vizeletbeli savpuffer:

- a monohidrogénfoszfát (HPO₄²⁻) és
- az ammónia (NH₃).

Ezek kötik meg a kiválasztott protonokat ⇒ a titrálható sav tehát H₂PO₄⁻ és NH₄⁺ formájú.

⇒ A nettó savexkréción = NH₄⁺ kiválasztás + H₂PO₄⁻ kiválasztás – HCO₃⁻ kiválasztás. Ennek értéke *emberben* normálisan 1 mekv/testsúly-kg/24 óra.

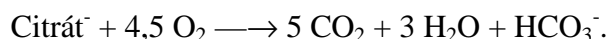
A HCO₃⁻ visszaszívódásának legnagyobb része a proximális nefronsatornácskákban zajlik és Na⁺-tól függő folyamat. A savkiválasztás (a HCO₃⁻ regenerációja) legnagyobb része a disztális nefronsatornácskákban történik és nem függ a Na⁺-tól.

A bázisok anyagcsere-eredete

A tápanyagok anyagcserebeli átalakítása és lebontása nem mindig savanyítja a testnedveket; egyes tápanyagok alkalinizáló hatásúak.

- Így az aminosavakból felszabaduló ammónia (NH₃) és az ezt ártalmatlanító karbamid (H₂N-CO-NH₂) alkalikus jellegűek
- A gyümölcsökkel elfogyasztott szerves savak (pl. citrát, izocitrát, tartarát) a lebontásuk során H⁺-t fogyasztva alakulnak át CO₂-dá és vízzé.
- Az anionos aminosavak (Asp, Glu) anyagcsereje HCO₃⁻ létrejöttét eredményezi (szemben a S-tartalmú és a kationos aminosavakéval).

- A táplálékban jelenlevő más anionok májbeli oxidációja is HCO_3^- -ot eredményez:



Az ammónium ion (NH_4^+) kiválasztása és a sav—bázis egyensúly

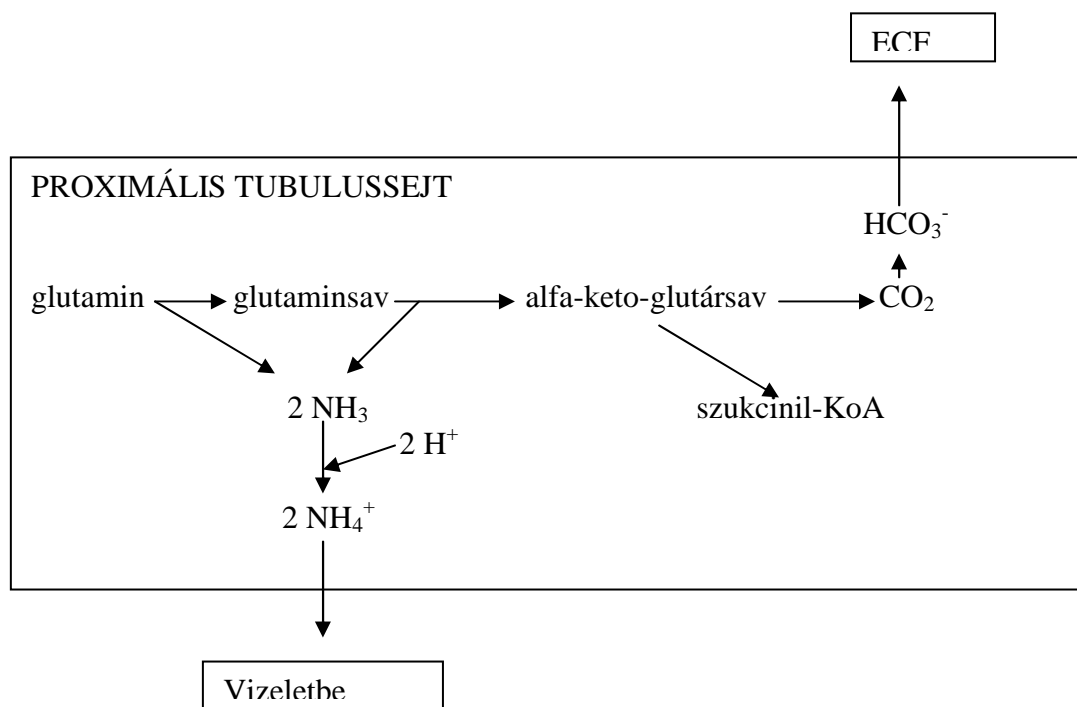
A vese növelni tudja a szervezet HCO_3^- tartalmát azáltal, hogy metabolizálja a glutamint és kiválasztja a fölösleges NH_4^+ ionokat:

- A Gln Glu-vá dezaminálódik, majd oxidatív dezaminálással elveszít még egy NH_3 -at, miközben α -keto-glutársavvá alakul.
- A 2 NH_3 protont vesz fel és a tubulussejt exkretálja a vizeletbe.
- Az α -keto-glutársav is lead egy CO_2 -ot, ami HCO_3^- -ként kerül az ECF-be.

A két NH_4^+ ion vizeletbe kiválasztása nettó H^+ -vesztéshez vezet, ha a ketoglutarát metabolizmusa közben keletkezett H^+ -okat viszi el. Ha az elvitt protonok végleg távoznak NH_4^+ formában, akkor a glutamin átalakítása NCO_3^- generáló folyamattá válik.

A proximális tubulussejtben generált HCO_3^- a bazo-laterális membránon át az ECF-ba jut., ahol pótolja az elhasznált bázist.

A keletkezett NH_4^+ ionok aktívan szekretálódnak a lumenális membránon át a vizeletbe.



Ha a proximális tubulussejtben képződött NH_4^+ nem szekretálódná a vizeletbe, hanem visszajutna az ECF-be, akkor a máj beépíti karbamidba. Ekkor azonban két proton képződik, ami a két HCO_3^- elvesztését okozná, így nettó savkiválasztás nem lenne.

\Rightarrow A vese csak akkor tudja növelni a szervezet ECF-jének HCO_3^- tartalmát, ha aktívan szekretálja az NH_4^+ ionokat.

A szervezet pufferrendszerei

Pufferek és pufferkapacitás

Gyenge sav és sója, illetve gyenge bázis és protonált sója a következő disszociációt mutatják:



A protonált forma egy erős bázis hatását, a deprotonált forma egy erős sav hatását tudja tompítani (pufferelni).

⇒ A gyenge sav esetében a HA és az A⁻ egyaránt pufferösszetevő, ahogy a gyenge bázis esetében is mind a HB⁺ és a B együtt pufferelő képességű.

Ha a puffer mindkét komponensének összes koncentrációját [P]-vel jelöljük, akkor a gyenge sav esetében (2)-ből

$$[\text{H}^+] = K_d \cdot \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}, \text{ és}$$

$$[\text{H}^+] = K_d \cdot \frac{[\text{P}] - [\text{A}^-]}{[\text{A}^-]}, \quad (4)$$

továbbá

$$\text{pH} = \text{p}K_d + \log_{10} \left\{ \frac{[\text{A}^-]}{[\text{P}] - [\text{A}^-]} \right\} \quad (5),$$

illetve általánosságban (bázisokra is érvényesen):

$$\text{pH} = \text{p}K_d + \log_{10} \left\{ \frac{[\text{deprotonált}]}{[\text{P}] - [\text{deprotonált}]} \right\} \quad (6)$$

Ez a **Henderson—Hasselbalch-egyenlet** (5) és (6).

Mivel a [H⁺] mértékegysége a fiziológiában 10⁻⁹ ekv/l (nanoekv/liter), ezért a fiziológiában

$$\text{pH} = 9 - \log_{10} [\text{H}^+] \text{ (ld (1) egyenlet).}$$

A **titrálási görbe** a protonált vagy a deprotonált komponens részarányának változása a pH függvényében. Ez számítható is a (4) egyenletből azzal a megközelítéssel, hogy az összes hozzáadott erős bázis a protonált (HA vagy HB⁺) komponenssel reagál csökkentve annak mennyiségét a sajátjával és növelve a sajátjával a deprotonált (A⁻ vagy HB) részarányát. A közelítő titrálási görbe egyenlete a következő:

$$[\text{A}^-] = [\text{P}] \cdot \frac{10^{\text{pH}-\text{p}K}}{1 + 10^{\text{pH}-\text{p}K}} \quad (4a)$$

Ez egy inflexiós ponttal rendelkező S alakú görbe, amelyben az inflexiós pont helye pH = pK_d értéknél van, és itt [A⁻] = ½ [P], vagyis az aktív puffer fele protonált, fele megdeprotonált állapotban van. Nyilván a puffer ekkor rendelkezik a legnagyobb **pufferkapacitással**, mert ekkor mind az erős sav, mind az erős bázis pH-eltoló hatását legerősebben tompítja. Minden puffer tehát azon pH-tartományban legjobb, amely a pH = pK_d körül található (ahogy ez a (6) egyenletből is látható).

Az élő szervezetekben azon pH-puffer anyagok, amelyek pK_d értéke a 6,8 és 7,4 pH-tartományba esik, csak

- a His aminosav imidazolil-csoportja ($pK_d \sim 7,0$ mmól/liter), illetve
- a $H_2PO_4^- \leftrightarrow HPO_4^{2-}$ rendszer ($pK_d \sim 6,8$ mmól/liter).

Ha feltételezzük, hogy 1 liter 20 mekv/liter koncentrációjú imidazolil-tartalmú oldatunk van, amiben $[Him^+] = [Im] = 10$ mekv, akkor az oldat pH-ja a (4) vagy a (6) egyenlet szerint 7,0. Ha most NaOH-dal titráljuk (elhanyagolható térfogatban adva hozzá adott mennyiségű NaOH-ot), akkor a hozzáadott NaOH a saját mennyiségével csökkenti a Him^+ és növeli az Im mennyiségét, és a kialakuló pH a (4) vagy (6) egyenletből az (1) egyenlet figyelembe vételével számolható. Így kapjuk meg az imidazolil-tartalmú pufferoldat titrálási görbét (1. ábra, A). Ennek a görbének a differenciáltja (meredeksége) a pufferoldat **pufferkapacitása** (1. ábra B).

