



ODGOVORI NA AKTUALNA PITANJA S USMENO

1. PROMJENE FUNKCIJE HOMEOSTATIČKIH MEHANIZAMA I GRANICE KOLEBANJA FIZIOLOŠKIH VRIJEDNOSTI

- equilibrium mobile
- homeostatički krug: regulirana vrijednost, senzor, integrator, efektor
- sustavi s negativnom (otklon se regulirane vrijednosti djelovanjem sustava smanjuje) pozitivnom (otklon se regulirane vrijednosti djelovanjem sustava povećava) i višestrukom povratnom spregom
- promjene ubrzavaju nepovoljne procese i ubrzavaju težinu stanja
- procjene normalnih vrijednosti temelje se na statističkoj analizi odgovarajuće populacije, dobi i spola

2. ADAPTACIJA. NAČELA CIJELOVITOG REAGIRANJA ORGANIZMA

- prilagodba vrste i skupine, kulturna prilagodba, prilagodba jedinke (individualna adaptacija):
 - a) prirođeni adaptacijski mehanizmi: odvija se na svim razinama organizacije živih bića – povezani s promjenama aktivnosti genske ekspresije -> omogućuje najpogodnije uvjete preživljavanja u širokom rasponu vanjskih prilika
 - b) naučeni adaptacijski mehanizmi: učenjem i stečenim znanjem, psihosocijalna prilagodba

3. REAKTIVNOST, ANABIOZA, KATABIOZA I KONSTITUCIJA

- **reaktivnost** = funkcionalno – dinamička sposobnost mehanizma da u određenom trenutku reagira na određeni podražaj
- reaktivna norma = širina prilagođavanja organizma okolišu
- **anabioza** = ustrojbeni i funkcijski rast organizma što se očituje povećanom reaktivnošću
- **katabioza** = smanjenje genskog ustrojbenog i funkcijskog kapaciteta ispod pripadne normalne reaktivnosti pučanstva
- **konstitucija** = sveobuhvatnost funkcijskih i morfoloških osobina organizma koje su određene njegovom reaktivnošću i građom:
 - a) leptosomni
 - b) piknički
 - c) atletski

4. NAČELA PROCJENE FUNKCIJSKIH SUSTAVA

- 1) PROCJENA DINAMIČKE RAVNOTEŽE: kad se promijeni pogonski gradijent ili funkcijska organizacija sustava, poremetit će se i dinamička ravnoteža - održavaju je homeostatički mehanizmi
 - 2) PROCJENA REAKTIVNOSTI BOLESNIKA:
 - a) suficijentnost (dostatnost) = normalna sposobnost reagiranja na podražaje, stresore, opterećenja i nokse
 - b) insuficijentnost (nedostatnost) = kvalitativno i kvantitativno smanjenje reaktivnosti organizma odnosno organskog sustava ispod normalnih vrijednosti:
 - 1) latentna (prikrivena) = očituje se pri opterećenjima, kompenzacija dostatna u mirovanju
 - 2) manifestna (očitovana) = očituje se i u mirovanju, nedostatna kompenzacija
- procjena sposobnosti i stanja bilo kojeg dinamičkog sustava na svim razinama organizacije organizma

5. PATOFIZIOLOGIJA STRESA I SUSTAVNA REAKCIJA ORGANIZMA NA OZLJEDU

6. ETIOLOŠKI ČIMBENICI I PATOGENETSKI MEHANIZMI

- uzrok (etiologija) + mehanizmi = patogeneza
- ETIOLOŠKI ČIMBENICI:
- a) endogeni
 - b) egzogeni: neživi, biološki, socijalni

- relativnost etiološkog učinka (Arndt – Schulzov zakon): slabi podražaji povećavaju fiziološku aktivnost, srednji podražaju još jače podražuju, jaki inhibiraju, a vrlo jaki paraliziraju funkcije
- specifičnost etioloških čimbenika: strogo specifično – nespecifično

PATOGENETSKI MEHANIZMI:

- uzročno – posljedična veza
- dinamika patološkog procesa odvija se u nizu lančanih reakcija u kojima su posljedice jedne reakcije uzrok sljedećoj = etiopatogenetski čimbenici (odgovor na primarne uzrokuju sekundarne procese)
- bitan vremenski čimbenik za razumijevanje bolesti i pravilan odabir dijagnostičkih postupaka

7. NASLIJEDE, OKOLIŠ I PATOLOŠKI PROCESI

- međudjelovanje nasljednih i izvanjskih etioloških čimbenika daje širok spektar bolesti (npr. Fenilketonurija, galaktozemija) – EUFENIČNA PREHRANA = prehrana kojom se uz patološki genotip izbjegava pojava bolesti (tj. postiže normalan fenotip)
- a) bolesti zbog izvanjskih čimbenika: zarazne bolesti, ozljede, patološki procesi pokrenuti kemijskim tvarima ili nedostatkom prehrambenih sastojaka – genski čimbenici utječu na tijek
- b) bolesti zbog genskih čimbenika:
 1. urođene ili hereditarne
 2. prirođene ili kongenitalne
- **čimbenici rizika** – povećavaju vjerojatnost pojave neke bolesti (relativni rizik, dispozicija, dijateza)

8. BOLEST (opći čimbenici, razvoj, ishod)

- entitet s određenom etiologijom i patogenezom te svojstvenim molekularnim, staničnim i tkivnim oštećenjima te kliničkom slikom

- nastanak, razvoj i očitovanje bolesti ovise o sudjelovanju mnogih čimbenika:

1. etiološki
 2. čimbenici organizma
 3. uvjeti okoliša
- > nedjeljivo povezani i čine **nozološko jedinstvo**

- OBILJEŽJA BOLESTI: akutne, kronične i degenerativne (raznolika skupina stanja u kojima je postupno smanjenje reaktivnosti dominantna oznaka u kliničkom očitovanju bolesti)

- STUPNJEVI BOLESTI: (progresija, regresija, stabilizacija)

1. subklinička (inaparentna ili latentna)
2. blagog stupnja (ambulantna)
3. jasno izražena
4. teška
5. terminalna

- FAZE BOLESTI:

1. uvodna (prodromalna)
2. faza izražene bolesti
3. faza regresije bolesti (egzacerbacija = pogoršanje simptoma & rekrudescencija = pogoršanje bolesti)
4. faza oporavka (rekonvalescencije) =>

ISHOD:

- a) sanatio ad integrum (potpuni oporavak)
- b) residua morbi (posljedice bolesti)
- c) akutne bolesti mogu prijeći u kroničnu
- d) remisija (nestanak simptoma)
- e) recidiv (relaps = ponovna pojava)

58. UZROCI ENDOKRINOPATIJA

- poremećaji u lučenju hormona
- poremećaji u prijenosu hormona
- poremećaji u mehanizmu djelovanja hormona na ciljna tkiva
- poremećaji u metabolizmu i lučenju hormona
- poremećaji zbog davanja hormona (ijatrogena endokrinopatija)

a) glandularne (žlijezdane):

1. PRIMARNE – poremećaj u žlijezdi
2. SEKUNDARNE – poremećaj u hipofizi
3. TERCIJARNE – poremećaj u hipotalamusu

b) ekstraglandularne (izvanžlijezdane): lučenje hormona iz izvora izvan endokrinih žlijezda

59. ENDOKRINOPATIJE ZBOG POREMEĆAJA CILJNIH TKIVA

HORMONSKA NEOSJETLJIVOST (REZISTENCIJA) može biti uzrokovana:

- izostankom aktivacije hormona kad se ona odvija u ciljnom tkivu
 - poremećajima receptora odnosno postreceptorskih efektorskih mehanizama u stanici
 - stvaranjem protutijela na hormone ili hormonske receptore
 - nedostatkom ciljnih stanica
- hormonska regulacija receptora:
- a) autoregulacija – hormon regulira broj vlastitih receptora
 - b) heteroregulacija – regulacija hormonskih receptora potpuno različitim hormonima
- **receptorski poremećaji kao uzroci nekih bolesti:**
- a) NASLJEDNI RECEPTORSKI POREMEĆAJI: pseudohermafroditizam, testikularna feminizacija, pseudohipoparatiroidizam
 - b) STEČENI POREMEĆAJI HORMONSKIH RECEPTORA:
 1. metabolički poremećaji – mogu promijeniti odziv ciljnih tkiva (otrovi, ketoacidoza)
 2. autoimunske bolesti – nastaju protutijela protiv hormonskih receptora (Gravesova bolest)
 3. somatske mutacije u tumorima

60. POREMEĆAJI REGULACIJE ENDOKRINOLOGIJSKOG SUSTAVA

a) **poremećaji sustava hipotalamus – hipofiza – ciljna žlijezda**

1. PRIMARNA ENDOKRINOPATIJA – ciljna žlijezda
2. SEKUNDARNA ENDOKRINOPATIJA – hipofiza
3. TERCIJARNA ENDOKRINOPATIJA – hipotalamus

- lučenja hormona mogu postati nedovoljna zbog promjena na različitim razinama regulacijskih mehanizama

b) **poremećaji lučenja hormona zbog poremećaja homeostaze**

- hormoni čija regulacija ne ovisi o hipotalamusu i hipofizi (inzulin, glukagon, PTH, ADH, aldosteron i neki gastrointestinalni hormoni) – regulacija ovisi o krvnoj koncentraciji različitih tvari a odvija se također s pomoću mehanizama negativne i pozitivne povratne sprege

1. PRIMARNI POREMEĆAJI – žlijezda
2. SEKUNDARNI POREMEĆAJI – homeostatički mehanizmi

61. POREMEĆAJI FUNKCIJE HIPOFIZE

a) **poremećaji funkcije prednjeg režnja hipofize:**

1. NEDOVOLJNO LUČENJE (HIPOPITUITARIZAM):

- a) primarni hipopituuitarizam – hipofiza (vaskularni poremećaj)
- b) sekundarni hipopituuitarizam – viša razina (hipofizna drška, hipotalamus)

2. PREKOMJERNO LUČENJE:

- najčešći uzroci su funkcionalni tumori hipofize (najčešće samo jedan hormon)

| | Prekomjerno lučenje | Nedostatno lučenje |
|----------------------|---|---|
| HORMON RASTA (IGF-I) | Akromegalija, gigantizam, nepodnošenje glukoze, dijabetes | Patuljasti rast (nanosomija), Laronova nanosomija (niska konc. IGF-I) |
| PORLAKTIN | Amenoreja, neplodnost, galaktoreja | Zatajivanje laktacije |
| ACTH | Cushingova bolest | Sekundarna hipofunkcija nadbubrežne žlijezde |
| TSH | Hipofizna hipertireoza | Sekundarna hipotireoza |
| LH/FSH | Prijevreteni pubertet | Sekundarni hipogonadizam |

b) poremećaji funkcije stražnjeg režnja hipofize

1. smanjeno lučenje ADH = DIABETES INSPIDUS – povećano lučenje hipotonične mokraće i gubljenje vode
2. prekomjerno lučenje ADH neovisno o osmolalnosti plazme (zloćudni tumori ektopično luče ADH) = SINDROM SCHWARTZ – BARTTRER – zadržavanje vode te razrjeđivanje tjelesnih tekućina (hemodilucija i hiponatrijemija – zaustavljeno lučenje aldosterona)

62. POREMEĆAJI FUNKCIJE ŠTITNE ŽLIJEZDE

a) hipertireoza i tireotoksikoza (sva stanja u kojima su povećane tjelesne koncentracije T_3 i T_4):
 POSLJEDICE:

- povećana potrošnja energije (povećan unos hrane i iskorištenje pričuvne energije, potrošnja kisika i stvaranje topline)
- povećan tonus simpatikusa (povećan broj β -adrenergičkih receptora)
- poremećaji kardiovaskularnog sustava (pod utjecajem simpatikusa)
- neuromuskularni simptomi (tremor, mišićna slabost i mipoatija)

1. BASEDOWLJEVA (GRAVESOVA) BOLEST: štitasta žlijezda difuzno povećana, povećano lučenje hormona, egzoftalmus, lokalizirani ili pretibijalni edem, imunoglobulini koji stimuliraju štitastu žlijezdu (TSI) razreda IgG

2. VIŠEČVORASTA TOKSIČNA GUŠA I TOKSIČNI ADENOM: autonomnost (neovisnost o djelovanju TSH) jednog ili više područja u žlijezdi koja pojačano luče hormone – okolno tkivo ne luči hormone zbog negativne povratne sprege

b) hipotireoza:

1. PRIMARNA (Hashimotova bolest (autoimuna)) – sporadični nestrumogeni kretinizam ili juvenilna hipotireoza
2. SEKUNDARNA (uništenje hipofiznog tkiva)

a) ODRASLI: usporen metabolizam, miksedemi, serozni izljevi, povećana koncentracija kolesterola (zbog usporene razgradnje)

b) U DJECA: kretinizam (nakon rođenja), juvenilna hipotireoza (u odraslije djece)

- **jednostavna (netoksična) guša:** povećanje štitne žlijezde, nastaje kad se smanji sposobnost žlijezde da u bazalnim uvjetima luči dovoljnu količinu hormona, najvažniji uzrok je manjak joda u vodi i hrani

63. POREMEĆAJI FUNKCIJE KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

a) hiperfunkcija:

1. PREKOMJERNO LUČENJE KORTIZOLA:

a) cushingova bolest – zbog pojačanog lučenja ACTH razvija se obostrana adrenokortikalna hiperplazija, poremećena negativna povratna sprega, visoke koncentracije i kortizola i ACTH

b) ektopično lučenje ACTH ili polipeptida sličnih ACTH iz neendokrinih tumora (bronh, timom, gušterača) – visoke konc. ACTH i kortizola, hiperpigmentacija kože (melanin)

c) cushingov sindrom - primarni tumor nadbubrežne žlijezde, niske konc. ACTH, visoke kortizola, atrofija zone fascikulate i zone retikularis

POREMEĆAJI:

- hiperglikemija, smanjeno podnošenje glukoze i pojava dijabetesa
- negativna bilanca dušika (katabolizam bjelančevina)
- nakupine masnog tkiva na dnu vrata (vratna grba), na licu (izgled punog mjeseca) i u trupu – pretilost centralnog tipa
- slabi imunoreaktivnost i stišava upalnu reakciju
- osteoporoza (djelovanje na metabolizam kalcija i kosti)

2. PREKOMJERNO LUČENJE ALDOSTERONA:

a) primarni aldosteronizam (Connov sindrom) – zbog tumora ili hiperplazije zone glomerulose, nastaje hipokalijemija, metabolička alkalozia i blaža ili umjerena hipertenzija, niska aktivnost renina u plazmi, nema edema (bijeg)

b) sekundarni aldosteronizam – nastaje zbog izvanbubrežnih uzroka, povećana aktivnost renina u plazmi

3. PREKOMJERNO LUČENJE ANDROGENA (ADRENOGENITALNI SINDROM):

a) kongenitalna adrenalna hiperplazija – mutacija gena koji kodiraju enzim za sintezu steroidnih hormona zbog čega se smanjuje konc. Kortizola te povećava lučenje ACTH koji uzrokuje hiperplaziju i povećano lučenje androgenih hormona

b) adrenogenitalni sindrom u odraslih – tumori izazivaju virilizaciju u žena (hirzutizam (orekomjerna dlakavost), akne, dubok glas, atrofija dojki, povećanje klitorisa, amenoreja)

b) hipofunkcija:

1. PRIMARNA (Addisonova bolest) – u početku smanjen odgovor na stres (akutna adrenalna kriza), u kroničnoj insuficijenciji nedostatak glukokortikoida (gubitak apetita i tjelesne težine, slabost), mineralokortikoida (hiponatijemija, hiperkalijemija, metabolička acidoza) i androgena (gubitak pazušne i pubične dlakavosti u žena); pojačano lučenje ACTH i β -LPH (hiperpigmentacija)

2. SEKUNDARNA – nedostatak ACTH (poremećaj hipotalamusa i hipofize) zbog čega je smanjeno lučenje glukokortikoida; hiponatrijemija bez hiperkalijemije (zbog manjka kortizola i povećanog lučenja ADH), nema pigmentacije.

