

## ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC (I)

Dr. Adrian Roșca

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

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

Conform teoriei *Sørensen* tot de la începutul secolului, *pH-ul* unui mediu reprezintă „potențialul hidrogeni” („puterea hidrogenului”) sau „activitatea protonilor”, 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 *bază conjugată* a acidului).  $A^-$  este o *bază* deoarece poate accepta  $H^+$  și reface substanța acidă de proveniență ( $AH \rightleftharpoons H^+ + A^-$ ).

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

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

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

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

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

*In vivo*, datorită  $t^\circ$  mai mari ( $37^\circ C$ ), dar și datorită prezentei solvitilor, apa ionizează mai mult, astfel  $[H^+] = 10^{-6.8}$  mol/l  $\Rightarrow$   $pH = 6.8$ , valoare aprox. similară cu cea a pH-ului intracelular (organismul prezervă neutralitatea intracelulară).

pH-ul plasmatic este ușor alcalin, fiind adaptat agresiunii predominente acide la care este expus constant organismul (prin aport exogen - alimentar sau producție endogenă - metabolică). pH-ul altor lichide biologice - variabil (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 „alcaloză”) coexistă. În această situație pH-ul poate reveni în 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:  $\text{CO}_2$  acumulat pe timpul noptii datorita hipoventilatiei se hidrateaza si formeaza  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , 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  $\text{H}^+$  in stomac  $\Rightarrow \uparrow\text{pH}$  sanguin; digestia intestinala - eliber. in lumenul intestinal a  $\text{HCO}_3^- \Rightarrow \downarrow\text{pH}$  sanguin; in ansamblu  $\Rightarrow$  izohidrie;
- 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, adus prin dieta, sau produs in urma proceselor metabolice (ex. oxidarea a-acizilor organici - aspartat, glutamat, sau oxidarea 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 poate genera  $\text{CO}_2$ , care va fi indepartat la nivel pulmonar. Se admite ca nivelul bicarbonatul plasmatic este practic controlat la nivel 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 reprezinta 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 combate anomalile AB - minute, dar poate face fata unui dezechilibru AB mai amplu, comparativ cu ST chimice).

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

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

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

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

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

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  $\text{H}^+$  din organism, ci doar il fixeaza tranzitor si atenuaza astfel injuria acida (la fel pentru excesul de  $\text{HCO}_3^-$ ); 3. se „consume” in reactiile de tamponare ( $\downarrow$  concentratia unuia dintre membrii perechii ST si  $\uparrow$  conc. celuilalt membru al ST).

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

In mod invers, atunci cand ST plasmatic al bicarbonatilor se confrunta cu o agresiune alcalină (ex.  $\text{NaOH}$ , o baza mai puternica decat bicarbonatul) atunci se va consuma componenta acida a ST ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Va rezulta din reactia de „tamponare” o baza mai slaba ( $\text{Na}^+ \text{HCO}_3^-$ ) si apa (neutra), iar pH-ul solutiei va deveni mai putin alcalin. Excesul de  $\text{HCO}_3^-$  produs in reactie va fi eliminat la nivel renal, in timp ce deficitul de  $\text{H}_2\text{CO}_3$  va fi corectat prin scaderea eliminarii  $\text{CO}_2$  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 insa include si *ST urinar*.

A. ST Sanguine

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

### 3. ST al Proteinelor

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

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

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

Cea mai mare calitate a ST al „bicarbonatilor” comparativ cu alte ST „noncarbonice”, este insa faptul ca este un ST „deschis” - ambele componente ale acestuia ( $\text{CO}_2$  sau  $\text{HCO}_3^-$ ) pot fi indepartate din organism, atunci cand sunt in exces. Asa cum s-a aratat anterior, concentratia  $\text{CO}_2$  plasmatic (strans legata de cea a  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) este controlata de nivelul ventilatiei pulmonare, iar concentratia plasmatica a  $\text{HCO}_3^-$  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 plasmatiche 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 plasmatiche (Proteină ·  $\text{H}^+$  + 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 plasmatiche 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

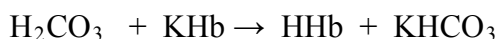
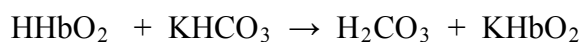
- b. ST Eritrocitare includ:
1. ST al Bicarbonatilor;
  2. ST al Fosfatilor;
  3. ST al Hemoglobinei.