Látható, hogy a titrálási görbe

- a legmeredekebb (a rendszer pufferkapacitása a legnagyobb) $pH = 7,0$ közvetlen környékén, pontosan ott, ahol $pH = pK_d$. A titrálási görbe alakja független pK_d értéktől, annak változása csak eltolja a görbét a pH-tengely mentén.
- közelítőleg egyenes (lineáris) a $pH = 6,5$ és a $pH = 7,5$ tartományban. Mivel az élettől összeegyeztethető testnedv-pH tartomány általában < 1 pH-egység, ezért a testfolyadékokra a lineáris szakasz alkalmazható.

Az ábra B részéből látható, hogy a **pufferkapacitás** (PK) ott a legnagyobb, ahol a titrálási görbe a legmeredekebb (hiszen annak deriváltjáról van szó): a PK a titrálási görbe meredekségének abszolút értéke.

pufferkapacitás (PK) = [savkomponens] vagy [báziskomponens]-változás/pH-változás (7)

Ha pl. a fenti 20 mekv/liter koncentrációjú maximális PK-ú ($pH = 7,0$) imidazolil-csoportot tartalmazó pufferhez hozzáadunk 2 mekv erős bázist, a pH-ja 7,18 lesz; ha 2 mekv erős savat adunk, akkor meg $pH = 6,82$ -re áll be. Vagyis a $pH = 7,0$ körül ennek a puffernek a PK-a

$\{(2 \text{ mekv} - (2 \text{ mekv}))\} / 7,18 - 6,82 = 11,2 \text{ mekv/pH}$.

A szervezet pufferrendszerei

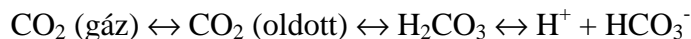
Az élő szervezetek nagy számú pH-pufferelő anyagot tartalmaznak.

- Ezek legnagyobb része a sejteken belül (IC) található (*foszfátvegyületek* és a *His-tartalmú fehérjék*),
- kivéve a *vérplazma fehérjéit* és az ECF-ben található kis mennyiségű *foszfátokat*;
- a vörösvérsejtek *hemoglobinja* (Hb) - bár IC - gyorsan puffereli az ECF-ba került savat vagy lúgot (emberben az ECF PK-ának közel 90 %-át jelenti); pufferkapacitása a pH 7,0 körüli tartományban ~ 12 mekv/pH. Ráadásul az oxigenizációja csökkenti a His-jeinek pK_d értékét (az O_2Hb erősebb sav), ami elősegíti a H_2CO_3 képződését a HCO_3^- -ből. Ezért minden egyes mmól Hb oxigenizációja a vér pH-ját savas irányba tolná 0,2 egységgel; ennek meggátolásához tehát 2,4 mekv erős bázis hozzáadása szükséges. (2. ábra).

A CO_2 — HCO_3^- rendszer

A sav—bázis állapot meghatározásában a CO_2 -nak kettős szerepe van:

1. a CO₂ erős savként viselkedik, amikor a parciális nyomása (PCO₂) megváltozik a testfolyadékokban;
 2. rögzített PCO₂ mellett a CO₂—H₂CO₃—HCO₃⁻ rendszer nagyon magas PK_a-ú pufferrendszer erős nem-illékony savakkal vagy erős lúgokkal szemben.
- A teljes reakciósor lépései:



Az oldott gáz meglehetősen lassan reagál a vízzel (ezt kell gyorsítani); az utolsó lépés pK_a értéke majdnem 3,4 (K_d ~ 4.10⁻⁴; vagyis a szénsav maga elég erős sav).

A Hgmm-ben mért PCO₂ és az oldott gáz koncentrációja (mM-ban) között ismert a Henry—Dalton-összefüggés:

$$[\text{CO}_2]_{\text{old}} = 0,03 \cdot \text{PCO}_2 \quad (7)$$

ahol PCO₂ ~ 40 Hgmm, és így [CO₂]_{old} = 1,2 mM.

A hidrációs reakció lassú (másodperceken át tart), de gyorsítja a *szénsavanhidráz* enzim (amely jelen van a *vörösvérsejtek*ben, valamint a H⁺-t és a HCO₃⁻-ot transzportáló *hámokban*). E reakció egyensúlyi állandója

$$K_{\text{hidr}} = [\text{H}_2\text{CO}_3]/[\text{CO}_2]_{\text{old}} = 2 \cdot 10^{-3}.$$

Az oldott CO₂-ra vonatkoztatott protondiszociációs reakció egyensúlya:

$$K_d = ([\text{H}^+].[\text{HCO}_3^-])/[\text{CO}_2]_{\text{old}} = 4 \cdot 10^{-4} \cdot 2 \cdot 10^{-3} = 8 \cdot 10^{-7} = 800 \text{ nmól/liter},$$

Ahonnán a Henderson—Hasselbalch-egyenletet (4) vagy (6) alkalmazva, behelyettesítve a (7) egyenletet, azt kapjuk, hogy

$$\text{pH} = 6,1 + \log_{10} ([\text{HCO}_3^-]/0,03 \cdot \text{PCO}_2) \quad (8)$$

Ez az összefüggés lesz az alapja a *sav—bázis állapotok grafikus ábrázolásának* is.

Ha ebbe beírjuk a fejezet elején található és az *emberre* jellemző fiziológiás normális értékeket, akkor az ECF pH-jára a következőt kapjuk:

$$\text{pH} = 6,1 + \log_{10} [24/(0,03 \cdot 40)] = 7,4.$$

Ez a pufferrendszer kémiaiilag 6,1 körüli pH-n volna legnagyobb pufferkapacitású, az élő szervezetben kitűnően szabályoz pH = 7,4 körül is, mert a PCO₂-t a *légzés*, a [HCO₃⁻]-t meg elsősorban a *vese* és a *csontok* HCO₃⁻ raktára tartja szűken a megfelelő tartományban.

Egy személy szervezetének (pontosabban ECF-jének) sav—bázis állapota pontosan *diagnosztizálható* a (8) egyenletben levő tényezők közül kettő pontos meghatározásával. A verőeres vér PCO₂ és pH értéke könnyen mérhető a modern eszközökkel. Az artériás vér homogén, mert jól keveredik a tüdőben és a szívben; viszont a vénás vér inhomogén, mert az állapota függ attól a szövetből, amelyből kifolyik. A vénás vér átlagos mintáját a vena cavából lehet nyerni.

A CO₂—HCO₃⁻ rendszerre alkalmazott Henderson—Hasselbalch-egyenletet lehet aritmetikus (nem-logaritmusos) formában is használni:

$$[\text{H}^+] = 800 \text{ nmól/liter} \times 0,03 (\text{PCO}_2)/[\text{HCO}_3^-] = 24 (\text{PCO}_2)/[\text{HCO}_3^-],$$

ahol $[\text{H}^+]$ nmól/literben adódik, PCO_2 mértékegysége Hgmm, a $[\text{HCO}_3^-]$ -é pedig mekv/liter.

A szénsav—hidrogénkarbonát oldat titrálása erős nem-illékony savval/bázissal

Ha a PCO_2 -t átbuborékolatással 40 Hgmm-en tartjuk, akkor kapjuk a PCO_2 -izobárt a (8) egyenletből $[\text{HCO}_3^-]$ -ot kifejezve, ami így a pH függvénye lesz:

$$[\text{HCO}_3^-] = 0,03 \cdot \text{PCO}_2 \cdot 10^{\text{pH}-6,1}$$

(3. ábra). A $[\text{HCO}_3^-]$ —pH diagramban a titrálási görbét a 0 pontban kezdjük, ami a normális fiziológiás *emberi* vérplazma értékeinek metszetében található. Itt $\text{PCO}_2 = 40$ Hgmm, $\text{pH} = 7,4$ és $[\text{HCO}_3^-] = 24$ mekv/liter.

Ha erős lúgot (NaOH-ot) adunk hozzá, akkor az OH- csoport a H_2CO_3 -mal reagál és növeli a $[\text{HCO}_3^-]$ -t; így 5 mM NaOH hozzáadására ez utóbbi felmegy 29 mekv-re. Így jutunk a görbe mentén B pontba.

Ha erős savat (HCl) adunk hozzá, akkor meg a H^+ a HCO_3^- -hoz kötődik, csökkentve azt 19 mekv-re. Így érjük el az izobáron az A pontot.

Hasonlóan kapható meg az ECF sav—bázis állapota a verőeres vérből nyert minták adatai alapján: fel kell vinni a mért $[\text{HCO}_3^-]$, pH és PCO_2 értékeket a $[\text{HCO}_3^-]$ —pH diagramra. A szervezet rendellenes működései úgy változtatják az ECF sav—bázis állapotát, mintha titrálnák a testfolyadékokat illékony és/vagy nem-illékony savval vagy bázissal.

A szervezetben csak annyival bonyolultabb a helyzet, hogy a HCO_3^- -ot tartalmazó puffer mellett vannak még *fehérje* (elsősorban *hemoglobin*) pufferek is, és ezek együtt titrálhatók illékony vagy nem-illékony savakkal/bázisokkal. Az eredmények szintén feltüntethetők a $[\text{HCO}_3^-]$ —pH diagramon.

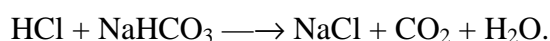
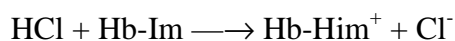
Mesterséges ECF titrálása szénsavval és nem-illékony savakkal

Az ECF-hoz hasonló puffer sajátosságú oldat a *mesterséges ECF*, amelynek NaCl-koncentrációja 125 mekv/liter és tartalmaz 24 mekv/liter koncentrációban még NaHCO_3 -ot is, és benne vannak a vérben levő vérplazmafehérjék és a hemoglobin is. A hemoglobin normális koncentrációja $\sim 2,25$ mM/liter vér, a vérplazmafehérjéké 70 g/liter vérplazma. Mivel a normális vértérfogat $\sim 5,3$ liter, és ebből 2,9 liter a vérplazma, a 14,4 liternyi mesterséges ECF tartalmaz 11,9 mmól Hb-t és 200 g vérplazmafehérjét is.

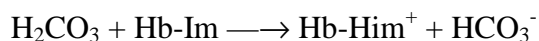
Az ECF teljes pufferkapacitása a Hb és a vérplazmafehérjék PK-ainak összege; az előbbie kb. 10 mekv/pH, az utóbbi meg kb. 1,4 mekv/pH. Ezért az ECF teljes pufferkapacitása mintegy 11 mekv/pH.