64. POREMEĆAJI FUNKCIJE PARATIREOIDNIH ŽLIJEZDA

a) hiperparatireoza:

1. PRIMARNA – autonomno i pojačano lučenje veće količine paratireoidnog hormona (adenom, primarna hiperplazija, karcinom) – povišenje koncentracije kalcija u krvi, normalna ili snižena koncentracija fosfata, hiperkalciurija:

- a) patološko djelovanje hiperkalcijemije
- b) djelovanje hiperkalcijemije na bubrege – smanjuje koncentracijsku sposobnost, taloženje kristala, smanjenje glomerularne i tubularne funkcije (zadržavanje fosfata)
- c) djelovanje na kosti – pojačana aktivnost osteoklasta i osteoblasta (promjene građe – osteitis fibrosa cystica)

2. SEKUNDARNA – izaziva svaki čimbenik koji smanjuje koncentraciju ioniziranog kalcija (hipovitaminoza D)

3. TERCIJARNA – stanje u kojem je zbog dugotrajnih niskih koncentracija ioniziranog kalcija pojačano lučenje PTH postalo stalno i djelomično autonomno (presađivanje bubrega)

4. PSEUDOHIPERPARATIREOZA (ektopično stvaranje PTH) – zloćudni tumori (pluća, bubrege, jetra, gušterača)

b) hipoparatiroidoza:

1. PRIMARNA – zbog odstranjenja paratireoidnih žlijezda prilikom operacija, autoimuno oštećenje – niska razina kalcija, visoka fosfata

2. SEKUNDARNA – hiperkalcijemija bilo kojeg uzroka

65. POREMEĆAJI FUNKCIJE SPOLNIH ŽLIJEZDA

1. Testis

a) hipogonadizam:

1. hipergonadotropni (primarni) – poremećaj razvoju testisa, stečeni poremećaji, neosjetljivost na djelovanje androgena (sindrom testikularne feminizacije)
2. hipogonadotropni (sekundarni) – izolirani nedostatak gonadotropina ili udružen s nedostatkom drugih hormona hipofize, zbog prekomjernog lučenja kortizola – nerazvijanje spolnih obilježja (prije puberteta) ili gubitak (u odrasloj dobi)

b) hipergonadizam:

- zbog funkcionalnih tumora testisa (pretjerano izražena spolna obilježja – u odraslih) ili zbog hipofiznog ili hipotalamičkog oštećenja (prijevremeni pubertet – u djece)

2. Jajnik

a) hipofunkcija:

1. Primarna – Turnerov sindrom, autoimunost, prijevremena menopauza
2. Sekundarna
 - primarna amenoreja (žena nikada nije imala menstruaciju) & sekundarna amenoreja (menstruacija je prestala)
 - a) kronični izostanaka ovulacije bez estrogena (hipogonadotropni hipogonadizam) – zbog emocionalnih ili psihičkih stresova
 - b) kronični izostanak ovulacije s prisutnošću estrogena – estrogeni se stvaraju ali se ne luče ciklički (policistična bolest jajnika – neplodnost, hirzutizam, pretilost i amenoreja)

b) hiperfunkcija:

1. PRIMARNA – tumori jajnika koji luče estrogen (prijevremeni pubertet u djevojčica) i progesteron (promijenjeno žuto tijelo)
2. SEKUNDARNA
 - MASKULINIZIRAJUĆI TUMORI – pojačano lučenje androgenih hormona (arenoblastomi, luteomi, disgerminomi)

66. PATOFIZIOLOŠKO ZNAČENJE BIOGENIH AMINA

1. HISTAMIN(histidin):

- uloga u akutnoj i subakutnoj upalnoj reakciji

- oslobađa se iz MASTOCITA i BAZOFILA
- snizuje krvni tlak zbog dilatacije arteriola, povećava propusnost kapilara, kontrakciju ekstravaskularnog glatkog mišićja i lučenje želučanih i drugih egzokrinih žlijezda
- djeluje konstriktorski na krvne žile mozga i moždanih ovojnica pa izaziva glavobolju
- podražuje nociceptore i izaziva osjet boli
- aktivnost osobito izražena u ALERGIJSKIM REAKCIJAMA (antigen + IgE)
- mnogi izvanjski čimbenici (fizički i kemijski utjecaji) uzrokuju oslobađanje histamina
- u perifernim tkivima djeluje preko specifičnih staničnih receptora H1(sve ostalo) i H2(pojačano lučenje u želucu)

2. SEROTONIN(triptofan):

- oslobađa se iz enterokromafinih stanica sluznice tankog crijeva u portalni krvotok (nakon što prođe kroz jetru i pluća aktivno se prenosi u trombocite) i neurona (i trombocita) u SŽS
- ima važnu ulogu u fiziologiji spavanja i ponašanja
- sudjeluje u regulaciji crijevne motorike i održavanju vaskularne homeostaze
- suzuje arterije i vene, a širi areteriole i kapilare
- KARCINOIDNI TUMOR građen od enterokromafinih stanica luči prekomjernu količinu serotonina – karcinoidni sindrom (vodenasta stolica, nastupi crvenila kože, kolebanja tlaka...)
- jedan od glavnih posrednika VAZOMOTORIČKE MIGRENE (naglo sniženje serotonina uzrokuje opuštanje moždanih arterija)

67. PATOFIZIOLOŠKO ZNAČENJE PLAZMAKININSKOG SUSTAVA I KOMPLEMENATA

- sudjeluju u obrambenim reakcijama organizma

1. HAGEMANOV FAKTOR (faktor XII):

- aktivira se pri oštećenju endotela, nakon čega može aktivirati:

- a) plazmakinine (prekalikrein -> kalikrein – kininogen -> kinin)
- b) slijed komplemenata
- c) unutrašnji put koagulacije
- d) prelazak plazminogena u plazmin (otapa ugrušak pa predstavlja homeostatički regulator koagulacije)

2. KININSKI SUSTAV

a) KALIKREIN:

1. oslobađa bradikinin
2. aktivira Hagemanov faktor (pozitivna povratna sprega)
3. djeluje kemotaktički na neutrofile i potiče ih na oslobađanje unutarstaničnih proteaza

b) KININI (najpoznatiji je BRADIKININ):

- sniženje krvnog tlaka zbog dilatacije arteriola
- povećana propusnost kapilara i edem
- kontrakcija nekih ekstravaskularnih glatkih mišića
- podražnost živčanih završetaka (receptora za bol)

3. SUSTAV KOMPLEMENATA

- sastoji se od najmanje 20 različitih bjelančevina plazme koje se sintetiziraju u hepatocitima
- u zdravom organizmu održava se fiziološka koncentracija
- funkcija se ostvaruje kaskadno kroz tri faze:

1. INICIJACIJA – aktivacija klasičnim (sklop antigena i protutijela) ili alternativnim (hagemanov faktor) putem
2. POJAČANJE – C3-konvertaza & C5-konvertaza
3. IZVRŠNI KRAK – membranolitiki sklopovi stvaraju pore

- aktivnost se obuzdava kočidbenim molekulama te brojnim staničnim receptorima

- poremećaji funkcije:

- a) nasljedni – nasljeđuju se recesivno (osim C1-inhibitor molekule)
- b) stečeni – posljedica prevelike aktivacije, autoimunose bolesti, sepse, paroksizmalne noćne hemoglobinurije (izostanak kočenja litičkog kompleksa na eritrocitima)

68. PATOFIZIOLOŠKO ZNAČENJE PROSTAGLANDINA I LEUKOTRIENA

- metaboliti ARAHIDONSKE KISELINE

- lokalni hormoni koji se stvaraju u svim tkivima i organima (osim eritrocita)

DJELOVANJA:

- regulatorska funkcija u imunosnom sustavu
- vazokonstrikcija (tromboksan A₂ (TXA₂) i PgF₂-α) i vazodilatacija (PGE₂, Pgd₂, prostaciklin)
- sprječavanje (prostaciklin) i poticanje (TXA₂) agregacije trombocita

PATOFIZIOLOŠKI UČINCI:

- LEUKOTRIENI – upala (kemotaksija, povećana propusnost venula), reakcije preosjetljivosti (bronhalna astma – spazam, edem, opstrukcija)
- PROSTAGLANDINI – povećavaju edem u upalnom području (vazodilatacija i povećana propusnost kapilara), potiču receptore za bol, posreduju u nastanku vrućice

69. POREMEĆAJI SUSTAVA RENIN – ANGIOTENZIN

- održavanje kardiovaskularne homeostaze i nadzor sastava i volumena tjelesnih tekućina
renin – angiotenzinogen - angiotenzin

1. RENIN

- luči se iz jukstaglomerularnih stanica prilikom smanjenja volumena krvi (prehrana bez soli, adrenalektomija itd.)
- tumori jukstaglomerularnog sustava (hiperreaktivnost) praćeni su zloćudnom hipertenzijom i promjenama elektrolitskog sastava tjelesnih tekućina
- hiporeaktivnost jukstaglomerularnog sustava smanjuje lučenje renina (opterećenju solju, primarni aldosteronizam itd.)

2. ANGIOTENZIN II

- najsnažniji čimbenik renin – angiotenzinskog sustava
- u arterijama uzrokuje snažnu, a u venama umjerenu vazokonstrikciju (hipertenzija)
- povisuje srčanu frekvenciju (oslobađa adrenalne katekolamine)
- pojačava kontrakciju i hipertrofiju srčanog mišića (pojačana sinteza nukleinskih kiselina i bjelančevina)
- pospješuje reapsorpciju natrija (proksimalni tubuli), izrazito suzuje eferentne, a umjereno aferentne arteriole
- potiče glukoneogenezu i glikogenolizu
- povećava žeđ i potiče stvarnje ADH i ACTH
- potiče adrenergički a koči kolinergički živčani prijenos
- u bolesti bubrežnog parenhima (ishemija zbog suženja žila) povezan s hipertenzijom
- povećava oslobađanje aldosterona (sekundarni aldosteronizam) najčešće zbog suženja bubrežne arterije ili ciroze jetre (edematozna stanja)

70. ULOGA ČIMBENIKA RASTA I CITOKINA U PATOFIZIOLOŠKIM PROCESIMA

- glikozilirane bjelančevine koje nadziru rast, diobu i sazrijevanje stanica

- svaka neravnoteža proizvodnje i djelovanja citokina i njihovih receptora može poremetiti homeostazu

1. UPALA, ANGIOGENEZA, CIJLJENJE I IMUNOSNA REAKCIJA: usmjeruje upalnu i imunosnu (IL-4, IFN- γ , IL-10) reakciju, sustavni učinak tijekom upale (odgovor akutne faze u upali), određivanje staničnih interakcija

2. NASTANAK, RAST I METASTAZIRANJE TUMORA: poremećaj izražaja ili djelovanja citokina – izražaj pojedinih onkogenih određuje i sintezu i lučenje vlastitih čimbenika rasta – autokrino (na rast samog tumora) i parakrino (na okolne stukture – angiogeneza i fibroplazija – pomaže preživljavanje tumora) djelovanje, a u nekim slučajevima i sistemno

71. POREMEĆAJI GASTROINTESINALNIH HORMONA I NEUROPEPTIDA:

A) Gastrointestinalni hormoni:

a) GASTIRNSKA SKUPINA:

1. GASTRIN:

- važan u nastanku peptičnog ulkusa dvanaesnika (hipersekreција HCl)
- velike količine luče se iz tumora (gastrinom – adenom ili adenokarcinom δ -stanica Langerhansovih otočića) i uzrokuju Zollinger-Ellisonov sindrom:
 - povećano lučenje HCl
 - ulkusi
 - proljevi
 - steatoreja – mast u stolici

2. KOLECISTOKININ: kontrakcija i pražnjenje žučnog mjehura

b) SEKRETINSKA SKUPINA:

1. SEKRETIN: poticanje lučenja vod i bikarbonata iz gušterače

2. ŽELUČANI INHIBICIJSKI POLIPEPTID (GIP): inhibicijsko djelovanje na lučenje želučane kiseline i pokretljivost želuca

3. VAZOAKTIVNI INTESTINALNI POLIPEPTID (VIP): opušta glatke mišiće krvnih žila, djeluje slično sekretinu, GIP-u i glukagonu

B) Neuropeptidi:

1. SOMATOSTATIN: inhibitor otpuštanja hormona rasta, HCl, inzulina, glukagona, gušteračno lučenje bikarbonata, vode i enzima – koncentracija povišena u bolesnika s tumorom δ -stanica (somatostatinom) – blagi dijabetes, želučane tegobe, proljeve, steatoreju, malapsorpcijski sindrom
2. BOMBENZIN: snizuje temperaturu
3. NEUROTENZIN: snizuje temperaturu
4. TVAR P
5. ENDOGENI OPOIDI

72. PATOFIZIOLOŠKO ZNAČENJE DUŠIČNOG MONOKSIDA I SLOBODNIH RADIKALA KISIKA

A) Dušikov monoksid:

- važna uloga u regulaciji tonusa krvnih žila (posreduje u vazodilatacijskom učinku, ograničava vazokonstriksijski učinak, smanjuje agregaciju trombocita)
- oštećenja endotela uzrokuju smanjeno stvaranje NO (nastanak ishemijskih oštećenja)
- važan učinak u patogenezi septičkog šoka (makrofagi proizvode velike količine NO koje dovode do vazodilatacijske hipotenzije i hipoperfuzije tkiva)

B) Slobodni radikali kisika:

- sadrže nesporeni elektron u vanjskoj elektronskoj ljusci
- nastaju:
 1. nepotpunom redukcijom kisika
 2. reakcijama kataliziranim enzimima ili kovinama
 3. radiolizom malih molekula
 4. kao međuproizvod metabolizma egzogenih i endogenih molekula i pri aktivaciji trombocita
 5. neutrofili proizvode slobodne radikale kisika pomoću NADPH-oksidge i mijeloperoksidaze (nedostatak uzrokuje disfunkciju neutrofilnog odgovora) u oksidativnoj eksploziji
- otklanjaju se:
 1. ligandnim reakcijama s malim molekulama (protuoksidansima – vitamini K,A,E i C, koenzim Q, tiolne molekule, ubikvinon, glukoza, katabolički peptidi)
 2. enzimskim reakcijama (superoksid-dismutaza, katalaza)
- oštećenja u tkivima nastaju zbog prevelike proizvodnje radikala ili oslabljenih zaštitnih mehanizama
- učinak se očituje na proteinima, nukleinskim kiselinama i lipidima
- uključeni su u proces starenja

73. ETIOLOGIJA I VRSTE NEUROVEGETATIVNIH POREMEĆAJA

- etiologija:

- A) oni koji zahvaćaju ograničene i selektivne dijelove neurovegetativnog sustava (razvojne anomalije, mehaničke lezije, ishemije)
- B) oni koji difuzno i posvuda zahvaćaju neurovegetativni sustav (metabolički poremećaji, degenerativne promjene, hipovitaminoze)
- **vrste:** poremećaji krvnog tlaka, sustavni odgovor organizma, upala, poremećaji tjelesne temperature, poremećaji probave, poremećaji volumena tjelesnih tekućina, poremećaji diurnalnih ritmova, modifikacija osjeta boli

74. POREMEĆAJI CIRKADIJALNIH RITMOVA. POREMEĆAJI RITMA BUDNOST – SAN

- integrirana funkcija brojnih dijelova središnjeg živčanog sustava čije aktivnosti usklađuje i nadzire RETIKULARNI AKTIVACIJSKI SUSTAV (RAS) – izlazni pobudni obrasci proistječu iz međusobnih odnosa aminergične (budnost) & kolinergične (spavanje) aktivnosti
- nucleus suprachiasmaticus – cirkadiani davatelj ritma RAS-u
- povećanje RAS aktivnosti pojačava moždane aktivnosti, a smanjenje smanjuje
- spavanje ima 4 stadija – REM-spavanje je razdoblje mentalnog odmaranja a stadij četiri (duboki san) je vrijeme fizičkog (tjelesnog) odmaranja
- **poremećaji spavanja:**
 - a) hipersomnije – stanja ekscesivnog spavanja koja se pojavljuju u sklopu organski, neuroloških i psihijatrijskih bolesti (NARKOLEPSIJA – ekstremna pospanost za vrijeme dana, koja se očituje učestalim kratkotrajnim usnućima REM-tipa)
 - b) hiposomnije i insomnije – poremećaji uspavlivanja i održavanja ritma spavanja te smanjenje trajanja spavanja
 - c) parasomnije – različite vrste poremećaja koji se pojavljuju za vrijeme spavanja ili su vezani uz procese spavanja (SOMNAMBULIZAM – spavač u stadiju najdubljeg sna (stadij 4) ustaje i hoda a pojavljuje se i enureza (inkontinencija mokraće))
- poremećaji sinkroniziranja ritme spavanja/budnosti s promijenjenim okolišnim uvjetima dan/noć nastaju pri brzom mijenjanju vremenskih zona
- **patofiziološki cirkadiani ritmovi** – korelacije između intenziteta, učestalosti te pojavljivanja određenih procesa s kronološkim dnevnim periodima (zubobolja – jutro i prijepodne, bakterije vrućice – prijepodne, virusne vrućice – uvečer, inarkt podne, smrt – ujutro i prijepodne)

75. NEUROVEGETATIVNI ČIMBENICI U SLOŽENIM STANJIMA

- **psihosomatske bolesti** – složena stanja u kojima psihički procesi pridonose ili uzrokuju funkcijske patogenetske promjene u tjelesnim organima, često bez jasno uočljivih patoanatomskih promjena – poremećaji u neurozama i psihozama mogu uzrokovati stanja koja uključuju neurovegetativne poremećaje (sindrom histerije – jabuka u grlu, bulimia nervosa, anorexia nervosa, iritabilni kolon, migrenozne glavobolje, sekundarna pandisautonomija u teškim oblicima tetanusa – motorički spastički poremećaji, autonomna polineuropatija – gubitak funkcija (hipotermija) i pojačanje funkcija (tahikardije, bradikardije), sindrom kroničnog zamora – isključivanje srodnih bolesti)

76. POREMEĆAJI FUNKCIJE ORGANSKIH SUSTAVA PRI POREMEĆAJIMA AUTONOMNE INERVACIJE

1. PRIMARNI – posljedica razvojnih poremećaja i funkcijskih međudnosa unutar neurovegetativnog sustava
 - a) SREDIŠNJI: Parkinsonova bolest, cerebelarni i ekstrapiramidni sindromi, sindromi olivopontocerebelarne atrofije
 - b) PERIFERNI: Raynaudov sindrom, Kongenitalni megakolon (Hirschprungova bolest), ortostatička hipertenzija, sindrom autonomne paralize (gubitak autonomne regulacije)
2. SEKUNDARNI – strukturnofunkcijski poremećaji neurovegetativnog sustava u sklopu drugih patogenetskih procesa koji zahvaćaju neurovegetativni sustav
 - a) SREDIŠNJI
 - b) PERIFERNI
 - zbog energijskih oštećenja (ishemija, infarkt, hipoglikemija), tumorskih ekspanzija, prekida kontinuiteta provodnih dijelova sustava, metabolički toksični procesi, autoimunosni procesi, infektivne bolesti