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  $\text{CO}_2$  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 plasmatiche.

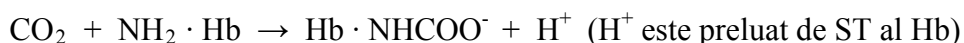
Urmatoarele constituie modele de tamponare implicand cele 2 ST ale Hemoglobinei:



### Efectul modificarii pH-lui si presiunii partiale a CO<sub>2</sub> in sange (PCO<sub>2</sub>) asupra afinitatii Hb pentru O<sub>2</sub>

- ↑[H<sup>+</sup>] in sange => protonarea reziduurilor histidinice si grupărilor N-terminale ale Hb => ↑proportia punctilor saline => tensionarea, stabilizarea Hb (deoxiHb, Hb redusa) cu modificarea conformatiei tetramerice a Hb => ↓afinitatii Hb pentru O<sub>2</sub> => ↑cantitatii de O<sub>2</sub> disponibil pentru tesuturile sistemice care îl reclamă.

- ↑PCO<sub>2</sub> in sange => fixare semnificativa doar pe cele 4 grupari "amino" terminale ale lanturilor globinice, sau pe reziduurile de valina => formarea carbaminHb => ↑ și mai mult proportia punctilor saline => ↓afinitatii Hb pentru O<sub>2</sub> => ↑cantitatii de O<sub>2</sub> disponibil pentru tesuturi.



#### Efectul Bohr

- *capilar sistemic*: ↑PCO<sub>2</sub> si/sau ↓pH-lui in sânge => ↑tendinta de formare a Hb·CO<sub>2</sub> si de tamponare a H<sup>+</sup> de catre ST al Hb (→ deoxi-Hb) => ↓afinitatea Hb pentru O<sub>2</sub>, ↓continutului in O<sub>2</sub> al sângelui;
- *capilar pulmonar*: ↓PCO<sub>2</sub> si/sau ↑pH-lui in sânge => ↓procesul de tamponare a Hb si de formare a carbamatilor (→ oxi-Hb) => ↑afinitatea Hb pentru O<sub>2</sub>, ↑continutul in O<sub>2</sub> al sângelui.

Deviatia curbei de disociere a oxi-Hb: ↑PCO<sub>2</sub> la pH constant, normal (hipercapnia izohidrica), sau ↓pH la PCO<sub>2</sub> constant, normal (acidoza metabolica) => deviatia la dreapta a curbei.

#### Efectul Haldane

- *capilar pulmonar*: ↑presiunii partiale a O<sub>2</sub> in sânge (PO<sub>2</sub>) => ↑afinitatea si legarea O<sub>2</sub> de Hb (→ oxi-Hb) => ↑eliberării H<sup>+</sup> de catre Hb, ↓tendinta de a forma Hb·CO<sub>2</sub> => ↑concentratia eritrocitara a CO<sub>2</sub>, care va trece apoi din sange → alveole => ↓continutul in CO<sub>2</sub> al sângelui;
- *capilar sistemic*: ↓PO<sub>2</sub> din sange (↓afinitatea Hb pentru O<sub>2</sub>, ↑eliberarea acestuia cu formarea deoxi-Hb, dar si preluarea lui continua de catre tesuturile avide de O<sub>2</sub>) → prin mecanisme inverse decat cele de mai sus => ↑continutului in CO<sub>2</sub> al sângelui.

Deviatia „curbei de disociere” a CO<sub>2</sub>: punctul „ $\bar{v}$ ” corespunde unei PO<sub>2</sub> = 40 mmHg (saturatia in O<sub>2</sub> = S.O<sub>2</sub> = 75%) si PCO<sub>2</sub> = 46 mmHg in sangele venos; punctul „a” corespunde unei PO<sub>2</sub> = 100 mmHg (S.O<sub>2</sub> = 97.5%) si PCO<sub>2</sub> = 40 mmHg in sangele arterial; la nivelul *capilarului pulmonar* prin „arterializarea” sângelui (trecerea din punctul „ $\bar{v}$ ” in punctul „a”), ↑PO<sub>2</sub> in sange determina ↓PCO<sub>2</sub> si ↓continutului total in CO<sub>2</sub> al sângelui; invers, la nivelul *capilarului sistemic* prin diminuarea cantitatii de O<sub>2</sub> din sange (trecerea din punctul „a” in punctul „ $\bar{v}$ ”), ↓PO<sub>2</sub> conduce la ↑PCO<sub>2</sub> si ↑continutului total in CO<sub>2</sub> al sângelui.