Ha HCl-t adunk a mesterséges ECF-hez, akkor az összes hozzáadott H^+

- vagy a Hb vagy a vérplazmafehérjék imidazolil-csoportjaihoz kapcsolódik,
- vagy a HCO_3^- -hoz:

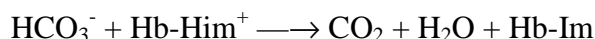
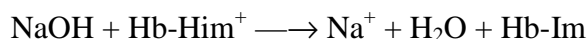
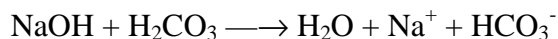


Ha viszont a PCO_2 növelésével illékony H_2CO_3 -at adunk a rendszerhez, akkor csak a Hb imidazolil-csoportjai pufferelemek:



Tehát a mesterséges ECF szénsavval való titrálásakor a pufferelt protonokkal egyenértékű HCO_3^- jelenik meg: a $[\text{HCO}_3^-]$ növekedése egyenértékű a hozzáadott sav koncentrációjával.

Ha erős nem-illékony bázist adunk a mesterséges ECF-hoz, akkor a hozzáadott OH^- a szénsavval és a Hb-nal pufferelődik HCO_3^- -at képezve, de ezt az imadolil-csoport protonálja:

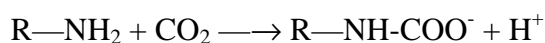


Ha az ECF pufferkapacitása ismert, a mesterséges ECF-ben levő nem-hidrogénkarbonát (vagyis fehérje) puffer-összetevők titrálási görbéje megszerkeszthető. Mivel a hemoglobin titrálási görbéje lineáris a 7,0-től 7,8-ig érő pH-tartományban, csak egy 11-es mekv/pH meredekségű egyenes vonalat kell húzni a hozzáadott bázis—pH diagramon. A $[\text{HCO}_3^-]$ —pH diagramon e titrálási görbe rárajzolásakor azonban a görbét *negatív meredekséggel* kell ábrázolni, mert a hozzáadott bázis koncentrációja egyenértékű a $[\text{HCO}_3^-]$ csökkenésével.

Egy titrálási görbében a függőleges pozíció önkényes; a zérus pont függ a pufferoldat kezdeti pH-jától. Tehát lehet úgy választani a körülményeket, hogy a titrálási görbe a grafikon egy adott pontján haladjon át. Az ábrán az ECF számított titrálási görbéjét reprezentáló egyenes vonal a fiziológiás (normális) 0 ponton halad át -11 mekv/pH meredekséggel. Ha a PCO_2 -t a 40 Hgmm-ről megduplázzuk (80 Hgmm-re), akkor a $[\text{HCO}_3^-]$ 24-ről 27 mekv/literre nő és a pH 7,25-re süllyed. Ha nem volna jelen a fehérjék pufferelő hatása, akkor a pH 7,15-re esne le.

Az ECF titrálási görbe meredeksége arányos a vérben levő Hb koncentrációjával. Az ábra jobb alsó sarkában a $[\text{Hb}]$ -val jelölt betét felhasználható a titrálási görbe megszerkesztéséhez a $[\text{Hb}]$ bármely értékére úgy, hogy egyenes vonalat húzunk a normális (7,4 és 24) pontból a mért $[\text{Hb}]$ értékhez. (**4. ábra**).

A fehérjeoldatok szénsavval való titrálását bonyolítja, hogy a CO_2 közvetlenül kötésbe kerülhet a Hb és a vérplazmafehérjék terminálisán és oldalláncain levő aminocsoportokkal, karbaminsavat létrehozva:



Mivel a karbaminsav a szerkezet pH-ján teljesen disszociál, a létrejött H^+ ionokat is pufferelni kell. A PCO_2 megnövekedése a karbaminsavat is növeli a fehérjéket is tartalmazó oldatokban, és a hozzáadott sav koncentrációja valamivel nagyobb, mint a $[\text{HCO}_3^-]$ növekedése, ám a hiba oly kicsi, hogy további elemzésétől eltekintünk.

Nem-illékony savval való titrálás (a visszatitrálás fogalma)

Közvetlenül nem jeleníthető meg a $[\text{HCO}_3^-]$ —pH diagramon, mert a hozzáadott H^+ ionok

- egy része kombinálódik a HCO_3^- tal,
- másik része meg az imidazolil-csoportokkal

⇒ a $[\text{HCO}_3^-]$ változása kisebb, mint a hozzáadott sav koncentráció növekedése.

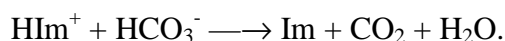
Mégis megbecsülhető a hozzáadott nem-szénsav erős sav koncentrációváltozása a visszatitrálás fogalmát alkalmazva a $[\text{HCO}_3^-]$ —pH diagramra.

Ha erős nem-illékony savval titráljuk a mesterséges ECF-ot, akkor a hozzáadott H^+ ionoknak csak egy része kombinálódik a HCO_3^- -tal, míg egy másik része a fehérjék imidazoli-csoportjával kapcsolódik \Rightarrow a $[HCO_3^-]$ -változás most kisebb lesz, mint ami a hozzáadott erős sav mennyiségéből következne. Mégis könnyen megbecsülhető a hozzáadott sav mennyisége a visszatitrálás alkalmazásával a $[HCO_3^-]$ —pH diagramra.

Vegyünk egy ismert kezdeti pH-jú oldatot, amelyhez ismeretlen mennyiségű nem-illékony erős savat adunk. Ez a mennyiség meghatározható a kezdeti pH-ra visszatitrálással úgy, hogy eltávolítjuk a sav által felszabadított szénsavat (**5. ábra**).

Legyen a mesterséges ECF a normális alapállapotban: $pH = 7,4$; $[HCO_3^-] = 24$ mekv/liter; $PCO_2 = 40$ Hgmm. Ha ismeretlen mennyiségű HCl-t adunk hozzá, akkor az ECF a normális 0 pontból titrálódik az A pontig ugyanazon a $PCO_2 = 40$ Hgmm izobáron, mint ahol a 0 pont is volt. Az A pontban a hozzáadott H^+ ionok jó része a $[HCO_3^-]$ -t csökkenti és az CO_2 -ként jelenik meg, de egy része a fehérjék imidazolil-csoportjával képez protonált HIm^+ oldalláncot.

A PCO_2 csökkentésével történő visszatitrálás megadja a kívánt információt. Ha PCO_2 csökken, akkor a H^+ ionok disszociálnak a HIm^+ csoportokról és a HCO_3^- -tal kombinálódnak:



(Éppen ez történik a vérrel, amíg a légólyagocskák falán levő hajszálerekben folyik.)

Ennek a reakciónak a titrálási görbét reprezentálja az ábrán a -11 mekv/pH meredekségű AB vonal az A ponton át. A $PCO_2 = 25$ Hgmm-re csökkentése titrálja vissza az oldatot a B pontban levő normális pH-ra (7,4-re). Ekkorra a protonált HIm^+ csoportokban levő összes H^+ leadódik ismét, ezek mindegyike HCO_3^- -tal kapcsolódik és CO_2 -ként eltűnik. Vagyis a $[HCO_3^-]$ csökkenése normális pH-n pontosan megegyezik a hozzáadott HCl mennyiségével, és ez éppen az 0B függőleges távolság a diagramon. $0B = 9$ mekv, vagyis eredetileg 9 mmól nem-szénsav erős savat adtunk a mesterséges ECF 1 literéhez.

Az ábrán mutatott két párhuzamos ECF titrálási görbe közti függőleges távolság állandó $\Rightarrow PA = 0B$. Elég tehát a PA távolságot lemérni.

Ha egy verőeres vérmintában rendellenes a pH, a PCO_2 , és/vagy a $[HCO_3^-]$, akkor **sav—bázis zavar** van az ECF-ben.

Mekkora e zavar nagysága?

A PCO_2 érték jó mértéke a szénsav-egyensúlytalanságnak, de a $[HCO_3^-]$ nem közvetlen mértéke a nem-szénsav sav általi zavarnak (a fehérjék miatt), hanem a kérdéses mennyiség a hozzáadott nem-illékony sav vagy bázis koncentrációja. A $PA = 0B$ távolságot ezért **bázishiány**nak (bázisdeficitnek) nevezik. A normális ECF titrálási görbéje *fölötti* pontok esetén pedig a függőleges távolság a **bázisfölség** (bázisexcess).

$$\text{bázisfölség (BE)} = \{[HCO_3^-] - 24\} - 11 (pH - 7,4)$$

A teljes vér pufferkapacitása ~ 30 mekv/pH, mert a hemoglobin is teljes egészében a vérben van. A teljes vér titrálási görbét az ábrán az $0P'$ vonal adja.

A **bázisfölség** (BE) a puffer bázis tényleges koncentrációja mínusz a normális puffer bázis koncentráció az egész vér 1 literében mekv-ben. A normális BE-tartomány a verőeres vérben -2-től +2 mekv/liter érték között van.

- A normális teljes vér összes puffer bázisainak koncentrációja ~ 48 mekv/liter; ehhez viszonyítják a valóságos eltérését. Ebből normálisan
- $[HCO_3^-] = 24$ mekv/liter,
- [vérplazmafehérjék] $\sim 13-15$ mekv/liter, és

- $[\text{Hb}^-/\text{HbO}_2^-] \sim 9-11 \text{ mekv/liter}$.

Látszólagos anionhiány (LAH, anion gap)

Az elektroneutralitás érvényessége miatt minden testfolyadékban a kationok és az anionok mekv-ben kifejezett mennyiségének azonosnak kell lennie egy adott (1 liter) térfogatban. A vérszérum elektrolitjainak rutin meghatározásai a kationokat pontosan mérik, az anionoknak azonban csak egy részét. Az összes kationok és az összes anionok koncentrációi közötti látszólagos eltérés a **látszólagos anionhiány** (LAH, anion gap).

Meghatározása: $\text{LAH} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$.

Ez egy virtuális érték, nem egy specifikus aniont jelent, hanem a rutinban nem meghatározható anionokat:

- a polianionos vérplazmafehérjéket,
- a szerves foszfátokat,
- a szulfátot,
- a szerves savak anionjait.