77. UZROCI I NASTANAK OSJETA BOLI

- **osjet koji u mozak izravno donosi obavijesti o stanju organizma i njegovu odnosu s okolišem** – posljedica podražaja nocioceptora i neuropatskih mehanizama koji pojačavaju i podržavaju osjet boli

A) NOCICEPTORSKA – nastaje pobuđivanjem nociceptora (periferni receptori za bol)

B) NEUROPATSKA – pobuđuju je poremećaji živčanog sustava

1. deaferencijacijska – prekid nociceptivnih vlakana sa spontanom podražajem nadređenih neurona (fantomska bol)
2. periferna – oštećenje perifernih živaca s efaptičkim provođenjem podražaja s motoričkih ili osjetnih na nociceptivno vlakno (akcijski potencijal prelazi s jednog vlakna na drugo)
3. podržavana simpatičkom aktivnosti – ishemija, efaptičko provođenje sa simpatičkih na nociceptivna vlakna, premještanje adrenergičkih receptora na nociceptivna vlakna

- **nastanak:**

- receptori za bol odgovaraju na jake podražaje koji mogu oštetiti tkiva tako da pobuđuju osjet boli – građeni s kao živčani završeci: koža i mišići – nociceptori, unutrašnji organi – nema, šuplji organi – visceralna aferentna vlakna -> završavaju na istim neuronima (viscerosomatska konvergencija)
- brojni vanjski i unutarnji čimbenici koji uzrokuju bol podražuju receptore neposredno mehanički toplinskim ili kemijskim djelovanjem ili posredno, oslobađajući algogene tvari koje pobuđuju osjet boli ili snižuju prag podražaja nociceptora (povišenje koncentracije K ili H, posrednici upalnih reakcija)
- obavijesti koje dolaze iz senzoričkih receptora s periferije aferentnim se spinalnim živcima dalje prenose u kralježničnu moždinu, retikularnu tvar produžene moždine, pons i mezencefalon, do malog mozga, talamusa i somestetičkog područja velikog mozga
- na svim razini sustava osjeta boli brojni mehanizmi ugađaju osjet boli (povećana simpatička aktivnost povećava osjetljivost nociceptora, aktivacija inhibicijskih neurona – glicin, GABA, encefalini, silazni inhibicijski sustav boli)

78. VRSTE BOLI

A) KVALITETA:

- subjektivna obavijest o bolnom doživljaju (paljenje, žarenje, kidanje, rezanje)
- ovisi o: vrsti podraženih receptora, njihovoj kvaliteti i rasporedu, naravi oštećenja (mehaničko, fizičko, kemijsko), o sudjelovanju i drugih nealgogenih receptora, o podražinju i oštećenju algogenih puteva na drugim razinama, te o sudjelovanju simpatičkog živčanog sustava u nastanku boli

B) LOKALIZACIJA:

- površinska bol (nastala u koži ili u površinskim sluznicama)
- specifična bol (oštećenja različitih živčanih tvorevina koje služe u prijenosu obavijesti o boli)

- **bol potaknuta iz unutarnjih organa:**

1. VISCERALNA BOL:

- nastaje pri podraživanju slobodnih živčanih završetaka u visceralnim organima
- slabo lokalizirana, neugodna, praćena znakovima podražaja simpatikusa (tahikardija) a katkad parasimpatikusa (bradikardija), a katkad obaju komponenti uz uključivanje limbičkog sustava (psihogeni nemir, depresivna stanja itd.)
- glavni čimbenici koji pobuđuju bolne osjete: hipoksija, upala, rastezanje mišićne stjenke (brzo rastezanje uzrokuje bol, dok sporo ne uzrokuje) – KOLIKE = snažne kontrakcije šupljih organa koje potakne upala ili opstrukcija

2. PARIJETALNA BOL:

- nastaje kao posljedica oštećenja unutrašnjih organa koja zahvaćaju i serozne ovojnice
- oštra, ima svojstva žarenja, a kadšto i mukle boli
- posebno osjetljivi su: rezovi parijetalnog peritoneja, jetrena ovojnica
- neosjetljivi su: jetreni parenhim i plućne alveole

3. ODRAŽENA BOL:

- osjeća se u dijelu tijela koji je udaljen od mjesta oštećenja tkiva – bol nastala u unutrašnjem organu odražava se na površinu tijela koja ne odgovara topografskom položaju tog organa (grane visceralnih vlakana za bol i vlakana koja prenose bolne impulse s kože priključuju se na iste neurone –

viscerosomatska konvergencija – ovisi o segmentu iz koje je taj organ potekao u embrionalnom razdoblju)

- samo difuzno podraživanje živčanih završetaka izaziva bol

79. POREMEĆAJI TERMOREGULACIJE

- održavanje temperaturne homeostaze u uskim granicama osigurava stalnost molekularnog i staničnog okoliša – preduvjet optimalnog funkcioniranja tijela

- pri sniženjima (HIPOTERMIJAMA) izrazito se usporuje metabolizam

- pri povišenjima (HIPERTERMIJAMA) metabolizam se ubrzava

- pri krajnjim (nekontroliranim) hipertermijama i hipotermijama nastaje denaturacija proteina zbog čega mogu nastati nepovratne promjene u stanicama i organizmu (tokčka fiziološke nepovratnosti = 43.7°C)

80. HIPERTERMIJE

A) VRUĆICA – posljedica povišenja ugođenosti termoregulacijskog središta na višu razinu

B) ZBOG VISOKE TEMPERATURE OKOLIŠA I UTJECAJA KOJI OTEŽAVAJU IZDAVANJE TJELESNE TEMPERATURE (nepravilan rad znojnih žlijezda, povišena vlaga u zraku)

- ugođenost termoregulacijskog središta se ne mijenja (kad se poremeti zbog pertermije, mehanizmi termoregulacije zakazuju)

1. TOPLINSKA ISCRPLJENOST

- zbog umjerene dehidracije (znojenje u neaklimatiziranih ljudi) i gubitka soli

- očituje se osjećajem umora, hipotenzijom i povišenom tjelesnom temperaturom (termostat prilagođen na febrilnu razinu da se smanji gubitak tekućine)

2. TOPLINSKI GRČEVI

- jako znojenje – gubitak tekućine i soli

- u SZS intracelularni edem snizuje prag podražljivosti pa se mogu pojaviti grčevi

- u rudara, ložaća, vojnika u pokeretu

3. TOPLINSKI UDAR

- zbog povišene temperature okoliša dolazi do oštećenja termoregulacijskog središta i poremećaja regulacije stvaranja i izdavanja topline (nekontrolirana hipertermija) – prestaju raditi znojne žlijezde – povišena tjelesna temperatura ubrzava metaboličke procese s posljedično većom proizvodnjom topline

- oštećuje stanice mozga (nesvjestica, delirantna stanja, grčevi, koma), jetre (parehimna degeneracija) bubrega i kože (točkasta krvarenja)

- u kliničkoj slici prevladava strepnja, nemir i suha, topla, crvena koža

4. SUNČANICA

- zbirni učinak opće hipertermije i lokalnog ozračenja infracrvenim zrakama

nezaštićenog zatiljnog dijela glave – vazodilatacija u moždanim ovojnicama i mozgu – može dovesti do edema

- hipertermija, nesvjestica i ponekad koma

5. TERMOGENA ANHIDROZA

- nastaje zbog fizičke opstrukcije izvodnih kanala znojnih žlijezda, pojačane epitelije, nečistoće ili fiziološke iscrpljenosti

81. PATOGENEZA VRUĆICA

- stanje povišene tjelesne temperature homeoterma zbog radne ugođenosti termoregulacijskog središta na višu razinu što je praćeno pojačanim stvaranjem i smanjenim izdavanjem topline

- povišenje tjelesne temperature zahtjeva višestruko povećanje dodatne toplinske proizvodnje unutar kratkog vremena što je veliki metabolički zahtjev – po prestanku vrućice ta se toplina oslobađa pa nastupa obilno znojenje

- uzrok mogu biti:

1. egzogeni pirogeni: bakterije, virusi itd.
 2. endogeni biološki procesi u organizmu:
 - a) infektivne, upalne, aseptičke, paraneoplastične i resorptivne vrućice – proizvode endogene pirogene koji povisuju termostat
 - b) diregulacijske i ijatrogene vrućice – same pomiču termostat
 3. endogeni pirogeni: IL-1, IL-6, TNF- α
- kortikosteroidi i estrogeni pokazuju antipiretičko djelovanje
- 1. stadium incrementi** – povišenjem termostata pokreću se mehanizmi pojačanog stvaranja i smanjenog izdavanja topline – metabolički procesi (metabolička termogeneza), povećava se potrošnja kisika kardiovaskularnog i respiracijskog sustava, pojačane mišićne kontrakcije (tresavica)
 - 2. stadium acmes, fastigium** – vrhunac
 - 3. stadium decrementi** – sniženje (postupno – liza ili naglo – kriza) – vazodilatacija, tahikardija, znojenje – otežavaju rad srca
- utjecaji na opće tjelesne funkcije: pojačavaju se metabolički procesi, povećana aktivnost obrambenog sustava
- utjecaj na pojedine organske sustave: povećanje srčanog minutnog volumena i frekvencije, poremećaji u prometu vode i soli, povećan broj respiracija i minutna alveolarna ventilacija (respiracijska alkalozna), poremećena funkcija SŽS-a (razdražljivost, smetenost, halucinacije)

82. VRSTE VRUĆICA

A) ETIOPATOGENETSKA PODJELA:

1. Infektivna – strane klice pokreću u monocitima i neutrofilima proizvodnju i otpuštanje IL-1 koji s pomoću PgE1 i PgE2 mijenja ugođenost TR središta
2. Upalna aseptička (neinfektivna) – kompleksi antigen-protutijelo pokreću u makrofagima lučenje endogenih pirogena (autoimune bolesti)
3. Paraneoplastična – neke tumorske stanice secerniraju endogene pirogene, a druge pokreću lučenje IL-1 u makrofagima
4. Resorptivna – raspad i resorpcija tkivne mase pobuđuju monocite na lučenje endogenih pirogena (pri liječenju citostaticima, ionizacijsko zračenje, opsežni infarkti, spontane tumorske nekroze)
5. Disregulacijska – disfunkcija TR središta (patološke promjene u hipotalamusu, psihijatrijski poremećaji bez patoanatomskog supstrata – encefalitis, krvarenja itd.)
6. Ijatrogena – postupci i obrade tijekom liječenja (cijepjenje, primjena lijekova) – izravno djelovanje na TR središte

B) KLINIČKI TIPOVI:

1. Febris continua (stalna vrućica) – razlike između jutarnje i noćne temp. Oko 1°C (milijarn tuberkuloza, pneumokokna pneumonia, trbušni tifus)
2. Febris remittens (povratna vrućica): kolebanja veća od 1°C, ne postoji razdoblje afebrilnosti (bronhopneumonije, sepsa)
3. Febris intermittens (vrućica na mahove): izmjenjuju se febrilna i afebrilna razdoblja, kolebanja veća od 1°C (septička stanja, malarija)
4. Subfebrilne vrućice – temperatura oko 37.5°C

83. HIPOTERMIJA

A) HIPOTERMIJA ZBOG NEZGODE

- razvija se bez prethodnog oštećenja termoregulacijskog centra, obično kad je temperatura okoliša niska (zapuštena novorođenčad, imobilizirane, drogirane, alkoholizirane, besvjesne osobe, kao posljedica nezgode u zimskim sportovima) – umerzijska hipotermija – posljedica uranjanja u hladnu vodu
- razvija se zbog velikog povećanja kondukcije topline

B) HIPOTERMIJA KAO POSLJEDICA PATOLOŠKIH PROCESA U ORGANIZMU

- endokrinopatije praćene hipometabolizmom
- poremećaji središnjeg živčanog sustava – hipotalamusa (tumori, ozljede, degeneracijske bolesti)
- oštećenje kralježnične moždine iznad Th1 (nemogućnost vazokonstrikcije i kontrakcije mišića)
- stanje teškog ekfolijacijskog dermatitisa i opekline velikih površina

C) UMJETNA HIPOTERMIJA

- izlaganje niskim temperaturama
 - a) površinsko hlađenje – hladni zrak ili uranjanje u hladnu vodu
 - b) dubinsko – pothlađivanje krvi ili unošenje hladne otopine
- farmakološka hibernacija – neuroendokrina blokada postignuta farmakološkim sredstvima (u kliničkim operativnim uvjetima) – smanjenje metabolizma do četiri puta
- **utjecaj hipotermije na tjelesne funkcije:**
- prema Arndt-Schulzovom zakonu (blagi podražaji potiču (do 35°C), jači koče (30-35°C), a najjači zaustavljaju funkciju (25-30°C)) – ovisi o vrsti i veličini (masi) homeoterma
- 1. FAZA MAKSIMALNOG METABOLIZMA (aktivna kontrareakcija):
 - maksimalni termogenetski metabolički učinak (zbog aktivacije hipotalamo-hipofiznog i simpatičkog sustava)
- 2. FAZA MINIMALNE OBRANE (pasivnosti):
 - pasivnost obrambenih organizama
 - prestaje regulacijska moć hipotalamusa (ispod 30°C)
 - inverzija temperaturnog koeficijenta (smanjena potrošnja kisika – minimalna energijska potreba)
 - generalizirani inhibicijski učinak hladnoće na metaboličke procese (vita minima)
 - prigušene sve funkcije organizma
- 3. PARALITIČKA FAZA:
 - funkcijski poremećaji nastaju kad energijska potreba nadmašuje izvore – kritična temperatura
 - fiziološka nula = temperatura pri kojoj prestaje određena funkcija
 - rasprižavanje funkcija pojedinih sustava
 - denaturacija tkivnih proteina – posljedična tkivna hipoksija

84. ETIOPATOGENETSKI MEHANIZMI STEČENE I PRIROĐENE IMUNOSTI**A) PRIROĐENA IMUNOST:**

- niz molekularnih i staničnih mehanizama sa sposobnošću eksponencijalnog pojačavanja odgovora (proteini akutne faze, komplementna amplifikacija, novačenje stanica monocitne i granulocitne loze – ne sudjeluju LIMFOCITI) te prepoznavanja komponenti klica (prirodni afinitet za sastavnice mikrobnog stijenke – polisaharidnog ili liposaharidnog sastava)
- primarna biološka zadaća je u kratkom vremenu (prvih sati nakon infekcije) smanjiti broj klica i toksičnih derivata te spriječiti njihov rast u razdoblju potrebnom za pokretanje stečene imunosti primoinmunizacijom

B) STEČENA IMUNOST:

- složena limfocitna aktivacija, diferencijacija i recirkulacija
- uglavnom usmjerena protiv proteinskih antigena
- visoko specifična (rekombinacija i somatska mutacija izvornih gena V, D, J)
- pokretanje reakcije zahtijeva predočavanje u sklopu molekula HLA (receptorski signal) i interakciju putem drugog signalnog puta (CD28:B7)
- u prvom kontaktu kinetika reagiranja i postizanja učinka sporija (nego upala i prirodna imunost) – stvara se biološka memorija – ubrzana kinetika u drugom kontaktu

85. PATOGENETSKO ZNAČENJE Th1 I Th2 ODGOVORA

- prema izlučenim citokinima pomoćnički se učinak CD4+ $\alpha\beta$ -limfocita T dijeli na dva funkcijska obrasca:

A) **Th1** – IL-2, γ -IFN, TNF- α -> ZAŠTITNA STEČENA IMUNOST (tkivnopresadbene reakcije i bolesti, autoimunosne bolesti, zaštitna imunost pri infekcijama, preosjetljivost tipa II, III i IV, sindrom hipersplenizma, serumska bolest, cijepljenja)

1. LIMFOCITI B – povišenje specifičnog titra IgM, IgG, IgA
2. CD8+ LIMFOCITI T – citotoksični limfociti CD8+

B) **Th2** – IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 -> ATOPIJSKE BOLESTI (bronhalna astma, alergijski rinitis, anafilaksija (reakcija preosjetljivosti tipa I), kožne i probavne alergije, atopijski konjuktivitis, parazitarne infekcije, «zapadni» uvjeti i način života)

1. LIMFOCITI B – IgE hipergamaglobulinemija
2. MASTOCITI – tkivna mastocitoza
3. EOZINOFILI – eozinofilija i tkivna eozinocitoza

86. IMUNODEFICIJENCIJE

- prema dominantnom patogenetskom procesu u staničnim lozama mogu se podijeliti na:

a) POREMEĆAJI SPECIFIČNE IMUNOSTI

1. HUMORALNE – povećana osjetljivost na bakterijske upale
2. STANIČNE – povećana osjetljivost na viruse, gljivice i protozoe
3. MJEŠOVITE

b) POREMEĆAJI NESPECIFIČNE IMUNOSTI – osjetljivost na neuobičajene klice (oportunističke zaraze)

1. PRIMARNE IMUNONEDOSTATNOSTI

- kvalitativni i kvantitativni poremećaji imunskog odgovora posljedično genskim i razvojnim pogriješcima:

a) LIMFOCITA B:

- sindrom «prolazne hipogamaglobulinemije» u novorođenčadi
- kongenitalna hipogamaglobulinemija (Burtonov sindrom, X-vezana hipogamaglobulinemija)
- selektivne hipogamaglobulinemije
- sindrom imunonedostatnosti s IgM-hipergamaglobulinemijom

b) LIMFOCITA T:

- kongenitalna aplazija timusa (DiGeorgeov sindrom)
- nedostatnost limfocita T u sklopu sindroma neizražaja HLA molekula (sindrom ogoljelih limfocita)

c) MJEŠOVITE:

- imunonedostatnost u sklopu adenozijske dezaminaze (ADA-nedostatnost)
- teška kombinirana imunonedostatnost (SCID)

2. SEKUNDARNE IMUNONEDOSTATNOSTI

- sindromi su nastali posljedično neovisnim patogenetskim procesima u drugim tkivima (djeluju na zrele i na novonastajuće limfocite) koja uzrokuju poremećaje specifične imunosti

- poremećaji fetalnog razvitka – pojačanje prolazne fiziološke imunonedostatnosti novorođenčeta
- infekcija HIV-om – limfopenija limfocita CD4+
- infiltrativne tumorske bolesti – izravnim potiskivanjem i putem sindroma kaheksije
- ionizacijska zračenja – izravnim i posrednim učincima kože diobu stanica čime se blokira fiziološka obnova tkiva
- razvoj proteinskog manjka (većeg od 30%) – najprije stanična, a potom i humoralna
- iatrogena indukcija imunonedostatnosti (imunopresija) – kortikosteroidi, radijacija

87. PATOGENETSKI MEHANIZMI AUTOIMUNOSTI

- organizam vlastito zamjenjuje tuđim i na to imunosno reagira

- **mehanizmi nastanka autoimunosti:**

1. ZAOBILAŽENJE AUTOTOLERANTNIH POMOĆNIČKIH LIMFOCITA T

- unos tuđeg nosača koji se veže sa vlastitim haptenom (virusi)
- izlaganje križno-reaktivnim antigenima (neke tjelesne tvorbe i hemolitički streptokokoki skupine A imaju istovjetne neke antigenske epitope – reumatska vrućica)
- podraživanje limfocita B poliklonalnim mitogenima (Epstein-Barr virus, bakterijski produkti)
- nespecifično podraživanje limfocita T adjuvantima (lijekovi)
- reakcija presatka protiv primaoca

2. PROMJENA AUTOANTIGENA

- vezanje lijeka za autoantigene
- promjene autoantigena virusima ili bakterijama
- otpuštanje odijeljenih autoantigena
- mutacija

3. POREMEĆAJI IMUNOREGULACIJE

- oštećenje fiziološke supresije imunoreakcije
- pojačanje pomoćničke aktivnosti
- poremećaji idiotipske mreže

- izvršni mehanizmi autoimunosti:

1. OSLOBAĐANJE ANAFILAKTIČKIH POSREDNIKA S POMOĆU IgE

2. CITOTOKSIČNE REAKCIJE POSREDOVANE PROTUTIJELIMA I OVISNE O KOMPLEMENTU

3. REAKCIJE STVARANJA IMUNOKOMPLEKSA

4. REAKCIJE POSREDOVANE CITOTOKSIČNIM LIMFOCITIMA T (ODGOĐENA PREOSJETLJIVOST)

- u oštećenju stanica i tkiva sudjeluju: citotoksični limfociti CD8+ (tip IV), humoralni izvršni krak s aktivacijom komplementa (tip II), posredno aktivirane upalne stanice
- poremećaji fizioloških procesa izazvani su autoantitijelima (tip II) koja vežući se za ciljni antigen remete neke važne fiziološke funkcije (stimulacijska protutijela – podražuju stanicu (Gravesova bolest), inhibicijska protutijela – izostanak odgovarajuće funkcije (perniciозна anemija zbog onemogućene apsorpcije vitamina B12))

- čimbenici koji utječu na pojavu autoimunosti:

- GENETIČKI ČIMBENICI
- ČIMBENICI OKRUŽJA – ženski spolni hormoni, infekcija i stres potiču autoimunost

88. IMUNOLOŠKA PREOSJETLJIVOST

- sve alergijske reakcije posljedica su djelovanja humoralnih i staničnih izvršioaca
- oštećenja nastaju kad su efektorski mehanizmi previše aktivirani ili kada je regulacija njihove aktivnosti poremećena

| PODJELA PREMA COOMBSU I GELLU | MEHANIZAM NATAKNA | | VAŽNIJA KLINIČKA OČITOVANJA |
|--|---|--|---|
| | IMUNOSNA REAKCIJA | EFEKTORI | |
| TIP I anafilačke reakcije | Antigen s IgE na mastocitu ili bazofilu | PRIMARNI: histamin, čimbenik kemotaksije eozinofila i neutrofila; SEKUNDARNI: prostaglandini, | - anafilaktički šok; - atopijske bolesti (izvanjska alergijska astma, alergijski rinitis, proljetni keratokonjuktivitis) |

| | | | |
|---|---|--|---|
| | | leukotrinei, PAF | |
| TIP II citotoksične reakcije preosjetljivosti ovisne o protutijelima | IgG ili IgM s antigenom na površini stanice | K-stanice, komplement, fagociti | - postranfuzijske reakcije; - hemolitička bolest fetusa; - autoimunosne bolesti (hemolitičke anemije, Goodpastureov sindrom, pemfigoid itd.); - odbacivanje presađenih organa i stanica |
| TIP III reakcije preosjetljivosti uzrokovane imunokompleksima | IgG ili IgM s antigenom u tjelesnim tekućinama | Komplement, fagociti | - Arthusova reakcija; - serumska bolest; - izvanjski alergijski bronhoalveolitis (farmerska pluća, bolest uzgajivača ptica itd.) - zarazne bolesti (poststreptokokni nefritis, B-hepatitis itd.) - autoimunosne bolesti (SLE, reumatoidni artritis, Hashimotov tireoiditis itd.) - odbacivanje presađenih organa i stanica |
| TIP IV Kasna preosjetljivost | Antigen s limfocitom T | Citotoksični limfocit T, limfokini | - kasna preosjetljivost (na bakterije, viruse, gljivice, parazite); - dodirna preosjetljivost; - granulomatozne upale; - odbacivanje presađenih organa i stanica; - autoimunosne bolesti |

89. IMUNOPATOGENETSKA ULOGA SUSTAVA HLA. IMUNOSNI ODNOSI U TRUDNOĆI.

IMUNOPATOGENETSKA ULOGA SUSTAVA HLA

- nakon preradbe antigena specifični antigenski peptidi spontano se vežu na dostupne alomorfe HLA izražene u imunopredočnoj stanici čime se oblikuje imunogenični sklop koji pokreće limfocitne reakcije stečene imunosti – imunopredočne molekule – središnja uloga u regulaciji imunoreaktivnosti

1. poligenizam – više gena obnaša istovjetnu funkciju – pridonosi velikoj sposobnosti imunopredočavanja najrazličitijih antigena

2. polialeličnost – velik broj proteinskih alomorfa – funkcijski polimorfizam – molekularna osnova genske uvjetovanosti imunosnog odgovora (jedinke s određenim alomorfima HLA reagiraju protiv određenog antigena, dok jedinke s drugim alomorfima ne reagiraju)

3. kodominantni izražaj u stanici

- utvrđena je povezanost s pojavljivanjima različitih bolesti u čovjeka (većina autoimunosne naravi)

IMUNOSNI ODNOSI U TRUDNOĆI

A) REGULACIJA IMUNODNOSA U TRUDNOĆI

- dvije skupine mehanizama određuju međusobnu imunostnu snošljivost trudnice i ploda:
 1. anatomska odvojenost embrionalnim ovojnicama i amnijskom tekućinom, te odvojenost krvotoka majke od krvotoka ploda
 2. aktivni mehanizmi nadzora aloreaktivnosti na mjestima tkivnih dodira trudnice i ploda (sincitiotrofoblast ne izražava HLA molekule, citotrofoblast izražava HLA-C, E, G – slabija ili odsutna aloreaktivnost, progesteron skreće imunostni odgovor na Th2 – slabi aloreaktivne mehanizme odbacivanja itd.)

B) IZRAVNA IMUNIZACIJA TRUDNICE ANTIGENIMA EMBRIJA/FETUSA

- prekoposteljni prijenos protutijela IgG kadšto može izazvati izravne patofiziološke posljedice (fetalna eritroblastoz)

C) POSREDNI IMUNOPATOGENETSKI MEHANIZMI U TRUDNOĆI

- rekurentni spontani pobačaji – smanjena sposobnost skretanja na Th2 te pojačan Th1 odgovor
- prevladavanje Th2 odgovora u trudnoći dovodi do promjene u patogenetskom tijeku sistemnih autoimunih bolesti (poboljšava se slika bolesti posredovanih Th1 (reumatoidni artritis), a pogoršavaju se Th2 bolesti (SLE)
- kod trudnica koje boluju od autoimunostnih bolesti specifičnih za organ (Basedowljeva, šećerna, miastenija gravis itd.) bolest se može očitovati i na djetetu

90. TKIVNOPRESADBENE REAKCIJE I ODBACIVANJE TKIVA ALOREAKTIVNOST

- vrlo snažan oblik imunoreaktivnosti specifičan za alomorfe HLA strane domaćinu, a očituje se pri dodiru imunostnog sustava s alogeničnim stanicama (stečena imunost)ž
- reakcija je redovito Th1 tipa kojom se ostvaruje moćan humoralni i stanični izvršni krak reakcije
- reakcija je 1000 do 10000 puta jača nego na uobičajene prirodne antigene
- aloreaktivni limfociti T izravno prepoznaju molekularne razlike na nepoznatom alomorfu HLA:
 1. CD4+ -> HLA-II (na leukocitima) -> citotoksični limfociti T, limfociti B i makrofagi (mnogo jača reakcija) – prisutnost leukocita u presatku nekog organa ubrzava odbacivanje tog organa (suputnički leukociti)
 2. CD8+ -> HLA-I (na gotovo svim somatskim stanicama) -> citotoksični limfociti T
- aloreaktivnost se u imunopatogenezi tkivnopresadbenih reakcija očituje u dva smjera:
 1. primatelj protiv davatelja (HVRG) – nelimfatička tkiva
 2. davatelj protiv primatelja (GVHR) – koštana srž i transfuzija krvi u imunosuprimirane domaćine

91. PATOFIZIOLOGIJA AKUTNE UPALE**- CALOR, DOLOR, RUBOR, TUMOR, FUNCTIO LAESA**

- tri faze:
 1. RAST (stadium incrementi) – dominacija upalotvornih procesa pokrenutih djelovanjem upalotvorne nokse
 2. VRHUNAC (stadium fastigii, acmes) – snižavaju se upalotvorni, a povećavaju upalostatski procesi
 3. SILAZNA FAZA (stadium decrementi) – prevladavaju upalostatski procesi
- temeljni reaktivni obrasci akutne lokalne upale:
 1. infiltracija upalotvornim stanicama i njihova pobuda
 2. pokretanje biokemijskih pojačivačkih upalotvornih mehanizama
 3. promjene žilne propusnosti i otpora
 4. veća ili manja promjena arhitekture tkiva s promjenama funkcije upaljenog tkiva

92. ETIOLOGIJA UPALA

- mehanizmi pokrenuti jednom noksom često su višestruki
- različite nokse pokreću kadšto istovjetne elementarne mehanizme

A) EGZOGENE NOKSE:

1. infekcije i infestacije
2. ionizacijska zračenja
3. ultraljubičasta zračenja
4. toplinska zračenja
5. mehanička trauma
6. kemijske nokse
7. ijatrogene nokse
8. strana tijela (corpora aliena)

B) ENDOGENE NOKSE:

1. nekrotička smrt stanice
2. imunosna reakcija
3. ishemija tkiva
4. pojačano endogeno stvaranje radikala
5. opstrukcija šupljih irgana
6. neurogena upala
7. suvišak endogenih tvari i metabolita
8. poremećaji tjelesnih odjeljaka

93. MEHANIZAM ŽILNE I STANIČNE REAKCIJE PRI UPALI

- prvih deset dana prevladava infiltracija granulocitima (neutrofili, eozinofili, bazofili, preteče mastocita):

1. početni dodir
2. kotrljanje
3. čvrsto prionuće (adhezija: selektini & integrini)
4. leukodijapedeza
5. pobuda u izvanstaničnome prostoru

- dospjele stanice u upalnom žarištu imaju sljedeće uloge:

| UPALOTVORNE STANICE | LUČENI POSREDNICI | PATOGENETSKA ULOGA IZLUČENIH CITOKINA U UPALNOJ REAKCIJI |
|--|--|---|
| TROMBOCITI | <i>Tromboksan A2 (TXA2)</i> | Kratkotrajna vazokonstrikcija |
| | <i>PAF</i> | aktivacija trombocita i pokretanje hemostaze, kemotaksija i pobuda netrofila i monocita |
| NEUTROFILI | <i>PAF</i> | vazodilatacija i povećana propusnost žila |
| | <i>prostaglandini i leukotrieni</i> | razgradnja međustanične tvari, povećanje propusnosti krvožilne stjenke (druga faza) |
| | <i>elastaze</i> | aktivacija pojačivačkih biokemijskih sustava u plazmi |
| | <i>proteaze</i> | peroksidacija lipidnih membrana |
| | | karboniliranje proteina, promjene na nukleinskim kiselinama |
| | <i>NO</i> | vazodilatacija, nitrozilacija proteina |
| | <i>kemokini</i> | kemotaksija |
| | <i>IL-1, IL-6, TNF-α</i> | brojni učinci |
| | <i>defenzini</i> | mikrobicidnost |
| AKTIVIRANI MAKROFAGI I MONOCITI | <i>Kolagenaze, elastaze, lizosomalne hidrolaze, aktivator plazminogena</i> | |
| | <i>IL-1, TNF-α</i> | |
| | <i>prostaglandini i</i> | |

| | | |
|-----------------------------|---|---|
| | <i>leukotrieni</i> | |
| | <i>kisikovi radikali</i> | |
| | <i>IFN-α</i> | |
| | <i>NO</i> | |
| MASTOCITI I BAZOFILI | <i>histamin</i> | Vazodilatacija (prva faza), pobuda nociceptora, pobuda lučenja HCl u želucu |
| | <i>serotonin</i> | Vazokonstrikcija arteriola i bronhokonstrikcija |
| | <i>heparin</i> | Potiče lučenje crijevnih hormona |
| | <i>Neutralne proteaze</i> | Sprječava zgrušavanje |
| | <i>IL-1</i> | |
| | <i>Leukotrieni</i> | |
| | <i>PAF</i> | |
| ENDOTELNE STANICE | <i>Prostaglandini</i> | |
| | <i>NO</i> | |
| | <i>PAF</i> | |
| EOZINOFILI | <i>IL-1, IL-6</i> | |
| | <i>IL-8</i> | Kemotaksija |
| | <i>PAF</i> | |
| | <i>Tromboksan, prostaglandini</i> | |
| | <i>Kationski proteini</i> | Baktericidnost i citotoksičnost |
| | <i>eotaksin</i> | Kemotaksija eozinofila |
| FIBROBLASTI | Lučenje međustanične tvari (kolagen, proteoglikani), stvaranje veziva i promjena histoarhitekture | |

- tijekom drugog tjedna raste udio monocita i limfocita

- **akutna upalna žilna reakcija** se očituje:

1. povećanjem propusnosti (zbog oštećenja & lokalnih posrednika – histamin (I faza) i leukotrieni (II faza))

2. promjenama otpora u upalnom području

- ekstravazirana tekućina u upaljenom području prema svojstvima razlikuje se kao:

1. TRANSUDAT (manje bjelančevina)

2. EKSUDAT

94. KEMIJSKI POSREDNICI AKUTNE UPALE

| UPALOTVORNE STANICE | LUČENI POSREDNICI | PATOGENETSKA ULOGA IZLUČENIH CITOKINA U UPALNOJ REAKCIJI |
|---------------------|-------------------------------------|---|
| TROMBOCITI | <i>Tromboksan A2 (TXA2)</i> | Kratkotrajna vazokonstrikcija |
| | <i>PAF</i> | aktivacija trombocita i pokretanje hemostaze, kemotaksija i pobuda netrofila i monocita |
| NEUTROFILI | <i>PAF</i> | vazodilatacija i povećana propusnost žila |
| | <i>prostaglandini i leukotrieni</i> | razgradnja međustanične tvari, povećanje propusnosti krvožilne stjenke (druga faza) |
| | <i>elastaze</i> | aktivacija pojačivačkih biokemijskih sustava u plazmi |
| | <i>proteaze</i> | peroksidacija lipidnih membrana |
| | | karboniliranje proteina, promjene na nukleinskim kiselinama |
| | <i>NO</i> | vazodilatacija, nitrozilacija proteina |
| | <i>kemokini</i> | kemotaksija |

| | | |
|--|---|---|
| | <i>IL-1, IL-6, TNF-α</i> | brojni učinci |
| | <i>defenzini</i> | mikrobicidnost |
| AKTIVIRANI MAKROFAGI I MONOCITI | <i>Kolagenaze, elastaze, lizosomalne hidrolaze, aktivator plazminogena</i> | |
| | <i>IL-1, TNF-α</i> | |
| | <i>prostaglandini i leukotrieni</i> | |
| | <i>kisikovi radikali</i> | |
| | <i>IFN-α</i> | |
| | <i>NO</i> | |
| MASTOCITI I BAZOFILI | <i>histamin</i> | Vazodilatacija (prva faza), pobuda nociceptora, pobuda lučenja HCl u želucu |
| | <i>serotonin</i> | Vazokonstrukcija arteriola i bronhokonstrukcija |
| | <i>heparin</i> | Potiče lučenje crijevnih hormona |
| | <i>Neutralne proteaze</i> | Sprječava zgrušavanje |
| | <i>IL-1</i> | |
| | <i>Leukotrieni</i> | |
| ENDOTELNE STANICE | <i>Prostaglandini</i> | |
| | <i>NO</i> | |
| | <i>PAF</i> | |
| EOZINOFILI | <i>IL-1, IL-6</i> | |
| | <i>IL-8</i> | Kemotaksija |
| | <i>PAF</i> | |
| | <i>Tromboksan, prostaglandini</i> | |
| | <i>Kationski proteini</i> | Baktericidnost i citotoksičnost |
| | <i>eotaksin</i> | Kemotaksija eozinofila |
| FIBROBLASTI | Lučenje međustanične tvari (kolagen, proteoglikani), stvaranje veziva i promjena histoarhitekture | |