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

#### Transportul CO<sub>2</sub> in sânge

- sub formă de *Bicarbonat* (K<sup>+</sup> HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) in procent de 69% (64% + 5%, in eritrocite + plasmă);
- sub formă de *CarbaminHb* (Hb · CO<sub>2</sub>) in eritrocite - majoritar si mult mai putin sub forma de *Prot · CO<sub>2</sub>* - in plasma, in procent total de 21% (21% + < 1%, in eritrocite + plasmă);
- sub formă *dizolvată* in procent de 10% (4% + 6%, in eritrocite + plasmă).

Forma dizolvata a  $\text{CO}_2$  este in echilibru cu  $\text{H}_2\text{CO}_3$  - 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,  $\text{H}_2\text{CO}_3$  disociaza rapid in  $\text{H}^+$  si  $\text{HCO}_3^-$ .

### 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 semnificativ mai mare la nivel interstitial, comparativ cu sectorul sanguin). Concentr. ST al bicarbonatilor interstitiali este similara sau puțin ↑ 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 ·  $\text{H}^+$  + 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” → are un timp de reactie foarte scurt datorita difuziunii rapide a  $\text{CO}_2$  prin membrana eritrocitara;
- $\text{pH}$  extracel >  $\text{pH}$  intracel → ionii pozitivi ( $\text{H}^+$ ) tind sa difuzeze incet prin membrana celulara;
- datorita schimbului de  $\text{H}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{CO}_2$ , 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 [acid]/[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”, „ $\text{PCO}_2$ ” 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 „[acid]/[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:

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

### Concluzii - ST

- 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 componența 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.
- ↑PCO<sub>2</sub>, ↓pH => Hiperventilatie, iar ↓PCO<sub>2</sub>, ↑pH, => Hipoventilatie - prin ↑, respectiv ↓ amplitudinii (A) si/sau frecventei respiratorii (9). Variatia PO<sub>2</sub> poate de asemenea conduce la modificari ventilatorii (ex. ↓PO<sub>2</sub> => Hiperventilatie).
- Totusi variatia presiunii partiale a O<sub>2</sub> in sange (notata „PO<sub>2</sub>”, sau „P.O<sub>2</sub>”) trebuie sa fie mai mare decat variatia presiunii partiale a CO<sub>2</sub> (notata „PCO<sub>2</sub>”, saub „P.CO<sub>2</sub>”), pentru a obtine acelasi raspuns ventilator. Spre exemplu, pentru dublarea ventilatiei este suficienta o variatie mica a P.CO<sub>2</sub>, de doar 5 mmHg (de la 40 mmHg la 45 mmHg), comparativ cu variatia P.O<sub>2</sub> care trebuie sa fie consistenta, de aproape 50% (de la 95 mmHg la 47 mmHg).
- Hipercapnia izohidrica (↑P.CO<sub>2</sub>, pH = constant, normal) determina un raspuns ventilator rapid, in timp ce acidoza metabolica (↓pH, P.CO<sub>2</sub> = constant, normal) unul lent.

Particularitatile de mai sus provin din „sensibilitatea” diferita a chemoreceptorilor la actiunea celor trei stimuli (P.CO<sub>2</sub>, pH, P.O<sub>2</sub>):

1. Variatia tuturor celor trei parametri (pH, P.CO<sub>2</sub>, P.O<sub>2</sub>) stimuleaza chemoreceptorii periferici (glomusul carotidian si aortic), desi acestia sunt mai sensibili la hipoxemie (↓P.O<sub>2</sub>).