Az ember verőeres vérében a látszólagos anionhiány normális értéke $12 \pm 4 \text{ mekv/liter}$.

A LAH legnagyobb részét a polianionos vérplazmafehérjék teszik ki.

A LAH növekszik minden szerves sav hozzáadódására (vagyis *metabolikus acidóziskor*: diabetikus és alkoholos ketoacidózisban, laktikémiában és veseelégtelenségben). Léteznek azonban olyan metabolikus acidózis-állapotok is, amikor a LAH nem nő; ilyenkor a vérszérum $[\text{Cl}^-]$ -ja nő. Ilyen a hasmenés, a renális tubuláris acidózis, a kezelés acetazolammal, ammónium-kloriddal vagy Arg.HCl-lel.

Hiperklorémiás acidózisban a LAH természetesen nem változik. Légzési acidózisban a LAH nem nő, mert a fölös H^+ a H_2CO_3 -ból származik.

Testfolyadékok illékony és nem-illékony savakkal történt titrálási görbéinek időbeli függése

Ha egy vizes oldatot keverővel ellátott lombikban titrálunk, a hozzáadott sav vagy bázis néhány másodperc *átmeneti (tranzien) állapot* után egyenletesen elkeveredik és a pH a végső értéken stabilizálódik *állandósult egyensúlyi állapot*ként.

A szervezetben a keveredési és szabályozási folyamatok időtartama néhány perctől néhány hétig tarthat, mielőtt a tranzien állapotot felváltja az állandósult egyensúlyi állapot. Általánosságban a *kicserélődési idő* alatt a koncentráció állandó anyagátáramlás mellett 1/e részére ($\sim 37\%$ -ára) esik le. Megközelítőleg az új állandósult állapot a kicserélődési idő 3-5-szöröse után áll be. Ha több kompartmentum is van, akkor az összetett rendszer többféle kicserélődési ideje tovább bonyolítja a folyamatok leírását. Márpedig az élő szervezetekben eleve több folyadéktér is van.

A pH befolyásolja a belégzett, illetve a leadott CO_2 mennyiségét. A levegő kicserélődési ideje (tüdőtérfogat/alveoláris szellőzés) a tüdőben emberben nyugalomban ~ 2 perc. Ha például a belégzett levegő PCO_2 értéke hirtelen megnő, akkor a P_ACO_2 kezdeten gyorsan nő, de azután a növekedés lassul és kb. 10 perc múlva éri el a maximumát.

A vér átlagos kicserélődési ideje (vértérfogat/keringési perctérfogat) ~ 1 perc. De ez csak durva átlag, mert az áramlási sebesség régióként nagyon eltérő lehet.

Az egész szervezet CO_2 -mennyiségének növekedése a belégzett levegő PCO_2 hirtelen megnövekedését követően ezért elég lassan növekvő hiperbola, amely kb. 300 perc múlva éri el a maximumának 90 %-át; a végső állandósult érték 99 %-ának eléréséhez feltehetőleg hetek szükségesek.

A légzési és a vérkeringési kompartmentumokból eredő tranziensek mellett legalább három olyan aktív fiziológiai folyamat is létezik, *ami HCO_3^- -ot juttat az ECF-ba*:

1/ a H^+ és/vagy a HCO_3^- kicserélődése a *sejtmembránokon* át,

- 2/ a HCO_3^- felszabadulása a csontokból,
 3/ a vesék általi H^+ szekréció.

A sejtmembránokban levő transzporterek a $[\text{H}^+]_{\text{ic}}$ -t és a $[\text{HCO}_3^-]_{\text{ic}}$ -t az ECF-étől eltérő, nem-egyensúlyi értéken tartják (ld később) aktív pumpákkal: a H^+ -t kifelé juttatják és/vagy a HCO_3^- -ot felveszik. E folyamatok kicserélődési időinek tartománya percektől órákig tart.

Az extracelluláris acidózis növeli a NaHCO_3 és a CaCO_3 nettó felszabadulását a csontokból. A CO_3^{2+} egy része a H^+ -nal HCO_3^- -tá alakul, a pH közeledik a normálhoz. E folyamatok kicserélődési ideje órák vagy napok nagyságrendjébe esik.

Az EC acidózis serkenti a vesét a savszekrécióra. Ez lassan növeli a vér $[\text{HCO}_3^-]$ -jét. Az új állandósult állapot eléréséhez kb. 2 hét szükséges.

⇒ A szervezet teljes szénsavas titrálási görbéje az idővel változik (**6. ábra**). Például 24 óra múlva az egész szervezet látszólagos pufferkapacitása már ~ 50 mekv/pH, mert több (fent említett) folyamat is bekapcsolódik a szabályozásba.

Nem-illékony sav hozzáadása esetén a HCO_3^- és a fehérje pufferek is titrálódnak. A hozzáadott sav koncentrációja a korábban leírt visszatitrálási módszerrel megbecsülhető.

Normális és rendellenes sav—bázis értékek

Az emberi verőeres vér normális pH-értékei (normohidria) 7,35 és 7,45 között mozognak.

- **Acidózisban** a verőeres vérplazma $\text{pH} < 7,35$.
- **alkalózisban** a verőeres vérplazma pH -ja $> 7,45$.

Ezekben az esetekben az ECF puffereket sav vagy bázis titrálta a normálistól eltérő más értékre. De a normális pH-tartományon belüli pH sem feltétlenül jelenti azt, hogy a sav—bázis állapot normális (ld előbb), mert a többi állapotjelző (PCO_2 , $[\text{HCO}_3^-]$ vagy bázisfölség) lehet rendellenes.

Az artériás vér PCO_2 értéke (P_aCO_2) a szénsavzavarok mértéke, mert a P_aCO_2 megváltozásai közvetlenül kapcsolatba hozhatók a légzőrendszer rendellenes működésével. A verőeres vér PCO_2 -tartománya normálisan (**normokapnia**) 35 és 45 Hgmm között van.

- **Hiperkapniáról** beszélnek, ha $\text{P}_a\text{CO}_2 > 45$ Hgmm,
- **hipokapnia** esetén viszont $\text{P}_a\text{CO}_2 < 35$ Hgmm.

Az előbbi szénsavat ad a testnedvekhez, és azokat savas irányba titrálja ⇒ ezért nevezik **légzési acidózisnak** is; a hipokapnia viszont a **légzési alkalózis**.

A verőeres vér normális $[\text{HCO}_3^-]$ -ja (normokarbia) 22 és 26 mekv/liter között van. Ezért a bázisfölség normális értéke -2 és +2 mekv közötti érték. A bázishiányt néha nevezik **metabolikus acidózisnak**, míg a bázisfölség meg a **metabolikus alkalózis**.

A sejtek sav—bázis állapotának szabályozása

Az utóbbi időben kifejlesztettek egyszerű és megbízható módszereket a sejteken belüli (IC) pH közvetlen mérésére (pl. az R.C. Thomas által kifejlesztett mélyített hegyű pH-érzékeny üveg mikroelektrod, 1974; vagy a ^{31}P magmágneses rezonancia spektroszkópia alapján történő mérés a klinikumban, amivel igen kicsiny szövetmintában mérhető a két szerves foszfát koncentrációinak aránya). Ez robbanásszerűvé növelte a tudásunkat a sejtek pH-járól és szabályozásáról.

A sejtfoliadék pH-ja

Ez nem egyetlen, jól meghatározott mennyiség, mert a sejtfoliadékban több sejtsejtszervecske van a citoszólól eltérő pH-val. De még a citoszól pH-ja is függ a sejt típusától és az aktivitási állapotától. Az *emlős* sejtek citoplazmájában a pH tartománya rendszerint 6,8 és 7,3 között van (vázizomrostoké 6,9 és 7,2 között; a szívizomé 7,0 és 7,4 között; a méjsejteké kb. 7,2; az agyi neuronoké ~ 7,1).

A H^+ és a HCO_3^- áramlások közti kapcsolatok

Mivel a CO_2 szabadon átjut a sejtmembránokon, már igen kis koncentrációgradiens is eltávolítja a termelt CO_2 -ot a sejtől. Ezért általában felteszik, hogy $PCO_{2,citoszól} = PCO_{2,intersticium}$.

A HCO_3^- ion kijutása a sejtől megkülönböztethetetlen a H^+ ion belépésétől. A belépő H^+ a HCO_3^- -tal kapcsolódik H_2CO_3 -at képezve, ami kidiffundál a sejtől, nettó HCO_3^- -vesztést eredményezve.

A H^+ ionok nincsenek egyensúlyban a sejt membránjain át

A H^+ ionra is érvényes a Nernst-egyenlet, ami leírja az egyensúlyi megoszlást a membránpotenciál hatására:

$$E_H = -(RT/zF) \ln ([H^+]_1/[H^+]_2),$$

amiből

$$pH_{ic} = pH_{ec} + E_H/61,5,$$

ahol E_H a proton egyensúlyi membránpotenciálja mV-ban. Mivel a tényleges membránpotenciál (V_m) nem azonos E_H -val (de nem nagyon tér el tőle), ezért pH_{ic} nem azonos pH_{ec} -vel. Ha pl. $V_m = -90$ mV, és ez lenne az egyensúlyi E_H , akkor pH_{ic} értéke $7,4 + (-90/61,5) = 5,94$ lenne. Ám az *emlős* vázizomrostokban a pH_{ic} értéke több mint 1 pH-egységgel nagyobb.

A sejtek az illékony és a nem-illékony sav általi terhelésre a sav kipumpálásával reagálnak energiabefektetéssel, és a pH néhányszor tíz perc alatt visszatér a normális értékre.

A savkipumpálás mechanizmusai

Két ismert mechanizmus van az *emlős* sejtekben:

1. a Na^+/H^+ kicserélés (aminek energiaforrása a Na^+, K^+ -ATPáz működése),
2. a Na^+ -tól függő HCO_3^-/Cl^- kicserélődés.

Messze döntő jelentőségű az 1/ mechanizmus; a második fontosságát a pH-szabályozásban még nem értjük teljesen.

A Na^+/H^+ csere (NHE) egy másodlagos aktív transzport, amely sohasem elektrogén (nem függ a membránpotenciáltól). Függ viszont a külső és a belső $[Na^+]$ -tól és a külső és a belső pH-tól.