95. ODNOS UPALOTVORNIH I UPALOSTATSKIH PROCESA

| UPALOTVORNI PROCESI | UPALOSTATSKI PROCESI |
|---------------------------|---|
| Granulocitozne reakcije | Antiproteaze (10% proteina plazme) – stehiometrijsko vezivanje inhibitora za enzim |
| Endotelne reakcije | Pokretanje apoptoze (u upalotvornim stanicama) |
| Žilna reakcija | Upalostatski hormoni (glukokortikoidi) – kočenje križnih pobudbenih točaka |
| Edem | Upalostatski citokini (protuendotoksini) – veliki afinitet za lipopolisaharid i lipid A – kvantitativno smanjenje snažnog pojačivačkog upalotvornog mehanizma pri gram-negativnim infekcijama |
| Toksične tvari i radikali | Protucitokini (imunoglobulini) – smanjuju pojačivačke regulacijskeptlje citokina tako da se vežu za njih |
| Autostimulacije | Antoksidansi (vitamini K, A, C, E; flavonidi, ubikinoni itd.) – smanjuju oksidativni stres |
| Tkivni hipermetabolizam | Tkivno prestruktuiranje – izgradnja tkivnih zapreka između upalnog i zdravog tkiva (čahure, difuzna fibroziranja, fibrinske naslage) – |

| |
|---|
| <p> smanjuje se djelatna sposobnost tkiva</p> |
|---|

- smanjenje djelotvornosti upalostatskih reakcija uzrokuje sklonost posustavljenju upalotvornih reakcija i produljenju trajanja upale, a pojačana djelotvornost uzrokuje snažno ograničavanje («gušenje») upale u samim počecima

96. CIJELOVIT ODGOVOR AKUTNE FAZE I VIŠESUSTAVNO ORGANSKO ZATAJENJE

- **odgovor akutne faze odvija se po općem obrascu stresnog odgovora** (faza opće adaptacije – generalni adaptacijski sirom (GAS))

- središnju ulogu u pokretanju odgovora akutne faze imaju citokini TNF- α , IL-1, IL-6

1. AKUTNOFAZNI ODGOVOR SŽS-a

- integracijom ulaznih informacija mozak na nesvjesnoj razini oblikuje poseban izlazni obrazac informacija (živčana & humoralna aktivnost):

- ubrzanje metaboličkih procesa s posljedičnim povišenjem temperature

- pokretanje kataboličke reakcije kojom se troši znatan dio strukturnih proteina

- promjena funkcije pojedinih ciljnih organa (hiperventilacija, hipercirkulacija, usporenje probave i gubitak teka, modifikacija tonusa skeletnog mišićja)

2. AKUTNOFAZNI ODGOVOR JETRE

- porast koncentracije bjelančevina akutne faze unutar 24h – imaju obrambene zadaće (glavni proteini: C-reaktivni protein i serumski protein amiloid A – koncentracija se povećava 1000x)

- smanjenje negativnih bjelančevina akutne faze (kompenzacijski mehanizam) – albumin

3. VRUĆICE

- središnju ulogu imaju citokini IL-1 i TNF- α – u termoregulacijskom središtu potiču sintezu prostaglandina i tako podižu ugođenost TS na višu razinu

4. KATABOLIČKA REAKCIJA

A) početna faza: vrlo povećano lučenje KATEKOLAMINA smanjuje lučenje inzulina, povećava lučenje glukagona), ACTH, KORTIZOLA i HORMONA RASTA – povećana glikogenoliza, glukoneogeneza, lipoliza i katabolizam mišićnih bjelančevina – hiperglikemija

B) druga faza: povećano lučenje inzulina ne dolazi do izražaja (otpornost tkiva na djelovanje)

- nakon oporavka organizam prelazi u anaboličku reakciju

5. UBRZANJE ERGIJSKOG METABOLIZMA

- ponajviše se koriste masne kiseline oslobođene lipolizom iz masnog tkiva (iskorištenje glukoze smanjeno zbog inzulinske neosjetljivosti)

- dio oslobođene energije troši se na povećanu termogenezu

- poremećaj ravnoteže u uporabi supstrata za energijsku proizvodnju može dovesti do višesustavnog zatajenja

- organizam strategijski usmjerava promet osnovnih tvari pokretanjem kataboliziranja vlastitih bjelančevina – negativna dušikova bilanca

6. SEKUNDARNE PROMJENE FUNKCIJSKIH SUSTAVA

1. koštana srž – pojačana granulocitopoeza i megakariocitopoeza

2. endokrini odgovor – hormonske promjene koje pridonose hipermetabolizmu, katabolizmu, smanjenju spermatogeneze, smanjenju boli, smanjenju stresnog odgovora

- **kada se aktiviraju pozitivne povratne sprege i reakcije s biokemijskim mehanizmima samopovećanja žestina reakcija može se u kratkom vremenu naglo povećati – SINDROM SUSTAVNOG UPALNOG ODGOVORA (SIRS) -> višestruko organsko zatajenje (MODS) – sepsa (SIRS kao posljedica infekcije)**

- SIRS ima tri stupnja:

1. lokalna ozljeda ili infekcija

2. narušenje homeostaze koje se očituje kao odgovor akutne faze

3. razvijeni SIRS (ako se ponovno ne uspostavi homeostaza)

97. PATOFIZIOLOGIJA KRONIČNE UPALE I FIBROZE

- prevladavaju fibroblasti, endotelne stanice, monociti i limfociti koji čine histološku sliku granulacija odnosno granuloma, a u kasnijim fazama prevladavaju vezivotvorni i angiogenetski procesi vođeni brojnim citokinima

- patobiološki razlozi «kroniciziranja» procesa pri nekim upalotvornim noksama:

1. perzistencija nokse
2. nedostatak upalostatskih procesa
3. primarno difuzno djelovanje nokse
4. abnormalna pobuda nekih elemenata upale (npr. Eozinofili)
5. perzistencija autoimunskih te aloreaktivnih procesa

- patofiziološki ishodi upalnih reakcija:

1. uklanjanje nokse i oštećenog tkiva s funkcijskom i strukturnom regeneracijom
2. u kroničnim upalnim procesima dominira fibrozacija, razaranje parenhima organa i remodeliranje tkivne arhitekture – smanjena je djelatna pričuva organa (hipofunkcija, afunkcija)
3. progresivan tijek sa stalnim produbljenjem disfunkcije
4. posustavljanje akutnih upalotvornih mehanizama i višesustavno zatajenje organa
5. sudjelovanje u sekundarnim patofiziološkim procesima (razvoj amiloidoze, autoimunosti, karcinogenezi, imunoneдостatnosti, proteinskom manjku u organizmu, zastoj u rastu i razvoju)

- sklonost i jakost fibroziranja određena je odnosom profibrozijskih i protufibrozijskih čimbenika

A) REPARACIJSKA FIBROZA – tkivni nadomještaj prethodno izgubljenog dijela tkiva (fibroziranje najčešće pokreću strana tijela)

B) REAKTIVNA FIBROZA – prevladavanje profibrozijskih uvjeta u tkivu bez primarnog gubitka stanica kao pokretača (u nekim bolestima to je temeljni patogenetski proces (skleroderma, dermatomiozitis itd.), a može se pojaviti i u nekim stanjima s kroničnom blagom hipoksijom tkiva (simptom «batićastih» prstiju), koristi se kao dio terapijskog postupka (inducirano fibroziranje))

98. TEMELJNI POREMEĆAJI U KRVOTOČNOM URUŠAJU (HEMODINAMIČKOM ŠOKU)

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \text{ PROTOK; } R = R_a + R_{al} + R_k + R_v \text{ OTPOR;}$$

- sindrom smanjenja arteriovenske razlike tlakova koje usporuje protok krvi u tkivu što dovodi do hipoperfuzijske hipoenergoze stanica koja se očituje njihovom disfunkcijom i smrću te na kraju uzrokuje višesustavno zatajenje u organizmu

- sistolička arterijska hipotenzija (<90 mmHg) koja traje dulje od 30min praktični je pokazatelj stanja hemodinamičkog šoka

- zahvaća u različitoj mjeri sve organe

- zastoj krvotoka ima učinak na energijsku, tvarnu i druge razmjene među tkivima što se u kliničkom smislu očituje naglom disfunkcijom nekih organa (mozak – poremećaji svijesti i održavanja ortostatičke ravnoteže)

- za klinički ishod urušaja kritično je zatečeno vrijeme od nastanka urušaja do liječničke obrade (do gubitka funkcije tkiva dovode prebačaji zaštitinih odgovora)

- u krvi se mogu utvrditi: hipoksemija, laktacidemija, metabolička acidoza

- pregledom u statusu pacijenta može se utvrditi: tahikardija, tahipneja, arterijska hipotenzija, snižen odnos sistoličkog arterijskog tlaka i frekvencije pulsa, oslablje ili nepalpabilan puls na perifernim arterijama, površinska hipotermija, blijeda i vlažna koža, oligurija do anurija, poremećaji svijesti

99. PATOGENETSKE VRSTE KRVOTOČNOG URUŠAJA

- svaki od njih ima za posljedicu smanjenje arteriovenske razlike tlakova

1. KARDIOGENI URUŠAJ

- nastaje u stanjima naglog smanjenja srčanog rada – smanjenja proizvodnja arteriovenske razlike tlakova (izrazito smanjenje minutnog volumena srca i povišenje venskih tlakova pred srcem)

- klinička stanja koja dovode do kardiogenog urušaja:

1. *infarkt miokarda* – nagli gubitak više od 40% kontraktilne mase
2. *embolija plućne arterije* – povišenje tlaka u plućnoj arteriji
3. *tamponada srca* – nakupljanje tekućine u perikardijalnoj vrećici
4. *poremećaji ritma rada srca* – fibrilacija klijetke, prejake bradikardije
5. *nagli gubitak kontraktilnosti miokarda* – traumatsko oštećenje, fulminantni miokarditisi i toksična oštećenja
6. *izvanžilno povišenje tlaka na vene u prsištu* – tenzijski pneumotoraks pored ventilacijske disfunkcije pritišće na vene u prsištu
7. *promjene u unutarstaničnom lumenu* – rupturi zalistaka, veliki embolusi i mikrosomi

2. VAZOHIPNOTIČKI URUŠAJI

- nepravilna prilagodba žilja volumenima koje sadržavaju – sniženje sustavnog otpora, sniženje tonusa – djeluju izravno protiv vazomotoričkih odgovora (minutni volumen, venski tlakovi i sadržaj krvi u venama su povećani)

- klinička stanja koja dovode do vazohipnotičkog urušaja:

1. *septička stanja*
 - a) sepsa gram negativnim klicama – raspadom bakterija nastaje lipid A koji potiče makrofage i neutrofile na lučenje obilnih količina NO i aktivira Hagemanovog čimbenika (zgrušavanje)
 - b) sepsa gram pozitivnim klicama («toksični urušaj») – raspadom bakterija pobuđuju se limfociti T koji potiču makrofage i monocite na lučenje NO
2. *anafilaktična reakcija* – imunokompleksi uzrokuju mastocitnu i bazofilnu degranulaciju i oslobađanje vazoaktivnih tvari
3. *neuropatogena reakcija* – disfunkcija vazomotoričkog središta ili bolesti perifernih živaca

3. HIPOVOLEMIJSKI URUŠAJI

- posljedica gubitka kolajuće krvi ispod razine prilagodbe žilnog sustava – gubitak od oko 35% (smanjen minutni volumen i venski tlak)

- klinička stanja koja dovode do hipovolemijškog urušaja:

1. *krvarenja*
 - a) *izvanjska* – traumatsko oštećenje većih krvnih žila; krvarenja u probavnom sustavu i iz ženskog spolnog trakta
 - b) *unutarnja* – hemotoraks zbog rupturi arterija; hematoperitonej zbog rupturi jetre, slezene, aorte, maternice pri porođaju, izvanmaternične trudnoće
2. *gubitak plazme* – gubitak proteina plazme u opeklinisku tekućinu; peritonitisi s velikom eksudacijom; odvajanje tekućine u transcelularni prostor
3. *gubitak vode i elektrolita iz izvanstaničnog prostora* – dehidracija, endokrine hiponatrijemijske hipovolemije, pojačano hlapljenje vode s oštećenih površina kože pri opeklinama

100. POREMEĆAJI FUNKCIJE POJEDINIH ORGANSKIH SUSTAVA U KRVOTOČNOM URUŠAJU

- svi oblici krvarenja i koagulopatije – aktivira se koagulacijski sustav u sitnožilju (diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC)) – dovodi do krvarenja u tkiva (zbog potrošnje koagulopata)

- prerenalno akutno zatajenje u bubregu

- poremećaji svijesti zbog disfunkcije mozga

- nekardiogeni edem pluća (ARDS) – vazokonstrikcija kao odgovor na hipoksemiju zbog čega dolazi do oštećenja endotela

- centralizacija krvotoka:
 - ulkusi s krvarenjima u želucu
 - nekroza cijele stijenke crijeva
 - disfunkcija i nekroza jetre (prvo centrolobularni hepatociti)

101. PATOFIZIOLOŠKI TIJEK KRVOTOČNOG URUŠAJA

1. Kompenzirani stadij

- snažan simpatički odgovor vazomotoričkog centra na smanjenje arteriovenske razlike tlakova očituje se kao usklađeni obrazac «centralizacije» krvotoka (smanjen venski volumen krvi i protok kroz kožu, crijeva i bubreg (optimalna filtracija uz reapsorpciju soli i vode) – u visokotoničkim žilama (srce, mozak) autoregulacijom se održava gotovo optimalan protok)
- endokrini odgovor organizma pojačava kompenzacijski odgovor vazomotoričkog središta metaboličkim učincima te izravnim upravljanjem osmolalnošću tekućina i tonusom žilja (povišeni ACTH, STH, ADH, glukokortikoidi, aldosteron, renin-angiotenzin, katekolamini, glukagon; snižen inzulin) – izostanak odgovora (Addisonova bolest, hipofunkcija hipofize) ozbiljno ugrožava kompenzaciju

2. Dekompenzirani stadij

- sitnožilni sustav postupno mijenja svoje ponašanje:
 1. stadij – vazokonstrikcija predkapilarnih i postkapilarnih sfinktera (pri izlučivanju vazodilatacijskih posrednika dolazi do vazodilatacije)
 2. stadij – smanjuje se tonus predkapilarnih sfinktera (zbog lokalnog djelovanja produkata anaerobnog metabolizma – H^+ , CO_2 , mliječna kiselina, adenozin), a tonus postkapilarnih sfinktera ostaje nepromijenjen – peterostruko se povećava sadržaj krvi u kapilarama – **ZAPOČINJE DEKOMPENZIRANI STADIJ** – u krvotoku nastaje sekundarna hipovolemija, razvija se periferna cijanoza – smanjuje se tonus postkapilarnih sfinktera (zbog pogoršanja energijskog metabolizma)
 3. (paralitički) stadij – gubi se znatan dio otpora i povećava volumen krvi u stinožilju
- svaka pozitivna povratna sprega nezavisnih mehanizama pojačava smanjenje arteriovenske razlike tlakova
- u lumenu se zbog usporavanja krvotoka pojačava agregacija eritrocita u «rouleaux» tvorbe
- zbog oštećenja endotela pokreće se DIP

3. Ishod krvotočnog urušaja na razini organizma

1. restitutio ad integrum
 2. uspostava krvotoka s posljedičnim gubitkom funkcijske pričuve nekih organa
 3. uspostava krvotoka s trajnim gubitkom cijelih organskih sustava
 4. smrt organizma
- zatečena reaktivnost organizma i kakvoća urušajne nokse određuju dinamiku razvitka i ishod urušaja

102. RAZVOJ KOME (MEHI NASTANKA, STUPNJEVI POREMEĆAJA SVIJESTI)

A) MEHANIZMI NASTANKA:

- razvoj kvantitativnih poremećaja svijesti, sve do kome, posredno ili neposredno povezan je s oštećenjem sustava koji održava stanje svijesti
- snažan učinak imaju samo obostrana oštećenja aktivacijskih ili regulacijskih sustava
- mehanizma oštećenja:
 - a) lokalna oštećenja aktivacijskih neurona ili njihovih aksona (kompresija, destrukcija, poremećaji krvotoka) – ključni su smještaj i opseg anatomskih promjena (najtljivije mjesto je tegmentum, pa lateralni hipotalamus)
 - b) metabolička toksična ili farmakološka djelovanja na aktivacijske (presinaptičke) neurone, njihove sinapse ili postsinaptičke neurone u korteksu

B) STUPNJEVI POREMEĆAJA SVIJESTI:

1. **ZASTRTOST** – usporene psihičke funkcije
2. **SOMNOLENCIJA** – neprimjerena pospanost (teži oblik je LETARGIJA)
3. **SOPOR** – stanje zastrte svijesti u kojem bolesnik daje dojam dubokog sna
4. **PREKOMA** – stanje nesvijesti iz kojeg se jakim podražajem tek na čas može izvati polusvjesna reakcija
5. **KOMA** – stanje duboke nesvijesti iz kojeg se bolesnik nikakvim podražajima ne može probuditi

- SINKOPA – kratkotrajna nesvijest zbog hipoksije mozga
- STUPOR – stanje zakočene svijesti kada bolesnik vrlo teško odgovara na podražaje iako ne daje dojam nesvijesti
- koma je bitno razlta od dubokog sna (nereagiranje na bolne podražaje, manja potrošnja kisika)

103. ETIOPATOGENETSKI TIPOVI KOME

| A) PATOLOŠKI PROCESI MOZGA I MOŽDANIH OVOJNICA | | | |
|---|--|--|-------------------------------|
| DIFUZNI PROCESI | <i>encefalitisi</i> | | |
| | <i>meningitisi</i> | | |
| | <i>subarahnodino krvarenje</i> | | |
| LOKALIZIRANI PROCESI | <i>Lokalni poremećaji krvotoka</i> | Krvarenje | |
| | | Embolija | |
| | | tromboza | |
| | <i>Ekspanzivni procesi</i> | Apscesi | |
| | | Tumori | |
| | | Hematomi | Epiduralni Subduralni |
| | <i>Ozljede</i> | Komocija (difuzno oštećenje funkcije) | |
| Kontuzija | | | |
| Kompresija | | | |
| B) METABOLIČKO – TOKSIČNI UZROČNICI | | | |
| HIPOENERGOZA MOZGA I MANJAK METABOLIČKIH KOFAKTORA | <i>Hipoksije</i> | | |
| | <i>Hipoglikemije</i> | | |
| | <i>Hipo-vitainoze</i> | Tiamin | |
| niacin | | | |
| POREMEĆAJI RAZLIČITIH FUNKCIONALNIH SUSTAVA | <i>Kardio-vaskularni sustav</i> | Smanjenje srčanog minutnog volumena | Infarkt miokarda |
| | | | Embolija plućne arterije |
| | | | Poremećaji srčanog ritma |
| | | Smanjenje efektivnog arterijskog volumena krvi | Hipovolemija (npr. Krvarenja) |
| | Vazodilatacija u sistemnom krvotoku (npr. Neurogeni, septički, anafilaksijski šok) | | |
| | <i>Pluća (hiperkapnijska koma)</i> | | |
| | <i>Jetra (hepatična koma)</i> | | |
| | <i>Bubreg (uremična koma)</i> | | |
| | <i>Endokrini sustav</i> | Gušterača | Ketoacidoza |
| | | | Hiperglikemija |
| Štitnjača | | Hipotireoza (miksedemska koma) | |
| Paratiroideja | | Hiperparatireoza | |
| | | Hipoparatireoza | |
| Nadbubrežna | Adisonska kriza | | |

| | | | |
|--|---|----------|------------------|
| | | žlijezda | |
| | | hipofiza | hipopituitarizam |
| POREMEĆAJI SASTAVA IZVANSTANIČNE TEKUĆINE | <i>Acidoza i alkalozna</i> | | |
| | <i>Hipertoničnost</i> | | |
| | <i>Hipotoničnost</i> | | |
| | <i>Poremećaji koncentracije kalcija i magnezija</i> | | |
| OTROVI | <i>Izravno djelovanje na moždane funkcije</i> | | |
| | <i>Posredni učinci</i> | | |
| POREMEĆAJI TERMO- REGULACIJE | <i>Hipertermija</i> | | |
| | <i>Hipotermija</i> | | |
| OSTALI ČIMBENICI | <i>Električna ozljeda</i> | | |
| | <i>epilepsija</i> | | |

104. KOME UZROKOVANE POREMEĆAJIMA METABOLIZMA UGLJIKOHIDRATA

- hipoglikemija izaziva supstratnu hipoenergozu mozga – kad se koncentracija glukoze smanji ispod 1.5 mmol/L smanjuje se stupanj budnosti sve do kome (ako kratko traje ta je koma reverzibilna) – mozak za energijsku proizvodnju troši lipide i bjelančevine što dovodi do ireverzibilnih oštećenja kada hipoglikemija traje duže od 90 minuta
- pri visokoj hiperglikemiji razvija se hiperosmolalna koma (60 mmol/L) koja nije praćena ketoacidozom – dehidracija moždanih stanica zbog hipertoničnosti izvanstanične tekućine

105. KOME UZROKOVANE POREMEĆAJIMA FUNKCIJE POJEDINIH ORGANA

1. Kardiovaskularni sustav (*hipoksična koma*)

2. *Pluća (hiperkapnijska koma)* – narkotično (smanjuje se stupanj budnosti) i vazodilatacijsko (povišenje intrakranijalnog tlaka) djelovanje CO₂ – centar disanje manje osjetljiv na CO₂ – hipoksija glavni poticaj za disanje

3. *Jetra (hepatična koma)* – teška hepatična encefalopatija – povišena koncentracija amonijaka, GABA, slobodnih masnih i žučnih kiselina; promijenjena koncentracija brojnih aminokiselina – hipoenergoza, poremećena ravnoteža lučenja živčanih prijenosnika, sinteza lažnih prijenosnika, utjecaj na podražljivost neuronskih membrana

4. *Bubreg (uremična koma)* – poremećaji sastava i volumena tjelesnih tekućina (acidoza, hipertoničnost u slučaju zadržavanja vode, hiperfosfatemija), sekundarna hiperparatireoza, djelovanje uremičnih toksina

5. *Endokrini sustav:*

- a) Dijabetička ketoacidoza – moždani energijski metabolizam je zakočen i mozak troši manje kisika – ketonska tijela djeluju putem acidoze i neposredno koče funkciju SŽS-a, hipertoničnost zbog hiperglikemije izaziva staničnu dehidraciju; uz to se javlja i hipovolemija, poremećaji koncentracije elektrolita i razvoj krvotočnog urušaja
- b) hiperosmolalna koma – razvija se pri visokoj hiperglikemiji (60 mmol/L) koja nije praćena ketoacidozom – dehidracija moždanih stanica zbog hipertoničnosti izvanstanične tekućine
- c) hipotireoza – letargija i psihomotorička usporenost, emocionalna nestabilnost i nesаница
- d) miksedomna koma – teška hipotireoza u kombinaciji s hipotermijom
- e) hiperparatireoza – poremećaji svijesti povezuju se s hiperkalcijemijom
- f) hipopituitarizam . somnolencija, letargija, koma – hipoglikemija, hipovolemija i hipotermija
- g) adisonska (adrenalna) kriza – koma zbog hipovolemije i hipoglikemije

106. KOME UZROKOVANE POREMEĆAJIMA HOMEOSTAZE ELEKTROLITA

- teške metaboličke i respiracijske acidoze (vazodilatacija i edem mozga) i alkaloze (vazokonstrikcija i ishemija)
- poremećaji toniciteta izvanstanične tekućine (najviše pogađa funkciju mozga i očituje se poremećajima svijesti):
 - a) hiperosmolalnost – stanična dehidracija (pomak vode iz stanice) s posljedičnim skvrčavanjem stanica – kroničnom stanju mozak se prilagođuje povećanjem osmotski aktivnih tvari
 - b) hipoosmolalnost – pomak vode u stanični prostor i stanični edem – kroničnom stanju mozak se prilagođuje smanjenjem stanične koncentracije kalija
- poremećaji koncentracije kalcija i magnezija (hiperkalcijemija i hipermagnezijemija)

107. PATOGENEZA SINKOPA

- SINKOPA JE IZNENADAN, KRATKOTRAJAN I REVERZIBILAN GUBITAK SVIJESTI ZBOG MOŽDANE HIPOKSIJE

1. SRČANI POREMEĆAJI

- poremećaji ritma rada srca smanje minutni volumen i opskrbu mozga krvlju (Gerbec-Morgangi-Adams-Stokesov sindrom):

- sinusatrijska bolest – povremeni zastoji rada SA-čvora
- atriventrikularni kompletan blok
- parcijalni blok i fibrilacija atriya
- ventrikularna fibrilacija
- paroksizmalna tahikardija (supraventrikularna)
- lijekovi koji remete srčanu provodnost
- ishemične srčane bolesti

- tromb ili miskaom u lijevom atriju
- otežan povratak venske krvi u desni atrij

2. CIRKULACIJSKE SINKOPE

- preosjetljivost sinusa karotikusa – produljena asistolija s jakom vazodilatacijom i dubokom hipotenzijom
- kompresija na vertebralne arterije
- stenoza ili okluzija arterije subklavije
- ortostatička sinkopa – sniženje krvnog tlaka u stojećem stavu
- pri mokrenju
- vazovagalna sinkopa

3. SINKOPA ZBOG PROMJENE SASTAVA KRVI

- hiperventilacija – hipokapnija (vazokonstrikcija u mozgu – smanjen protok) i respiracijska alkalozna (smanjuje se frakcija ioniziranog kalcija – grčevi na udovima i oko usta)
- hipoksija – pri anemiji i hipoksemiji

4. OSTALI UZROCI

- hipoglikemički poremećaji
- hipokalcijemija
- neurološki razlozi

108. POREMEĆAJI FETALNOG RASTA I RAZVITKA

1. POREMEĆAJI FETALNE MASE

a) fetalna hipotrofija:

- rađanje djeteta koje je lakše od 10 percentila za danu dob trudnoće (2800g)
- najčešći uzroci: nedovoljan unos hrane u majku ili smanjen protok krvi kroz maternicu i posteljicu
- veći perinatalni mortalitet i novorođenačke komplikacije
- simetrična (podjednako smanjena dužina i težina) i nesimetrična (nesrazmjer između dužine i težine)

b) fetalna hipertrofija:

- rađanje djeteta težeg od 90 percentila za danu dob trudnoće (4200g)
- najčešći uzroci: prekomjeran prirast tjelesne težine u trudnoći (prehrana, primarni ili gestacijski dijabetes) – hiperglikemija – poticaj za fetalnu hiperinzulinemiju – lipogeneza, glikogenogeneza, rast stanica

2. TERATOGENE NOKSE I OPĆA NAČELA TERATOGENEZE

- odklon od normalnog razvoja zametka i ploda (normogeneze)

1. GAMETOPATIJE – uvjetovane naslijedom

- a) kromosomopatije – aneuploidije, polploidije, autosomne, gonosomne
- b) genopatije – brojne anomalije razvoja i metaboličke bolesti

2. KIEMATOPATIJE – naknadna oštećenja (radijacija, kemijski agensi i lijekovi, manjkava oksigenacija zametka, toplina, bolesti majke, nepovoljni uvjeti nidacije)

- oštećenja mogu nastati u doba:

- a) blastogeneze (prvih 16 dana od začeća) – sve ili ništa
- b) embriogeneze odnosno organogeneze (do 85. dana) – disrupcije – najosjetljivije razdoblje na djelovanje teratogena
- c) fetogeneze (nakon 12. tjedna) – displazije

- oštećenja ploda manje ovise o vrsti nokse koja djeluje, a više o veličini i trajanju oštećivanja te dobi trudnoće kada noksa djeluje:

- a) teratogeni determinacijske zone – djeluju na pojedine tvorbe ploda
- b) teratogeni determinacijske faze – djeluju na pojedine faze razvoja ploda

- nokse se dijele na:

1. FIZIČKE – zračenje rentgenskim zrakama (SŽS)
2. KEMIJSKE – lijekovi (talidomid), androgeni i estrogeni, hiperglikemija
3. BIOLOŠKE – virusi (bakterije nisu uzročnici prirođenih anomalija)

109. POREMEĆAJI SPOLNOG RAZVITKA

1. POREMEĆAJI DIFERENCIJACIJE SPOLA

- a) kromosomski i gonadni poremećaji
- b) maskulinizacija genetički ženskih osoba (ženski pseudohermafroditizam) – intrauterina izloženost velikim količinama androgena
- c) nepotpuna maskulinizacija genetički muških osoba (muški pseudohermafroditizam) – poremećaji u nastanku ili pretvorbi testosterona, manjak receptora ili poremećaji u nastanku ili odgovoru na MIF (Mullerovi kanali)
- d) poremećaji u embriogenezi

2. POREMEĆAJI SPOLNOG RAZVITKA

- a) preuranjeni pubertet (prije 8 i pol godina u djevojčica ili prije 9 i pol godina u dječaka)
 1. pravi preuranjeni pubertet – u potpunosti odgovara fiziološkom -> organska oštećenja SŽS
 2. lažni preuranjeni pubertet – razvoj sekundarnih spolnih oznaka, ali ne i razvoj gonada -> adrenalna hiperplazija ili adrenogenitalni sindrom
- b) zakašnjeni pubertet (nakon 14 i pol godina u djevojčica ili 15 i pol godina u dječaka) -> fiziološko zaostajanje sazrijevanja hipotalamo-hipofizno-gonadne osi

110. POREMEĆAJI RASTA

A) NIZAK RAST

1. Genetički uvjetovano smanjenje rasta (određeni genetički, nema endokrinih poremećaja):
 - a) konstitucijsko usporenje rasta i spolnog razvitka – u djece, normalan rast u kasnijim godinama
 - b) porodično smanjen rast – u ranom djetinjstvu
 - c) primordijalni ili genetički patuljak – već pri rođenju izrazito malen
 2. Organske i druge bolesti:
 - a) srčane, bubrežne skeletne bolesti
 - b) kromosomske abnormalnosti (Downov i Turnerov sindrom)
 - c) malnutricija
 - d) psihološki poremećaji
 3. Hormonski poremećaji:
 - a) manjak HORMONA RASTA (hipopituitarizam, izolirani manjak, periferna neosjetljivost)
 - b) hipotireoza (zakašnjelo sazrijevanje kostiju, usporenje njihova rasta, duševna zaostalost)
- B) VISOKI RAST**
1. konstitucijski (genetički uvjetovan)
 2. gigantizam
 - a) pravi (hipersekreција hormona rasta u djetinjstvu)
 - b) akromegalija (hipersekreција nakon završetka rasta)
 3. hiperprodukcija spolnih hormona (ubrzanje rasta, ranije zatvaranje epifiznih pukotina – konačan rezultat je patuljasti rast)
 4. manjak spolnih hormona (zakašnjelo zatvaranje epifiznih hrkavica i produljeno trajanje rasta)

111. PATOFIZIOLOGIJA STARENJA

1. OPĆE ZNAČAJKE

- tijekom života mijenjaju se odnosi kataboličkih i anaboličkih (prevladavaju od rođenja do pubteta) procesa
- nakon određenog broja dioba (50-60) stanice se prestaju dijeliti i ulaze u starenje – broj dioba genetski je zadan (određen duljinom telomera)
- tijekom starenja smanjuje se proliferacijska sposobnost stanica (nakupljaju se brojna oštećenja makromolekula uzrokovana poglavito slobodnim radikalima kisika)
- smanjena učinkovitost sustava za popravak DNA – veća oštećenja mitohondrijske DNA – poremećaji energijskog metabolizma
- u molekulama kolagena i elastina povećava se broj poprečnih sveza s posljedičnim smanjenjem rastegljivosti vezivnih vlakana
- smanjuje se učinak hormona (smanjenje broja receptora)
- smanjuje se ukupna stanična masa tijela a povećava se masa uskladištenih masti
- smanjuje se broj centralnih i perifernih neurona
- smanjuje se broj srčanih i skeletnih mišićnih stanica
- smanjuje se popustljivost tkiva

2. KRONOBIOLOŠKA OBILJEŽJA STARENJA

- duljina života zadana je genetički
- TEORIJE STARENJA:
 - a) teorija trošenja i habanja: proizvodnja kisikovih radikala koji uzrokuju oštećenja
 - b) teorija imunosnog sloma: slabljenje imunodne reakcije (slabija obrana) i regulacije (autoimunost)
 - c) teorija somatskih mutacija:
 1. duljinu života određuje brzina nakupljanja somatskih mutacija
 2. somatske mutacije nastaju pri udvajanju i popravljaju DNA
 3. učestalost mutacije određuje kvaliteta enzima koji sudjeluju u popravljaju i prepisivanju DNA

112. KEMIJSKA I FIZIČKA KARCINOGENEZA

A) KEMIJSKA KARCINOGENEZA

1. IZVOR:

- a) tvari iz okoliša (ksenobiotici): nitrozamini, aflatoksin B
- b) endogeni proizvodi metabolizma: slobodni radikali kisika

2. BIOTRANSFORMACIJA KSENOBIOTIČKIH KARCINOGENIKA

- a) primarni karcinogenici
- b) prokarcinogenici

3. REAKCIJA KARCINOGENIKA SA STANIČNIM SASTOJcima

- kemijska oštećenja DNA – izbjegavanje sustava popravka
- zloćudna preobrazba je mnogostupan proces kojim se nakupljaju mutacije različitih gena

4. INICIJACIJA I PROMOCIJA ZLOĆUDNE PREOBRAZBE:

a) INICIJACIJA (odvija se u određenom žarištu):

1. biokemijski stupanj – oštećenje
2. dioba pogođene stanice

b) PROMOCIJA:

- djelovanje PROMOTORA putem poticanja sinteze DNA i množenja stanica – smanjuju latenciju od početka djelovanja karcinogenika do pojave zloćudne preobrazbe