2. Chemoreceptorii centrali (bulb ventro-lateral etc) sunt stimulati de variatia P.CO<sub>2</sub>, fiind deci sensibili la hipercapnie (↑P.CO<sub>2</sub>) si nu sunt influentati de variatiile P.O<sub>2</sub>. 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<sup>+</sup> si pentru HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, dar permeabila pentru CO<sub>2</sub>, care trece cu mare usurinta din sange in FCS. Aici se hidrateaza sub actiunea anhidrazei carbonice, genereaza H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, care disociind pune in libertate H<sup>+</sup>, care mai departe va stimula chemoreceptorii centrali. Acidoza metabolica (↓pH, P.CO<sub>2</sub> = normal) influenteaza cu mult mai putin si tardiv pH-ul FCS, comparativ cu acidoza respiratorie (↓pH, ↑P.CO<sub>2</sub>).

**Rinichiul** 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, rinichiul are 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”), daca nu atinge limita sa functionala. 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 nu sunt indepartati de catre plămân. Intr-o mică masură, acizii nonvolatili pot fi tamponati prin interacțiunea cu ST al carbonatilor, ce va conduce la generarea de  $H_2CO_3$  si deci de  $CO_2$ , ce poate fi eliminat pulmonar prin hiperventilatie.

In timp ce numitorul din ecuatia Henderson-Hasselbalch = [ACIDUL] este controlat majoritar la nivel pulmonar prin ajustarea ventilatiei, numaratorul = [BAZA] este controlat majoritar 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 reabsorbției (recuperării)  $HCO_3^-$ ;*

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 stoechiometric 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 anomaliiilor 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 prin intermediul ST al fosfatilor si  $NH_3$  si generarea „de novo” a  $HCO_3^-$ .

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  $H_2CO_3$  din  $HCO_3^-$ , deshidratarea acidului, difuziunea  $CO_2$  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  $\approx 4320$  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  $\approx 70$  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:  $\text{CO}_2$  sintetizat la nivelul celulei tubulare, sau patruns prin difuziune din interstitiu se hidrateaza (in prezenta anhidrazei carbonice) si formeaza  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ; acesta disociaza, iar  $\text{H}^+$  rezultat paraseste celula, la schimb cu  $\text{Na}^+$  care intra, avand la baza un mecanism pasiv de transport membranar („antiporterul” sau schimbatorul ionic  $\text{H}^+/\text{Na}^+$ , care functioneaza pe baza gradientului de concentratie al  $\text{Na}^+$ , furnizat de catre ATP-aza  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - un mecanism activ de schimb localizat la polul bazolateral al celulei tubulare);  $\text{H}^+$  din lumenul tubular, impreuna cu  $\text{HCO}_3^-$  filtrat regenereaza  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , care in prezenta AC prezente la polul luminal al celulei tubulare, se deshidrateaza,  $\text{CO}_2$  rezultat difuzand rapid in celula epiteliala tubulara, unde reia circuitul deja prezentat;  $\text{HCO}_3^-$  produs in urma disocierii  $\text{H}_2\text{CO}_3$  din celula tubulara, iese in interstitiu la polul bazolateral, fie utilizand un „symporter” sau „cotransporter” ( $\text{HCO}_3^-/\text{Na}^+$ , prezent la nivelul tubului proximal), fie utilizand un schimbator ionic - „antiporter” ( $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ , 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  $\alpha$ ) se reabsoarbe restul de 5% din cantitatea de  $\text{HCO}_3^-$  care a fost filtrat glomerular. Secventa proceselor care au loc este similara cu cea descrisa anterior, cu precizarea ca transportul  $\text{HCO}_3^-$  catre interstitiu la polul bazolateral al celulei tubulare se realizeaza prin intermediul „antiporterului”  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ , iar mecanismul de transport al  $\text{H}^+$  in lumenul tubular este *activ* (ATP-aza  $\text{H}^+$ ). 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  $\text{HCO}_3^-$  in lumenul tubilor colectori, proces mediat de „antiporterul”  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  la nivelul polului luminal al celulelor epiteliale intercalate tip  $\beta$  si ATP-aza  $\text{H}^+$  la nivelul polului bazolateral celular.

3. Sinteza „de novo” a  $\text{HCO}_3^-$  (Eliminarea in paralel a excesului de  $\text{H}^+$ ) la nivelul celulei epiteliale tubulare.