A Na^+ -tól függő HCO_3^-/Cl^- kicserélő rendszer valójában $NaCO_3^-$ -ot cserél Cl^- -ra.

A molekuláris mechanizmus egyik esetben sem ismert még teljesen.

A pH-t meghatározó aktív, passzív és metabolikus tényezők

A tényleges molekuláris mechanizmusok még alig ismertek, csak a folyamatokat leíró modellek léteznek.

A *békák vázizomrostjaiban* H^+ -nel szabályozott nem-szelektív anioncsatornák vannak, amelyek Cl^- , laktát $^-$, HCO_3^- és más kis anionokat engednek át. Ezek az ioncsatornák

kinyitódhatnak a belülről kötődő H^+ ionokra, de bezárulnak, ha a protonok kívül kötődnek hozzájuk. Nyugalomban e csatornák többsége zárva van, ezért a HCO_3^- kijutása lassú.

Hosszan fenntartott összehúzóadásakor hipoxiás acidózis lép fel a, a tejsavat és más savakat el kell távolítani (másképp a glikolízis lelassul). A H^+ -t a Na^+/H^+ antiporter viszi ki Na^+ -felvétel mellett; a laktát az említett anioncsatornákon át jut ki. Ám a tejsav egy része nem-ionizált formában a membrán lipid régióját át jut ki.

A laktát kijuttatását a belső és a külső pH szabályozza:

- a tejsavtermelés süllyeszti az IC pH-t, amire az anioncsatornák kinyílnak, kiengedve a laktátot;
- ha viszont a kijuttatott tejsavat a keringés nem szállítja el, akkor kívül süllyed a pH, és ezért becsukódnak az anioncsatornák, gátolva a laktát visszajutását.

Az intracelluláris folyadékok pufferkapacitása

Ez megbecsülhető a sejtek szénsavval titrálásával vagy nem-szénsav sav IC injektálásával CO_2 hiányában. A mért PK függ a sejt típusától és a kísérletes körülményektől. A *gerinces* szövetekben a típusos PK értékek 40 és 60 mmól/pH között vannak (pl. a *macska szívizomban* 23 mmól/pH, a *csirkék vázizmaiban* 118 mmól/pH).

Ám a kísérletesen meghatározott PK nem szükségszerűen adja meg az ICF tényleges PK-át, mert mert egy sav hozzáadása a citoszólhoz megváltoztatja a metabolikus savak állandósult koncentrációit, gyorsan megváltoztatja a H^+ ionok megoszlását a citoszól és a sejtszervecskék között, lassabban a sejtek és az ECF között.

A szervezet sav—bázis állapotainak szabályozása

Az előző fejezetrészek alapján világos, hogy a szénsav és a nem-illékony savak fölöslege sokkal gyakoribb, mint a hiányuk. Az *ember* szervezete naponta termel több mint 13 mólnyi szénsavat, és ezt a légzőszervek (a tüdők) le is adják. A vesék naponta mintegy 5 mólnyi H^+ -t választanak ki azért, hogy a glomerulárisan filtrált HCO_3^- -ot visszanyerjék. E folyamatok akármelyikének hatékonyságában bekövetkezett csökkenés a savak felgyülemléséhez vezet.

Mindkétféle sav kijuttatása a szervezetből energiát igényel. A CO_2 kiküszöböléséhez kell a légzőizmok munkája és a szívverés vért keringető munkája. A vesékben a H^+ ionok transzcelluláris transzportja igényli a vérplazma—nefroncsatorna-üreg közötti elektrokémiai gradienssel szembeni energiát. \Rightarrow Akármelyiük rosszabbul működése nagyobb eséllyel hoz létre savfelgyülemlést (acidózist), mint a savszintek süllyedését (alkalózist). A viszonylagos savhiány könnyen orvosolható a saveliminációra fordított energia csökkentésével.

Egy egyén szervezetének sav—bázis állapota a klinikumban felmérhető a verőeres vérmintájának pH, PCO_2 és $[HCO_3^-]$ értékeiből, ha ezeket ábrázoljuk a $[HCO_3^-]$ —pH diagramon; a diagnózis pedig a kapott pont helyzete alapján felállítható. A lehetséges diagnózisok között további releváns adatok (például hányás, hasmenés fennállása, a veseműködés és a légzés funkciók tesztjeinek adatai) alapján lehet különbséget tenni.

A klinikumban észlelt sav—bázis rendellenességek mindegyike valamiféle elsődleges elváltozás következménye egyik vagy több szervezeti működésben. Ezek az elsődleges tényezők közvetlenül változtatják meg az ECF szénsav—hidrogénkarbonát pufferrendszerének egyik, másik vagy mindkét változóját: a $[HCO_3^-]$ -t és/vagy a PCO_2 -t. A kórisme fontos nagy része éppen ennek az elsődleges megváltozásnak a felismerése. A két változó mindegyike nőhet vagy csökkenhet, \Rightarrow alapjában 4 egyszerű elsődleges eltérés lehetséges:

1. **hiperkapnia** (PCO_2) nő)

de lehet másodlagos válasz a légzési acidózisra. A kezelés célja a sav—bázis egyensúly helyreállítása, és nem csak az egyik mért változó normális értékre visszaállítása.

2/ Ugyanígy az alacsony vagy a magas PCO_2 is létrejöhet elsődleges zavar nyomán, de lehet következménye már kompenzációs válaszoknak is.

3/ A **teljes CO_2 -tartalom** nem mindig nő alkalózisban vagy csökken acidózisban (ld alább a táblázatot is). Az összes $[\text{CO}_2]$ mintegy 90 %-a a $[\text{HCO}_3^-]$, 5-5 %-a az oldott CO_2 és a H_2CO_3 , \Rightarrow az oldott CO_2 csak kissé szerepel az összes $[\text{CO}_2]$ -ban; viszont az összes CO_2 koncentráció csak kevés információval bír a légzőszervek funkcionális állapotára nézve. A laboratóriumok többsége a $[\text{CO}_{2,\text{összes}}]$ -t méri (és nem a $[\text{HCO}_3^-]$ -t).

Elsődleges és másodlagos változások a $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ rendszerben

	Acidózis	Alkalózis
Légzési	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$ s. $\text{PCO}_2 \uparrow$; arány < 20 $[\text{CO}_{2,\text{összes}}] \uparrow$	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$ s. $\text{PCO}_2 \downarrow$; arány > 20 $[\text{CO}_{2,\text{összes}}] \downarrow$
Metabolikus	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$ s. $\text{PCO}_2 \downarrow$; arány < 20 $[\text{CO}_{2,\text{összes}}] \downarrow$	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$ s. $\text{PCO}_2 \uparrow$; arány > 20 $[\text{CO}_{2,\text{összes}}] \uparrow$

A $[\text{HCO}_3^-]$ —pH diagram alkalmazása a zavar diagnosztizálásában

Mint a **7. ábrán** látható, a $[\text{HCO}_3^-]$ —pH diagram *hat régióra* osztható 3 vonallal:

- a $\text{pH} = 7,4$ -en át húzott függőleges vonallal; az választja el az *acidózist* az *alkalózistól*;
- a $\text{PCO}_2 = 40$ Hgmm izobár választja el a *hiperkapniát* a *hipokapniától*;
- az ECF titrálási görbe (-11 mekv/pH meredekséggel) választja el a *bázishiányt* (a vonal alatt) a *bázisfölslegtől* (a vonal fölött).

Valójában keskeny sávok a határok (és nem vonalak). A régiókat az óramutató járásának megfelelő irányban számoztuk, kezdve a bal alsó sarokban. Az alkalmazott kifejezések csak jelenség-leírók, nem jelentik a rendellenesség vagy a kompenzációs válasz okát és mechanizmusát.

Az 1. régióban (acidózis, bázishiány, kompenzált hipokapnia) a zavar csak nem tökéletesen kompenzált, ezért a diagnózis: elsődleges bázishiány. Az elsődleges hipokapnia kizárható, mert a pH a normális alatt van (pedig az elsődleges hipokapnia normális vagy nagyobb pH-val kapcsolatos).

A 2. régióban (bázishiány, hiperkapnia, acidózis) a bázishiány is, meg a hiperkapnia is csökkent a pH-t. Ezért a diagnózis: elsődleges bázishiány és elsődleges hiperkapnia. Ebbe a régióba kerülnek a COPD-ban és a veseelégtelenségben szenvedők (nagyon rossz állapot).

A 3. régióban (bázisfölsleg, hiperkapnia, acidózis) az alacsony pH arra utal, hogy a hiperkapnia lehet az elsődleges zavar és a bázisfölsleg már kompenzációs válasz.

A 4. régióban (bázisfölsleg, hiperkapnia, alkalózis) a pH a normális fölött van tehát a diagnózis: elsődleges bázisfölsleg légzési kompenzációval.

Az 5. régióban (bázisfölsleg, hipokapnia, alkalózis) a diagnózis kombinált elsődleges bázisfölsleges és hipokapnia, mert mindkettő növeli a pH-t.

A 6. régióban (bázishiány, hipokapnia, alkalózis) a legvalószínűbb diagnózis: elsődleges hipokapnia kompenzatorikus bázishiánnyal.