B) FIZIČKA KARCINOGENEZA

1. IONIZACIJSKO ZRAČENJE:

- iz molekule vode izbije jedan elektron čime nastaju slobodni radikali
- doza zračenja mora biti manja od doze koja uzrokuje smrt od akutne radijacijske bolesti
- duga, višegodišnja latencija
- najosjetljivija su tkiva mijeloidno i limfatično, pa štitnjača, dojke i pluća su srednje osjetljivosti, a debelo crijevo je niskoosjetljivo

2. ULTRAVIOLETNE ZRAKE

- pobuđuju elektrone u pirimidinskim bazama DNA koji se premještaju i stvaraju vezove između susjednih baza (timinski dimeri)
- ako izostane njihov popravak nastaju mutacije

113. BIOLOŠKA KARCINOGENEZA

- posljedica aktivacije određenih dijelova staničnog genoma
- aktivacijski čimbenici mogu ući u stanicu u tijeku virusne infekcije, ili se neprimjereno aktiviraju geni koji se normalno nalaze u genom i potiču stanični ciklus (proto-onkogeni), odnosno inaktiviraju geni sa suprotnim učincima (antionkogeni)

1. VIRUSI

1. EPSTEIN-BARROV VIRUS (EBV) – Burkittov limfom, Hodgkinova bolest, nazofaringealni karcinom
2. VIRUS HEPATITISA B (HBV) – hepatocelularni karcinom
3. LJUDSKI T-LIMFOTROPNI VIRUSI I i II (HTVL I i II) – T leukemija i leukemija vlasastih stanica

2. ONKOGENI I ANTONKOGENI

- ANTIONKOGENI ili GENI SUPRESORI TUMORA nadziru funkciju protoonkogeni
- ONKOGENI su geni čija je aktivnost povezana sa zloćudnom preobrazbom stanice (virusni onkogeni) – vrlo su slični genima koji se nalaze u normalnim stanicama (protoonkogeni) - nastaju povećanjem aktivnosti ili promjenom građe proto-onkogeni
- da bi se povećala aktivnost proto-onkogeni dostatno je da jedan alel prijeđe u onkogen (HETEROZIGOTNA KONSTELACIJA)

- za gubitak funkcije antionkogeno potrebno je da oba alela izgube funkciju (HOMOZIGOTNA KONSTELACIJA) – promjena lakše nastupa ukoliko je naslijeđen jedan mutirani i inaktivirani alel – autosomno dominantno
- PROTO-ONKOGENI određuju sintezu iznimno važnih bjelančevina za množenje stanica: čimbenici rasta, receptori za čimbenike rasta, protein kinaze, ras-bjelančevine, kočničar apoptoze i jezgrine bjelančevine
- aktivirani onkogen može se pojaviti u stanici s ulaskom onkogenog virusa ili pretvorbom staničnog proto-onkogeno u onkogen bez sudjelovanja virusa (translokacija gena, umnožavanje gena, točkasta mutacija)
- inaktivacija onkogeno izazivaju delecija dijela kromosoma na kome se taj antionkogen nalazi te delecija ili mutacija samog antionkogeno
- za zloćudnu pretvorbu stanice nužne su susljedne promjene nekoliko proto-onkogeno i antionkogeno
- mnogostruke somatske mutacije u zloćudnim stanicama tumače se genskom nestabilnošću tih stanica (posljedica nasljednih ili stečenih mutacija gena koji određuju popravak DNA) – često se očituje kao mikrosatelitna nestabilnost (posljedica poremećaja popravka pogrešno sparenih baza)

114. STANIČNI ONKOGENI

- ANTIONKOGENI ili GENI SUPRESORI TUMORA nadziru funkciju protoonkogeno
- ONKOGENI su geni čija je aktivnost povezana sa zloćudnom preobrazbom stanice (virusni onkogeni) – vrlo su slični genima koji se nalaze u normalnim stanicama (protoonkogeni) - nastaju povećanjem aktivnosti ili promjenom građe proto-onkogeno
- da bi se povećala aktivnost proto-onkogeno dostatno je da jedan alel prijeđe u onkogen (HETEROZIGOTNA KONSTELACIJA)
- za gubitak funkcije antionkogeno potrebno je da oba alela izgube funkciju (HOMOZIGOTNA KONSTELACIJA) – promjena lakše nastupa ukoliko je naslijeđen jedan mutirani i inaktivirani alel – autosomno dominantno
- PROTO-ONKOGENI određuju sintezu iznimno važnih bjelančevina za množenje stanica:
 - *čimbenici rasta*: c-sis (trombociti) – potiče množenje stanica mezenhimnog podrijetla i ima važnu ulogu u ciljeljenju ozljeda (arkomi, glioblastomi)
 - *receptori za čimbenike rasta*: c-erb-1 (epiderm) – potiče brojne stanične procese među kojima i staničnu diobu (rak dojke) – autokrini mehanizam rasta tumora
 - *protein kinaze*: c-abl – povećava aktivnost tirozin-kinaze
 - *ras-bjelančevine*: c-ras – sudjeluju u sustavu koji prenosi poruku s receptora za čimbenike rasta na čimbenike transkripcije u jezgri (rak dojke, debelog crijeva, mokraćnog mjehura, želuca)
 - *kočničar apoptoze*: bcl-2 – smanjuje apoptozu tumorskih stanica
 - *jezgrine bjelančevine*: c-myc i c-fos – odvijanje i održavanje staničnog ciklusa
- aktivirani onkogen može se pojaviti u stanici s ulaskom onkogenog virusa ili pretvorbom staničnog proto-onkogeno u onkogen bez sudjelovanja virusa (translokacija gena, umnožavanje gena, točkasta mutacija)
- inaktivacija onkogeno izazivaju delecija dijela kromosoma na kome se taj antionkogen nalazi te delecija ili mutacija samog antionkogeno
- za zloćudnu pretvorbu stanice nužne su susljedne promjene nekoliko proto-onkogeno i antionkogeno
- mnogostruke somatske mutacije u zloćudnim stanicama tumače se genskom nestabilnošću tih stanica (posljedica nasljednih ili stečenih mutacija gena koji određuju popravak DNA) – često se očituje kao mikrosatelitna nestabilnost (posljedica poremećaja popravka pogrešno sparenih baza)

115. ANTIONKOGENI

- ANTIONKOGENI ili GENI SUPRESORI TUMORA nadziru funkciju protoonkogeno

- za gubitak funkcije antionkogena potrebno je da oba alela izgube funkciju (HOMOZIGOTNA KONSTELACIJA) – promjena lakše nastupa ukoliko je naslijeđen jedan mutirani i inaktivirani alel – autosomno dominantno:
 - RB1 – retinoblastom, osteosarkom
 - BRCA 1 & BRCA 2 – karcinomi dojke i jajnika
 - p53 – karcinomi dojke, kore nadbubrežne žlijezde, sarkomi, leukemije, tumori mozga
 - APC – karcinomi kolona, štitne žlijezde i želuca
- aktivirani onkogen može se pojaviti u stanici s ulaskom onkogenog virusa ili pretvorbom staničnog proto-onkogena u onkogen bez sudjelovanja virusa (translokacija gena, umnožavanje gena, točkasta mutacija)
- za zloćudnu pretvorbu stanice nužne su susljedne promjene nekoliko proto-onkogena i antionkogena
- mnogostruke somatske mutacije u zloćudnim stanicama tumače se genskom nestabilnošću tih stanica (posljedica nasljednih ili stečenih mutacija gena koji određuju popravak DNA) – često se očituje kao mikrosatelitna nestabilnost (posljedica poremećaja popravka pogrešno sparenih baza)

116. ETIOPATOGENETSKI ČIMBENICI ZLOĆUDNE PREOBRAZBE

- posljedica združenih djelovanja više gena (onkogena i antionkogena)
- u njoj sudjeluju genetički i okolišni čimbenici
- A) GENETIČKI ČIMBENICI
 - nasljedne mutacije antionkogena
 - nasljedni poremećaji popravka DNA
- B) OKOLIŠNI ČIMBENICI
 - 80 do 90% zloćudnih novotvorina u ljudi nastaje zbog djelovanja vanjskih okolišnih čimbenika
 - većina ljudskih tumora nastaje udruženim djelovanjem ovih čimbenika (najbolje se očituje na raznolikosti enzima koji sudjeluju u biotransformaciji kemijskih karcinogenika – smanjena aktivirajuća ili povećana inaktivirajuća aktivnost)
 - učestalost se povećava sa životnom dobi

117. SVOJSTVA ZLOĆUDNE STANICE

1. OPĆA SVOJSTVA

- gubitak dodirnog kočenja gibanja i množenja
- množenje nije ograničeno brojem diobi
- nisu potrebni čimbenici rasta
- svojstvo besmrtnosti (zbog učinkovitosti telomeraza)
- čine tumore koji infiltrativno rastu i metastaziraju

2. POREMEĆAJI GENSKOG OČITOVANJA

- poremećaj regulacije genske ekspresije:

1. pojava bjelančevina koje se normalno ne sintetiziraju u odrasloj dobi, nego samo u različitim fazama embrionalnog i fetalnog razvoja – *fetalni izoenzimi* (učinkovitiji od onih u normalnim stanicama); *onkofetalni antigeni* (α -fetoprotein i karcinoembrijski antigen (CEA))
2. pojava bjelančevina koje se normalno ne sintetiziraju u tkivu u kojem je tumor nastao – sinteza polipeptidnih hormona
3. nestanak bjelančevina koje se nalaze u odgovarajućim normalnim stanicama – gubitak hormonskih receptora, gubitak HLA I, gubitak adhezijskih molekula

3. METABOLIČKE ZNAČAJKE

- tumor u metaboličkoj prednosti nad tkivima domaćina:
 - povećana učinkovitost anaboličkih enzima a kataboličkih smanjena – pozitivna dušikova bilanca
 - povećana potrošnja glukoze

- povećana potrošnja slobodnih masnih kiselina – iskorištava metaboličke zalihe – neoplazmatska kaheksija

118. KINETIKA RASTA TUMORA

- ne podliježe tjelesnim nadzornim mehanizmima

1. RAST TUMORA

- u tumoru se nove stanice ne stvaraju obilnije nego u normalnom tkivu, ali je gubitak stanica iz tumora razmjerno manji (nekroza zbog nedostatka kisika i hranjivih tvari)
- stanična masa i brzina rasta tumora ovise u postotku stanica u staničnom ciklusu (frakcija rasta tumora – 20-30%), o trajanju staničnog ciklusa (dulji nego u normalnim stanicama), o postotku stanica koje su izvan staničnog ciklusa (najveći u dobro diferenciranim tumorima), o postotku stanica koje se gube iz stanične mase
- postoji djelomično obuzdavanje rasta negativnom povratnom spregom (posljedica nakupljana većeg broja zrelijih stanica)
- brzina rasta tumora ovisi o omjeru stanične prinove i gubitka
- vrijeme podvostručenja populacije tumora je vrijeme potrebno da se podvostruči broj tumorskih stanica – eksponencijalni rast

119. ODNOSI TUMORA I DOMAĆINA

1. MEĐUSTANIČNI ODNOSI TUMORA I DOMAĆINA

a) mikrookoliš tumora:

- izgradnja tumorske strome – tu se ustrojava međustanični matriks, naseljavaju se makrofagi i odvija angiogeneza
- tumorske stanice luče brojne citokine i kemokine koji potiču množenje i funkciju različitih stanica domaćina (endotelnih stanica, makrofaga) i kemotaktički ih privlače:
 - žilni endotelni čimbenik rasta – potiče množenje endotelnih stanica kapilara, povećava propusnost venula i privlači makrofage
 - makrofagi na različite načine mogu uništiti tumorsku stanicu, ali su citokini koje izlučuju za neke tumore čimbenici rasta

b) angiogeneza u tumoru:

- tumor veći od 2mm više ne može difuzijom primiti sve tvari potrebne za rast pa mu je potrebna angiogeneza
- ovisi o međudjelovanju poticajnih (angiogenih) i potiskujućih (angiostatskih) čimbenika
- nove krvne žile urastaju iz kapilara i venula
- angiogeneza u tumoru u neposrednoj je vezi sa zloćudnošću – metastaziranje

c) lokalno širenje i metastaziranje zloćudnog tumora:

- odjeljuju se od tumorske nakupine i šire se invazijom kroz tkivo domaćina
- smanjen broj adhezijskih molekula za prianjanje uz istovrsne stanice (kadherini), a povećan za gradbene molekule međustaničnog matriksa i bazalnih membrana (integrini) – stvaraju manje međusobnih sveza (desmosoma)
- ameboidno se kreću ispuštajući izdanke (invadopodiji) koji izlučuju proteaze koje razgrađuju bjelančevine međustaničnog matriksa i bazalnih membrana – tako ulaze u kapilare (intravazacija)
- u kapilari prianjaju (adheriraju) endotel i invazijom ulaze u tkivo nakon čega slijedi angiogeneza u metastazi, rast i metastaziranje
- različita je učestalost metastaziranja određenih tumora u pojedine organe

2. LOKALNI UČINCI TUMORSKOG RASTA

- posljedica smještaja primarnog tumora i njegovih metastaza
- neposredno razaranje tkiva uzrokovano rastom tumora ili njegovim mehaničkim pritiskom dovodi do gubitka odgovarajućih funkcija organa

3. IMUNOSNI ODNOSI

a) tumorski antigeni:

1. individualni – karakteristični za pojedini tumor
 2. neoantigeni – karakteristični za pojedinu histološku vrstu
 3. virusni antigeni
 4. onkofetalni antigeni
- b) imunosni odgovor na tumor:
- rast tumora podliježe trima velikim preprekama: genomske, energijske i imunosnoj
 1. citotoksični limfociti CD8 – prepoznaju tumorske antigene s HLA I
 2. stanice prirodnih ubojica (stanice NK) – pobuđuje ih gubitak molekula HLA I
 3. protutumorska protutijela – aktiviraju komplement
 - svi ti mehanizmi, uzrokujući smrt tumorskih stanica pokreću lokalnu upalnu reakciju – stanice koje sudjeluju (makrofagi, neutrofil) proizvode slobodne radikale i NO koji mogu oštetiti i uništiti tumorsku stanicu
- c) izmicanje tumora imunosnom odgovoru:
1. otpuštnje topljivih molekula HLA – uzrokuju apoptozu limfocita
 2. izražaj fas liganda – uzrokuje smrt citotoksičnih limfocita
4. PATOFIZIOLOGIJA PARANEOPLASTIČNOG SINDROMA
- a) kahektički sindrom
 - b) povišenje tjelesne temperature
 - c) promjene u krvi:
 1. anemija
 2. tromboza – sklonost stvaranju tromba
 - d) poremećaji lučenja hormona: ektopična proizvodnja hormona

120. MEHANIČKE OZLJEDE I MEHANIZMI CJELIDBE RANA

- RECEPTORI = pretvaraju dio polja mehaničke energije u živčanu energiju
- u organizmu se većina mehaničke energije pretvara u toplinu
- INERCIJA
- ELASTIČNOST = fizičko svojstvo koje opisuje otpor tijela promjeni izvorne veličine i oblika
- unutar granica elastičnosti napetost i relativno izobličenje objekta su razmjerni (HOOKOV ZAKON) – izvan tih granica nastaje plastična promjena (npr. Prijelom kosti) – veličina mehaničkog opterećenja u času nastanka plastične promjene = granično opterećenje
- klinički pojmovi koji opisuju učinak prekomjerne mehaničke sile:
 - abrazija, erozija, deskvamacija (blaže oštećenje kože)
 - avulzija (prekid hvatišta)
 - amputacija
 - hernijacija
 - iščašenje
 - konkvasacija (organi ili tkiva toliko su oštećeni da je teško razlučiti osnovne anatomske odnose)
 - kontuzija (poremećaj lokalnog metabolizma – naticanje)
 - krvarenje
 - perforacija
 - prijelom
 - rana
 - ruptura
- prekomjerna mehanička sila uništava tkivo:
 - a) izravnim uništenjem stanica
 - b) oštećenjem lokalnog cirkulacijskog stabla
 - c) poremećajem inervacije
- ozljeda se može podijeliti u zone:

1. područje mrtvog biološkog materijala
2. zona relativne ishemije
3. zona aktivne sinteze kolagena
4. zona resorpcije

- staničnom infiltracijom nastaje GRANULOM

- u procesu cijeljenja nekrotična tkivna masa zamjenjuje se vezivom = reparacijska fibroza

121. STRIJELNE RANE

- kinetička energija zrna troši se na razaranje strukture tkiva u izravnom sudaru, zagrijavanje tkiv te blastni rad (kratkotrajno povišenje tkivnog tlaka – nastaje privremena šupljina koja je veća od konačne šupljine)

- pri niskoenergijskim ustrijelima razmjena energije gotovo je jednoliko raspoređena duž putanje zrna

- visokoenergijski ustrijeli tek u dubljim slojevima ostvaruju veći prijenos energije na tkivo – može nastati skretanje putanje, zrno se može raspasti pa nastaju krhotine

- strijelne rane kadšto zahvaćaju organske sustave u kojima se takvom ozljedom pokreću patogenetska događanja koja mogu izravno ugroziti život (aorta, srce, prsni koš, lokomotorni sustav, kralježnična moždina, SŽS, crijeva)

- sve su strijelne rane povoljno mjesto za razvitak bakterijskih infekcija

122. PATOFIZIOLOGIJA OPSEŽNOG NAGNJEČENJA TKIVA

- politraumatska nagnječena tkivna masa pokreće patogenetski slijed koji se očituje akutnim bubrežnim zatajenjem i krvotočnim urušajem = CRUSH sindrom:

1. u nagnječenom se tkivu razvija ishemija, metabolička acidoza, hematomi i raspad stanica