Concentratia  $\text{H}^+$  liberi din tubii colectori 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 ( $\text{H}^+$  liberi). Totusi, zilnic organismul produce fiziologic o cantitate de aproximativ 70 mEq de acizi nonvolatili care trebuie eliminati pe cale renala, ceea ce ar necesita, utilizand mecanismele de secretie a  $\text{H}^+$  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 pentru epurarea acestui plus de aciditate este necesara prezenta unor mecanisme suplimentare. Astfel, pe de o parte are loc secretia  $\text{H}^+$  in lumenul tubular in paralel cu generarea „de novo” a  $\text{HCO}_3^-$  in celula epiteliala (care ulterior va trece in plasma), iar pe de alta parte sunt disponibile mecanisme de „captare” a excesului de  $\text{H}^+$  din lumenul tubular, impiedicand astfel pH-ul urinar sa coboare sub 4.4. Doua sisteme tampon sunt foarte eficiente pentru „excretia” acizilor (indepartarea definitiva a  $\text{H}^+$  din tubi) - „ST al Fosfatilor” si „ST al Amoniacului”. Alte ST urinare (ex. al creatininei, uratilor, citratilor, sulfatilor, lactatilor, piruvatilor etc) au o eficienta redusa comparativ cu primele si din acest motiv nu vor fi detaliate.

#### 1) ST al Fosfatilor urinari (Aciditatea titrabilă) ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

- Termenul de „Aciditate titrabilă” se refera la  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , acidul slab din urina rezultat in urma fixarii  $\text{H}^+$  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 (ex. creatinina, urati) care se filtreaza si pot „sechestra”  $\text{H}^+$  intratubular, eliminandu-l din organism prin urina finala, contributia lor efectiva la valoarea „aciditatii titrabile” este mica.  $\text{NH}_4^+$  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  $\text{pK} = 6.8$  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 (schimbatorul ionic  $H^+/Na^+$ ) 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 unui  $H^+$ , un ion  $HCO_3^-$  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.

## 2) 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 mai mica masura in celulele segmentului ascendent gros al AH si in tubul distal).
- Membrana luminala a celulelor tubului colector este foarte putin permeabila pentru  $NH_4^+$ .
- Beneficiu: pentru fiecare ion  $H^+$  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 ( $NH_4^+$ ) (amoniogeneza);  $NH_4^+$  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 schimbatorului ionic  $H^+/Na^+$  sau ATP-azei  $H^+$ ; 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 minimizării patrunderii  $\text{NH}_3$  toxic în circulația sanguină, prin următoarele două trasee: a. va intra ca atare în cel. tubulară a ductului colector utilizând la polul bazolateral ATP-aza  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (prin substituirea  $\text{K}^+$ ), în celulă va disocia,  $\text{NH}_3$  rezultat va difuza în lumenul tubular, iar  $\text{H}^+$  va fi expulzat în tub prin intermediul ATP-azei  $\text{H}^+$ , iar aici se va recombina cu  $\text{NH}_3$  pentru a reforma  $\text{NH}_4^+$ ; b. va disocia în interstitiu, eliberând  $\text{NH}_3$ , care la rândul său va difuza în celulă epit. tubulară corticală și apoi în lumenul tubular, unde împreună cu  $\text{H}^+$  secretat (vezi mecanismul mai jos) va reface  $\text{NH}_4^+$ , forma sub care se va elimina excesul de aciditate, având ca vehicul urina finală.

b. La nivelul tubului colector mecanismul de sinteză „de novo” a  $\text{HCO}_3^-$  (respectiv de secreție a excesului  $\text{H}^+$ ) este:  $\text{H}_2\text{CO}_3$  nou sintetizat în celulă tubulară din excesul de  $\text{CO}_2$  va disocia generând  $\text{HCO}_3^-$  (care trece în interstitiu și apoi în plasmă) și  $\text{H}^+$ , care va fi secretat în lumenul tubular prin intermediul ATP-azei  $\text{H}^+$ . Aici va „titra”  $\text{NH}_3$ , difuzat din interstiul renal sau celulă epitelială tubulară.  $\text{NH}_4^+$  rezultat va forma împreună cu  $\text{Cl}^-$  sarea cuaternară de amoniu  $[\text{NH}_4^+]\text{Cl}^-$ . Ionul amoniu este lipofob și nedifuzibil la nivelul tubular, deci se va elimina din organism o dată cu urina finală, constituind o altă cale, chiar mai importantă decât cea a ST al fosfaților, de a „sechestra”  $\text{H}^+$  și de a îndepărta excesul de aciditate din organism.