A diagnózis felállításánál mindig abból kell kiindulni, hogy

- PCO_2 -t az alveoláris szellőzés határozza meg,

- a bázisfölsleget/hiányt a táplálék és a vese működése;

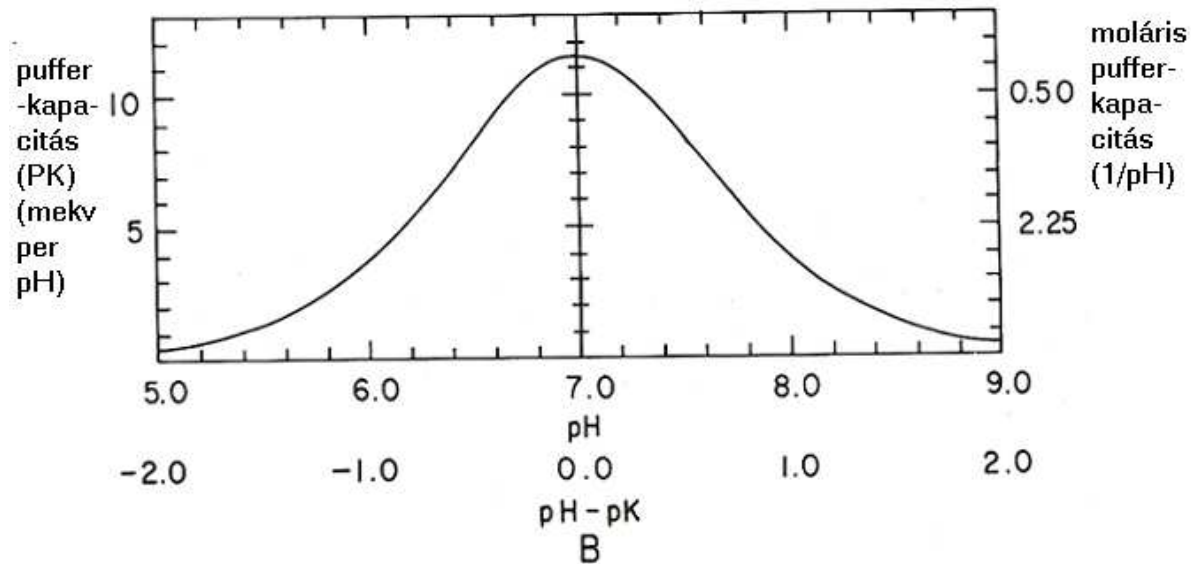
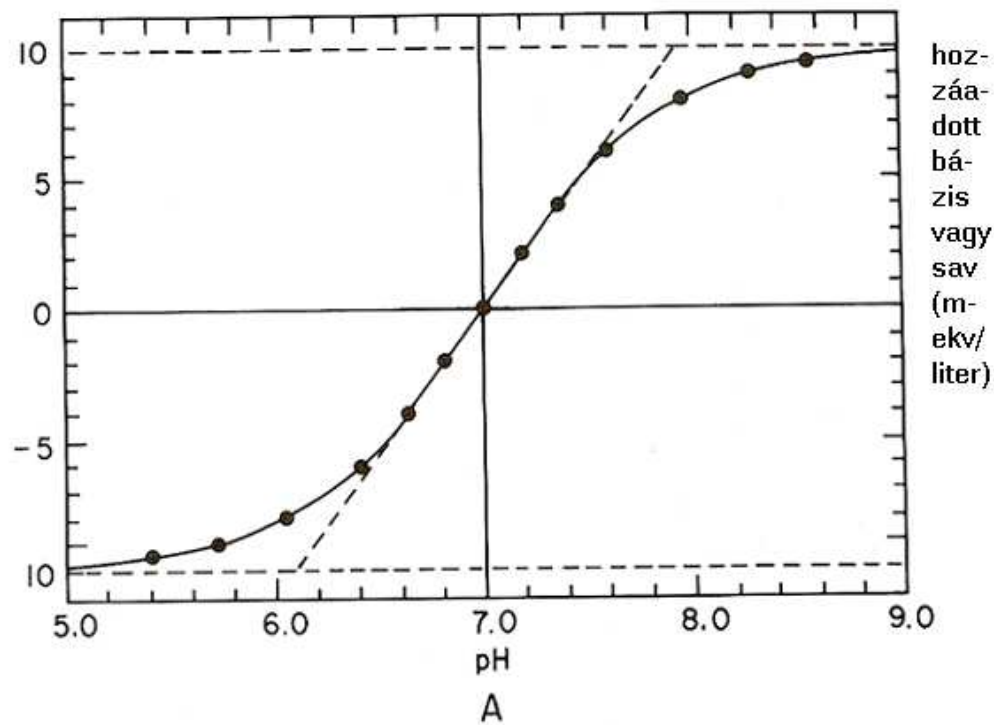
⇒ mindkettő egymástól független változó, ⇒ a pH a függő változó (vagyis következmény).

A szervezet nem tudja túlkompenzálni a sav—bázis zavarból eredő pH-változásokat, sőt, a kompenzáció sem tökéletes; ezért mindig marad valamennyi hiba, hogy megfelelő jelzést szolgáltatson a légzőszerveknek és/vagy a kiválasztószerveknek.

A testfolyadékok pH-ja és szabályozása

Az extracelluláris folyadék pH-jának
fiziológiai viszonyai

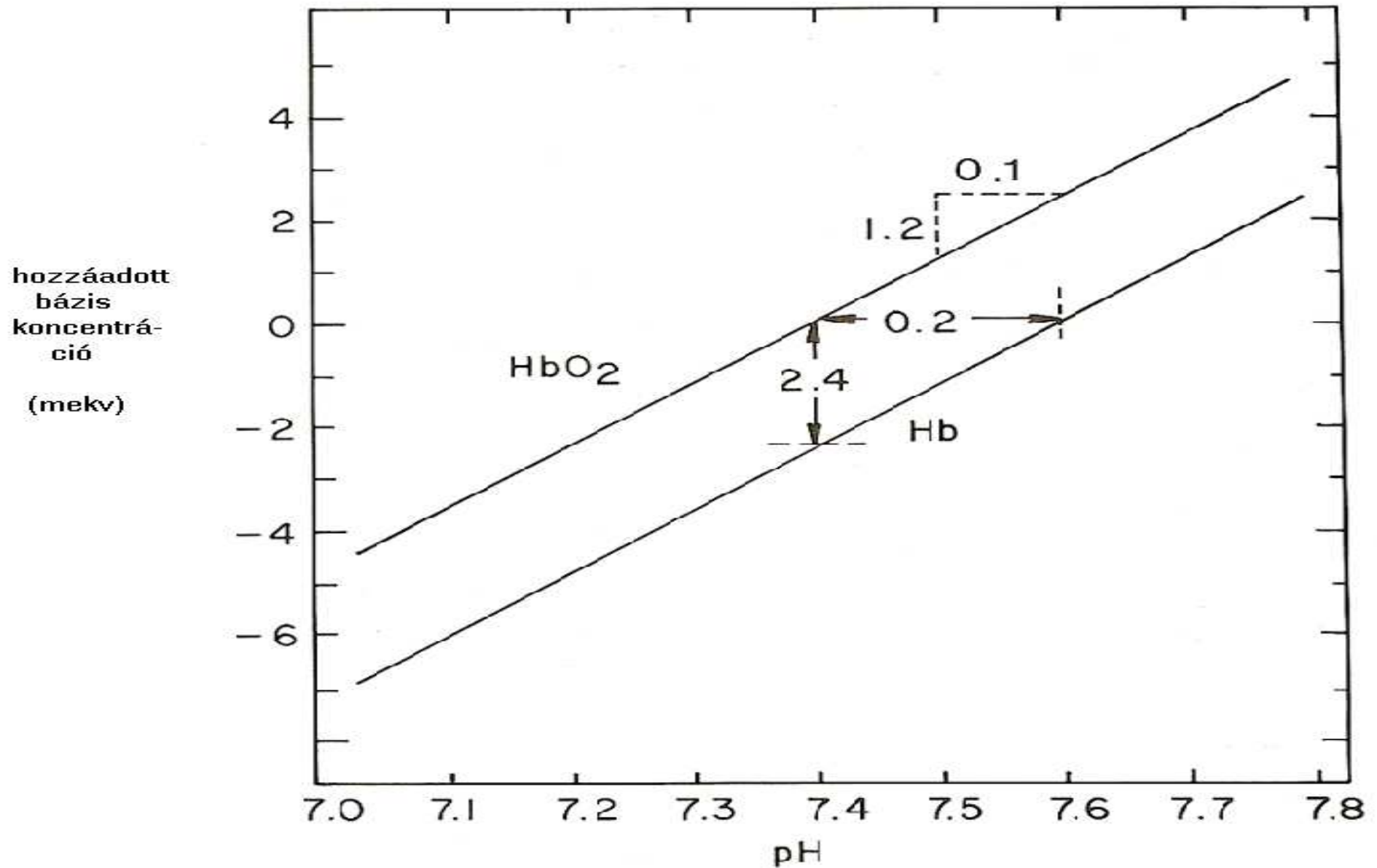
Titrlási görbe és pufferkapacitás



A: 20 mekv/liter összkoncentrációjú imidazol-oldat titrlási görbéje.

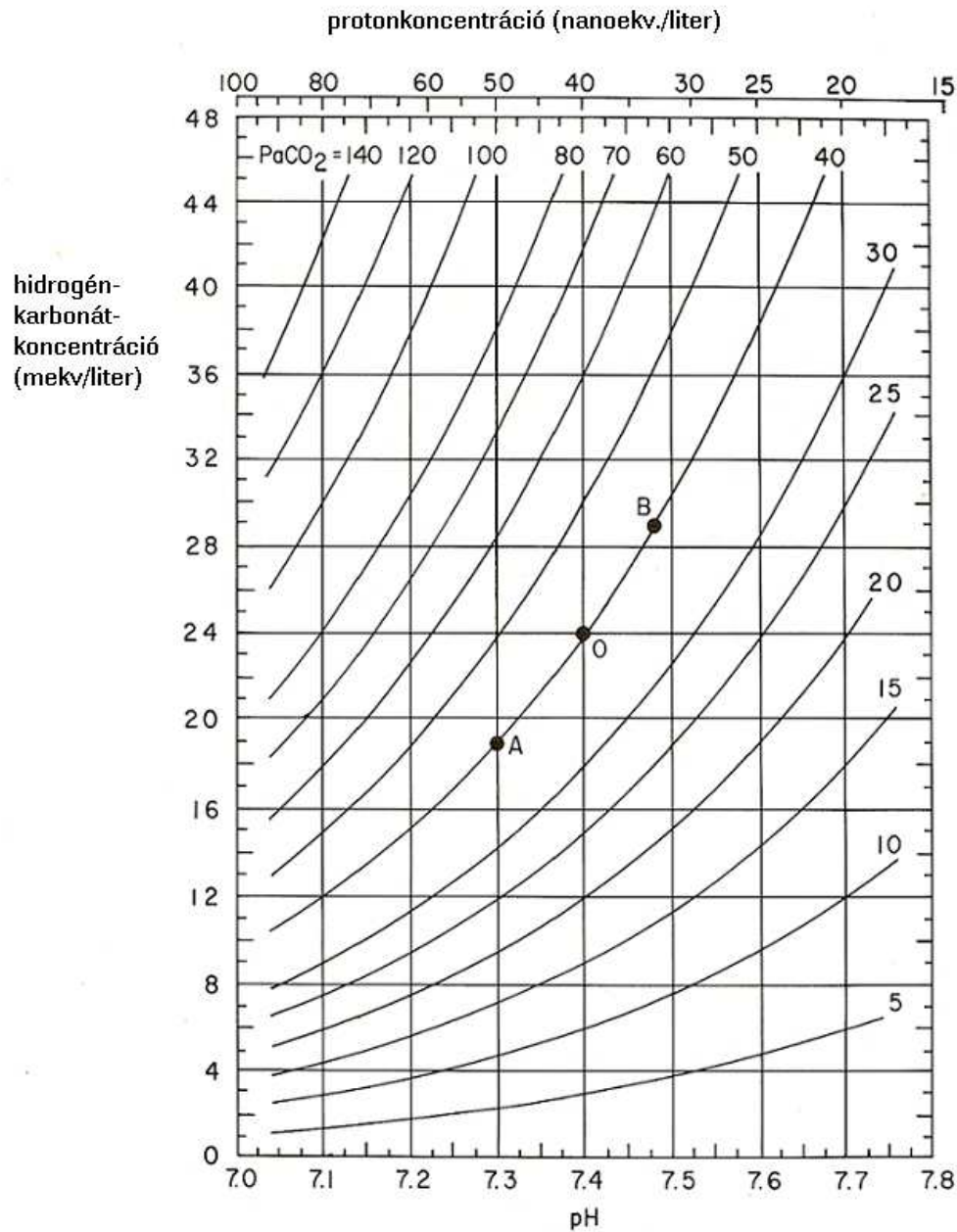
B: A 20 mekv/liter összkoncentrációjú imidazol-oldat pufferkapacitása. Az abszcisszán pH-pK érték van feltüntetve (ez függetlenné teszi a PK-görbét a specifikus puffer vegyület tulajdonságaitól, így alkalmazható minden olyan pufferre, amelyben egyetlen protonátadási folyamat történik).

A hemoglobin titrálási görbéje



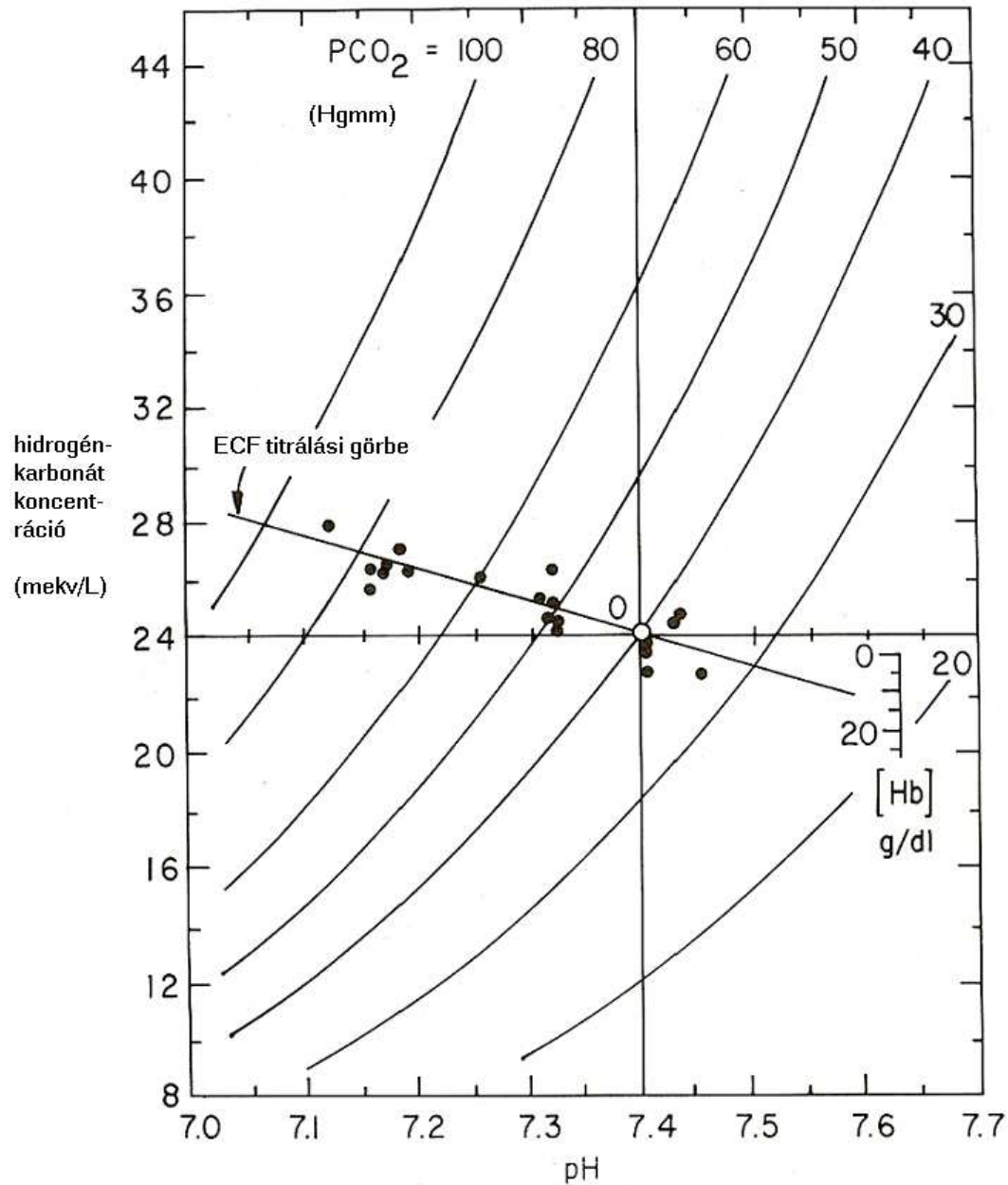
1 mmól oxí-Hb és Hb oldat titrálási görbéjének az a része egyszerűsítve, ami a testnedvek pH-tartományának felel meg. Mindkét görbe esetén a pufferkapacitás (a titrálási görbe meredeksége) 12 mekv/pH. A Hb oxigenizációja csökkenti a pH-t 0,2 egységgel. E változás meggátlásához 2,4 mekv erős bázist kell hozzáadni.

A szén-sav-hidrogénkarbonát puffer titrálási görbéi



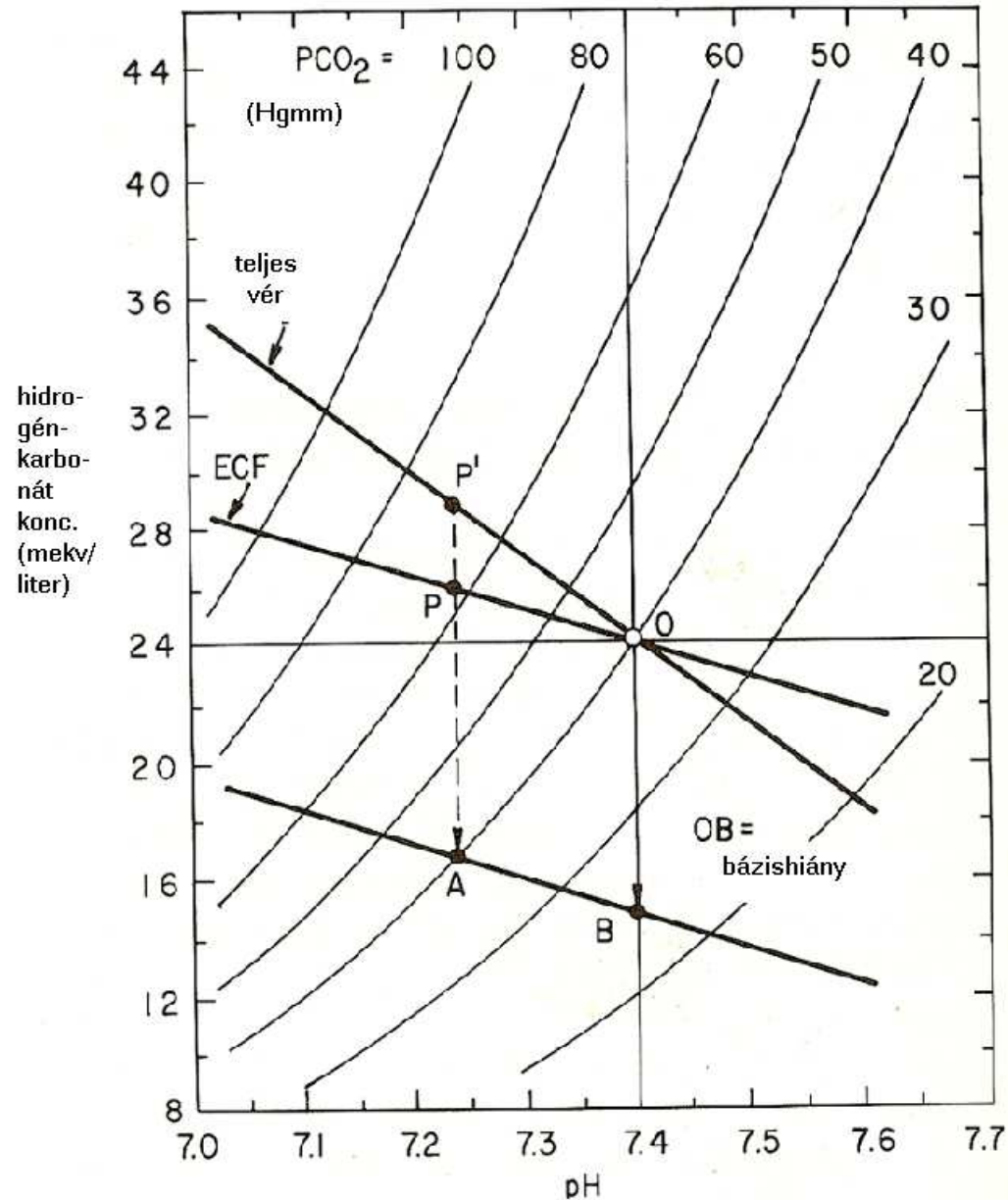
A szén-sav-hidrogénkarbonát rendszer titrálási görbéi különféle széndioxid-nyomások mellett: ezek a pH - hidrogénkarbonát-koncentráció diagramon a széndioxid-izobárok. A 0 pont a nominális fiziológiai normális értékek metszéspontja az emberben. Az A pont 5 mekv HCl, a B pont pedig 5 mekv NaOH hozzáadásával érhető el.

Az ECF titrálási görbéje a szénsav diagramon



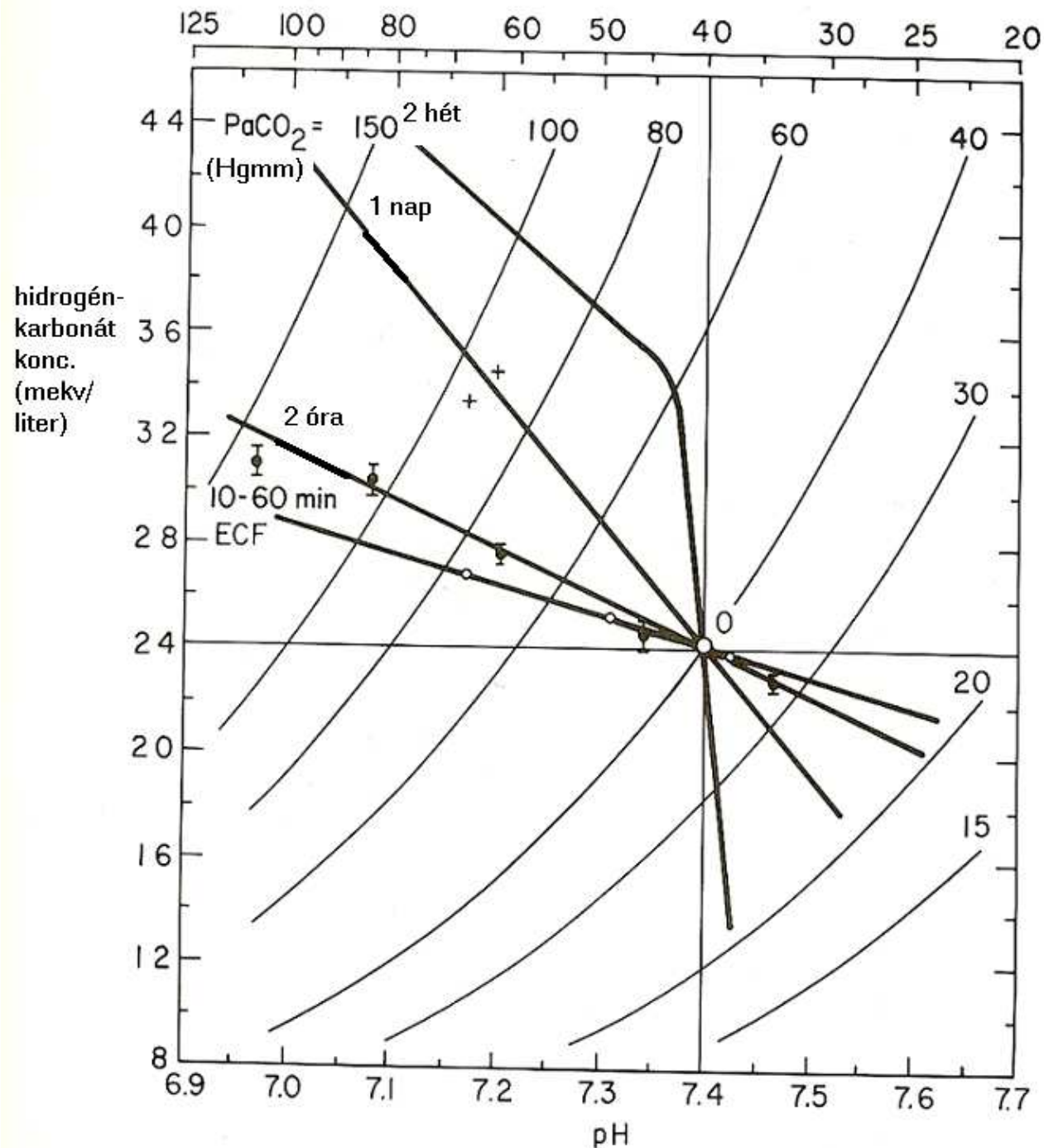
Az ECF titrálási görbéjének megjelenítése a hidrogénkarbonát-koncentráció - pH diagramon. A számított ECF titrálási görbe meredeksége -11 meqv/pH. A fekete körök kísérletesen mért pontok különböző széndioxid-koncentrációkat lélegző önkéntesekből. A verőeres vérmintákat 10-60 perccel később vették és elemezték. Figyeljük meg, hogy a pontok milyen közel esnek a számított értékekhez. (Brackett, Cohen és Schwartz, 1965, New England J. Med, 272, 6-12. nyomán)

A visszatitrálás koncepciója



A visszatitrálást illusztráló gondolatkísérlet az ECF-hez adott erős sav koncentrációjának megbecsülésére. A 0 pont mutatja a kezdeti állapotot. Az OP vonal az ECF titrálási görbéje, PK = -11 mekv/pH meredekséggel. Az OP' egyenes a teljes vér titrálási görbéje, PK = -30 mekv/pH értékkel. Az AB jelű és -11 mekv/pH meredekségű vonal a visszatitrálási egyenes, amit PCO₂ csökkentésével kapunk. AB = OB a bázishiány.

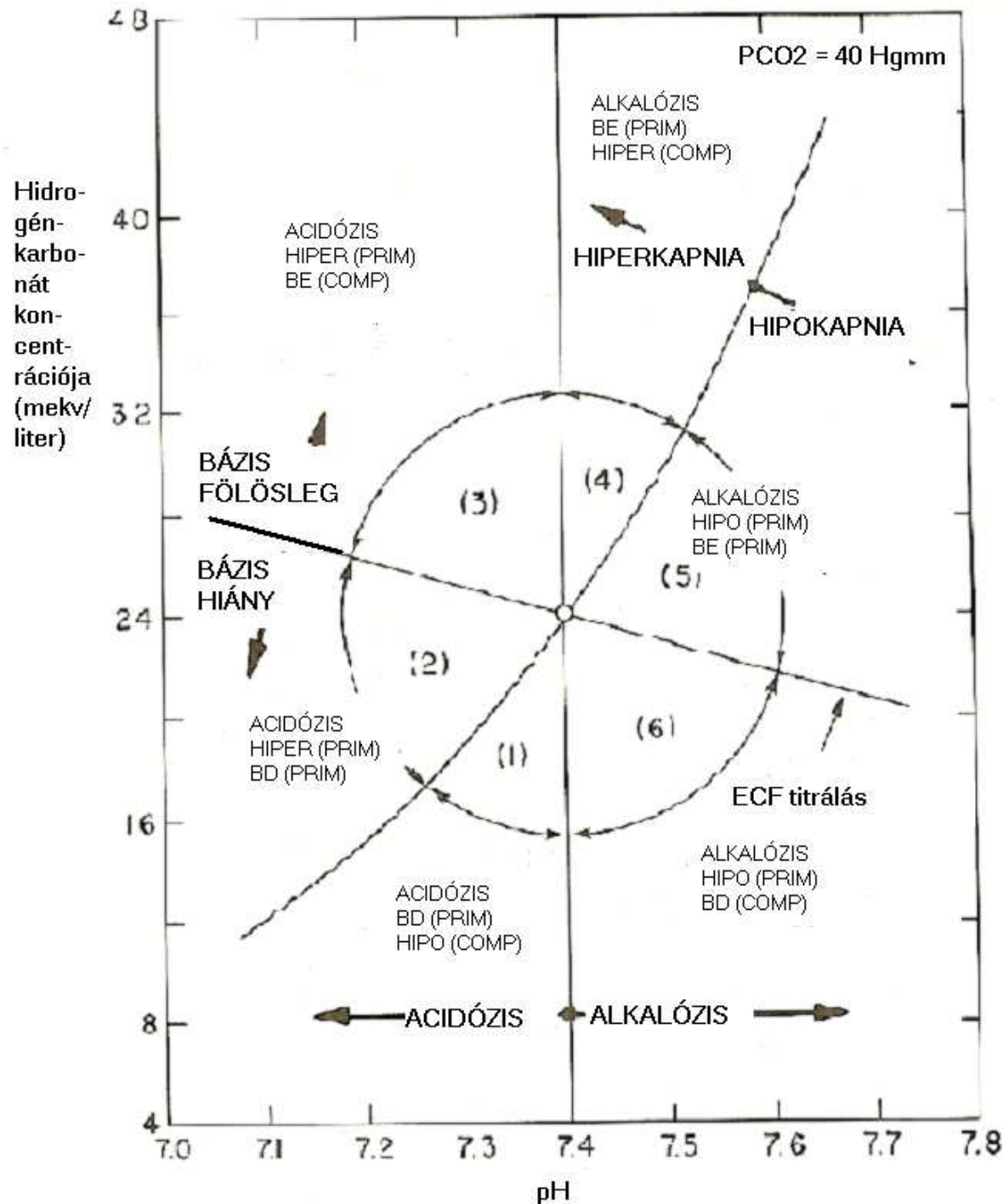
protonkonc. (mekv/liter)



ECF titrálási görbék az idő függvényében

Az ECF titrálási görbéi az idő függvényében a belégzett levegő PCO₂ hirtelen felemelése után. Látható, hogy a légzési acidózist egyre nagyobb hatású mechanizmusok kompenzálják, de azokhoz idő kell. A 2 héttel jelölt görbe az állandósult állapot. Ez a vese protonszekréciójának telődése miatt nem lineáris PaCO₂ = 60 Hgmm fölött.

HCO₃-koncentráció – pH diagram hat régiója



A HCO₃-koncentráció--pH diagram hat régiója a három határvonallal: 1/ a pH = 7,4-en át húzott vonal választja el az acidózist az alkalózistól; 2/ az ECF titrálási vonal a bázishiányt (BD) a bázisfölslegtől (BE); 3/ a PCO₂ = 40 Hgmm izobár a hiperkapniát (HÍPER) a hipokapniától (HIPO). PRIM = elsődleges; COMP = kompenzált.