2. nakon otklanjanja vanjskog pritiska razvija se traumatski edem koji razvija u mišićima enormni tlak koji tamponira krvne žile = HEMODINAMIČKO ODVAJANJE nagnječenog organa -> dovodi do nakupljanja tekućine u oštećenom tkivu što uzrokuje pomak tjelesnih tekućina koji dovodi do akutnog bubrežnog zatajenja i krvotočnog urušaja

- posljedice na organizam:

- hipokalcijemija

- hiperkalijemija, hiperfosfatemija, hiperuricemija

- laktična acidoza

- trombocitopenija

- organizam reaktivno pokreće stresni odgovor:

- pojačano lučenje ACTH i kortizola

- hiperventilacija

- sekundarni hiperaldosteronizam

123. PATOFIZIOLOŠKE OSOBITOSTI RAZLIČITIH VRSTA MEHANIČKIH OZLJEDA

1. EKSPLOZIVNE

- uz mjesto eksplozije pojavljuju se termički učinci

- u širem području krhotine proizvode učinke koji imaju obilježja strijelnih rana

- radijalno od eksplozije koncentrično se širi udarni blastni val (nadtlačna i podtlačna faza):

a) zrakom – puca alveolarni i kapilarni endotel (opasnost od zračne embolije), oštećenje uha

b) vodom – unutrašnje ozljede trbušnih organa (opasnost od sepse)

c) čvrstom tvari (paluba broda, tenk) – prenosi se na kosti (mnogobrojni prijelomi)

2. VIBRACIJE

- ponašanje tkiva u vibracijskom polju ovisi o njegovoj masi (inerciji), elastičnosti trenju

- vibracije prenesene iz okoline upijaju se i interferiraju s normalnom tkivnom funkcijom – vibracijski sindrom i proljevi

3. DJELOVANJE SILA UBRZANJA I USPORENJA

- ako sila djeluje uzdužno i ima isti smjer kao gravitacija povećavaju se hidrostatički tlakovi u krvotoku u smjeru djelovanja sile
- ako je smjer uzdužnih sila suprotan smjeru gravitacije nastaje «antihidrostatički» učinak (hiperemija i potencijalno krvarenje žila gornjeg dijela tijela)
- pri kružnim gibanjima na tijelo djeluje centrifugalna sila

4. KINETOZE

- gibanje u različitim smjerovima podražuje vestibularni aparat što se očituje podraživanjem vegetativnog živčanog sustava
- u patogenezi sudjeluje i osjet vida

5. ATMOSFERSKI TLAK

a) SNIŽEN

- razmjerno se smanjuje parcijalni tlak kisika
- dugotrajno izlaganje uzrokuje kompenzaciju (povećanje difuzijske površine, hiperventilacija, eritrocitopoeza)
- akutno izlaganje dovodi do dekompenziranog stanja s vegetativnim i drugim poremećajima

b) POVIŠEN

- veća količina plina otapa se u fiziološkim otopinama - otrovanje kisikom (stvaranje aktivnog radikala kisika)
- brzo smanjenje vanjskog tlaka uzrokuje oslobađanje viška dušika u obliku mjehurića u tkivima i tjelesnim tekućinama = dekompresijska bolest

6. ZVUK

- u slučaju opterećenja od 120 do 130dB može nastati oštećenje uha, i remećenje funkcija vegetativnog ž.s. i psihičkih funkcija
- reakcija na tišinu psihološka je reakcija s osjećajem straha i uznemirenosti
- prema jakosti ultrazvuka razlikujemo:
 - a) korištenje u dijagnostici
 - b) liječenje
 - c) štetno djelovanje (stvaranja kavitacija (mjehurići plina ili para – trajno ostaju na granici vode i hidrofobnih membrana) i topline)

124. TOPLINSKE OZLJEDE

1. OPEKLINE

- 45°C naviše
- težina ovisi o visini i trajanju temperature
- a) lokalno pregrijavanje tkiva zbog suviška topline ili strujnog pražnjenja
- b) učinci jakih lužina i kiselina
- lokalno zagrijavanje na nekoliko stotina stupnjeva C uzrokuje karbonizaciju, a u područjima manjih pregrijavanja nastaju denaturacije makromolekula
- u opeklinskoj ozljedi nasaje izravna trenutna smrt stanice, a prema zdravom udaljenijem tkivu se formira zona poremećaja funkcije i strukture
- u blažim opeklinama nastaje raslojavanje epitela između kojeg se nakuplja eksudirana tekućina pa nastaju MJEHURI
- pokreće se snažna upalna reakcija i bol
- patogenetski procesi:
 - oštećenje žila
 - otvoren put infekcijama
 - nevidljivo hlapljenje tjelestekućine
 - transudacija plazme i razvoj hipovolemije
 - snažna akutna upalna reakcija pokreće kataboličku reakciju
- patofiziološke posljedice:

- a) hemodinamički i opći poremećaji
 - razvoj krvotočnog urušaja
 - istjecanje plazme i limfe
 - hemokonzracija (povišeni hematokrit)
 - anemija (zbog oštećenja eritrocita)
 - diseminirana intravaskularna koagulopatija
 - Curlingov ulkus (akutna ulceracija sluznice, dvanaesnika i želuca s mogućnošću krvarenja)
 - b) endokrine promjene
 - pojačano lučenje ACTH, adrenalina i noradrenalina (hipertenzija -> opeklińska encefalopatija)
 - c) bubrežni poremećaji
 - anurija u početnoj fazi šoka pri vrlo teškim opeklinama
 - uremija bez anurije na kraju faze šoka
 - hemoglobinurija kao posljedica razaranja eritrocita
 - d) metaboličke promjene
 - povećan metabolizam – podržava ga hlađenje tkiva zbog gubitka topline hlađenjem vode s opečene površine
 - hipoproteinemija
 - e) infekcije
 - infekcija opeklińska rane = napad na zdravo tkivo
 - sepsa opečene površine
- cjelidbene procesi nastaju zbog pokretanja mehanizama kronične upale

2. OZLJEDE HLADNOĆOM

- ozeblina i smrztine
- rovovsko i imerzijsko stopalo ili šaka
- povećavaju se razlike u temperaturi između središnjih i perifernih dijelova
- važna vrsta provodnika topline (zrak – voda – kovina)
- sva tkiva nisu jednako osjetljiva (najmanje osjetljivi kortini dijelovi kosti i tetive)
- promjene:
 - edem
 - gubitak osjeta živaca
 - koagulacijska nekroza i atrofija mišića
 - intracelularne vakuole u epidermisu s nekrozama

125. OZLJEDE ELEKTRIČNOM STRUJOM

- ljudski je organizam 3-5 puta osjetljiviji na izmjeničnu struju (od 40 do 150Hz)
- napon struje nije biološki važan
- struje veće jakosti su opasnije
- najveći otpor ima koža i kosti a najmanji krv
- na ozljede utječu i put struje kroz tijelo, pripravnost električni udar i vrijeme izloženosti
- djelovanje na pojedina tkiva:
 - srce i krvni optok: fibrilacija klijetki ili asistolija, pucanje krvnih žila u sva tri sloja
 - živčani sustav:
 - a) mozak – trenutačni gubitak svijesti, grčevi, kljenut centra za disanje
 - b) kralježnična moždina – nesimetrični ispadaji, slabost, parestezije udova
 - koža: svi oblici oštećenja(toplińska)

126. PATOFIZIOLOŠKI UČINCI ULTRAKRATKIH VALOVA I OPTIČKOG ZRAČENJA

- optičko zračenje = 1nm do 1 μ m
- oko zamjećuje od 400-780nm

| SPEKTAR | UČINAK NA OČI | UČINAK NA KOŽU |
|--|---|---|
| UV-C (kratki UV ili baktericidno zračenje) 280-200nm | fotokeratitis | Eritem (opekline od sunca), ubrzano starenje kože, karcinom kože |
| UV-B (srednji UV ili zrake za tamnjenje kože) | Fotokeratitis, fotokemijska katarakta | Pojačana pigmentacija |
| UV-A (dugi UV ili fluorescencija) | fotokemijska katarakta | Potamnjenje pigmenta, opekline kože |
| Vidljivo svjetlo | Fotokemijsko i toplinsko oštećenje mrežnice | Potamnjenje pigmenta, reakcije preosjetljivost i na svjetlo, opekline kože (fotosenzibilne tvari (porfirini) – apsorbiraju svjetlo i uzrokuju fotokemijsku reakciju čiji je produkt aktivirani kisik) |
| Infracrveno-A | Katarakta, opekline mrežnice | Opekline kože |
| Infracrveno-B | Opekline rožnice, šarenični otok, katarakta | Opekline kože |
| Infracrveno-C 3-1 μ m | Opekline rožnice | Opekline kože |

- učinci laserskih zraka:
 - zagrijavanje tkiva (denaturacija bjelancevina, stvaranje tkivne pare)
 - elastični ili termo-akustični tlačni val (može raskidati tkivo ili izbaciti mnoštvo tkivnih khotina s mjesta udara)
 - fotokemijske reakcije (rezultat aktiviranih molekula koje su apsorbirale kvante energije)
- u organizmu izloženom mikrovalovima i visokofrekventnim radiovalovima dolazi do indukcije električnog i magnetnog polja (apsorbirana energija pobuđuje molekule – zagrijavanje tkiva)

127. PATOFIZIOLOŠKI UČINCI IONIZACIJSKOG ZRAČENJA

- EM valovi: γ , X, kozmičke zrake (niski LET)
 - korpuskularna: α (helijeve jezgre), β (elektroni), protoni, neutroni (visoki LET)
- > razlika u relativnoj biološkoj djelotvornosti
 - linearni prijenos energije (LET) – količina energije ionizacijskog zračenja koja se apsorbira po jedinici prijeđenog puta
 - u živom tkivu najveći dio apsorbirane energije očituje se COMPTONOVIM UČINKOM – foton mijenja smjer (nastaje rasap), a dio energije fotona se predaje elektronima u elektronskim ljuskama atoma što uzrokuje izbacivanje elektrona (ionizaciju), promjenu spina, te prekid kovalentnih veza -> povećana reaktivnost pojedinih molekula
 - izbačeni elektron može reagirati s vodom = hidratizirani elektron
 - slobodni radikali nastali radiolizom vode mogu izazvati i stvaranje sekundarnih makroradikala
 - osjetljivost:
 - na zračenje su izrazito osjetljiva visokoproliferativna tkiva i germinativne stanice
 - povećanje parcijalnog tlaka kisika povećava osjetljivost tkiva na zračenje
 - lokalno zračenje – eritem, opekline, nekroza endotela (pri intenzivnom zračenju)
 - ozračenje cijelog tijela – pogađa sva osjetljiva tkiva (hematološki poremećaji, enterokolitis)

128. PATOFIZIOLOGIJA AKUTNE I KRONIČNE RADIJACIJSKE BOLESTI

- a) akutna radijacijska bolest – dostatno velika brzina doze i kratko vrijeme izloženosti:
- prodromi u obliku mučnine, povraćanja i proljeva
 - razdoblje latencije (dulje nakon lakšeg ozračenja) – promjene u krvnoj slici:
 - a) >6 Gray – hematopoetički sindrom (potreban davalac koštane srži)
 - b) >10 Gray – teški hemoragični enterokolitis i upala pluća
 - c) > 50 Gray – cerebralni sindrom
 - ako se dogodi i neka mehanička ili toplinska ozljeda dolazi do SINDROMA UZAJAMNOG POGORŠANJA
 - brojne kemijske tvari mogu umanjiti učinke ako se unesu prije ozračivanja (aminotoli)
- b) kronična radijacijska bolest:
- uzroci:
 - nastavak na akutnu
 - trajno ozračivanje uz malu brzinu doze
 - posljedica inkorporacije radionuklida (osteomalgični sindrom s nesavladivim bolovima u kostima)
 - posljedice:
 - a) lakši stupanj – reverzibilni funkcijski poremećaji (neurovegetativna distonija)
 - b) srednje teški stupanj – astenični sindrom i žarišni neurološki poremećaji
 - c) teški stupanj – difuzni encefalomijelitis, poremećaj hematopoeze
 - redoslijed zbivanja u ozračenom organizmu:
 1. apsorpcija energije zračenja
 2. kemijske promjene molekula
 3. biokemijsko oštećenje
 4. morfološke promjene stanica
 5. smrt stanice
 6. odumiranje tkiva (organa)
 7. smrt ili postupni oporavak organizma
 8. genetičke posljedice u potomstvu

129. ODNOS KSENOBIOTIKA I ORGANIZMA

KSENOBIOTICI su tvari koje su po svojem sastavu ili količini strane organizmu

- ulazak i rasodjela po organizmu:

- jednokratna izloženost = akutna toksičnost
- opetovana izloženost:
 - a) kratkotrajna = 5% životnog vijeka
 - b) subkronična = 5-20%
 - c) kronična = cijeli život
- apsorpcija se najčešće zbiva pasivnom difuzijom, rjeđe olakšanom, aktivnim transportom, pinocitozom ili fagocitozom
- na bioraspoloživost utječu mnogi čimbenici
- stupanj vezanja tvari i čimbenici koji utječu na ravnotežu sa slobodnim oblikom odlučuju o dostupnosti nokse za metabolizam, pohranu ili izlučivanje
- vezivanje u tkivu može voditi pojavi visokog koncentracijskog gradijenta tkivo/plazma

- odnos doze i učinka:

- HIT TEORIJA – dovoljna je samo jedna molekula da izazove učinak
- u većini slučajeva koncentracija ksenobiotika mora prijeći prag ispod kojeg homeostatički mehanizmi mogu spriječiti štetne učinke
- akutna toksičnost utvrđuje se srednjom smrtonosnom i efektivnom dozom
- postoje međunarodno prihvaćene MAKSIMALNO DOPUŠTENE KONCENTRACIJE (MDK) pojedinih kemijskih tvari u radnoj i životnoj sredini

130. BIOTRANSFORMACIJA KSENOBIOTIKA

1. METABOLIČKA PRETVORBA

a) DETOKSIKACIJA:

- a) nesintetičke jednostavne kemijske reakcije (oksidacija, redukcija, hidroliza)
- b) sintetičke reakcije (konjugacija s glukuronskom ili sulfatnom kiselinom, cisteinom, glicinom ili glutationom; acetilacija i metilacija)
- s obzirom na mjesto odvijanja razlikujemo:
 - a) mikrosomalnu (endoplazmatska mrežica) – uz katalizacijsko sudjelovanje polisupstratnih monooksigenaza (sadržavaju citokrom P450) -> enzimaska indukcija
 - b) nemikrosomalnu (mitohondriji, citosol, plazma)

b) BIOAKTIVACIJA:

- nastajanje štetne tvari iz izvorno netoksične tvari metaboličkom pretvorbom
- LETALNA SINTEZA događa se kada strana tvar bliske strukture normalnom supstratu biva ugrađena u biokemijski put i metabolizirana u toksični proizvod (npr. Fluorooctena kiselina u Krebsovom ciklusu)
- čimbenici koji utječu na biotransformaciju:
 - genske razlike
 - spol
 - dob
 - kronične upalne i degeneracijske bolesti
 - kapacitet (povećava se indukcijom enzima, a smanjuje natjecanjem ksenobiotika)

2. IZLUČIVANJE

- mokraćom
- žuči
- disanjem
- preko mlijeka
- brzina uklanjanja ograničena je sposobnošću organa eliminacije da izdvoji tvar iz krvnog optjecaja i ukloni je
- KLIRENS – proces trajnog izlučivanja tvari
- STUPANJ UKLANJANAJ = (koncentracija u arteriji – koncentracija u veni)/koncentracija u arteriji -> ako je visok na njega ne utječu promjene protoka krvi

131. MEHANIZMI DJELOVANJA KSENOBIOTIKA

1. ometanje energijske proizvodnje

- raspreznici oksidativne fosforilacije (2,3-dinitrofenol) – klinička slika nalikuje na hipertireozu, a glavna značajka je hipertermija
- cijanidi – kovalentno se vežu za trovaljano željezo u citokromu C oksidaze onemogućujući normalan elektronski prijenos i iskorištenje kisika (hemoglobin nije poremećen)

2. remećenje prijenosa kisika

- ugljikov monoksid – veže se za hemoglobin pa nastaje karboksihemoglobin
- nitriti – oksidacija željeza u hemoglobinu i stvaranje methemoglobina

3. genotoksičnost

- a) klastogeni učinak – promjene ustroja kromosoma
- b) mutageni učinak
- važni etiološki čimbenici teratogeneze i karcinogeneze

4. ometanje sinteze bjelančevina

- zaustavljaju transkripciju (zelena pupavka – α -amanitin)
- zaustavljaju inicijaciju translacije (mikotoksini)

- zaustavljaju elongaciju polipeptidnog lanca (toksin difterije i ricin)
- 5. inhibicija enzima
 - a) zbog nakupljanja supstrata
 - b) zbog nedostataka proizvoda reakcije
 - inhibicija AChE antikolinesterazama (estri fosforne kiseline (ireverzibilni) & esteri karbaminske kiseline (reverzibilni))
 - inhibicija enzima koji sadržavaju SH skupine (trovaljani arsen)
- 6. remećenje receptorske funkcije
 - a) agonističko
 - b) antagonističko
 - α -bungarotoksin (ACh receptori), dioksin (receptori za steroidne hormone)
- 7. poremećaji membranske propusnosti
 - labilizatori lizosomskih membrana (pčelinji otrovi)
 - poremećena aktivnost ionskih kanala i membranske ionske pumpe (insekticidi)
- 8. stvaranje slobodnih radikala
 - antraciklinski citostatici
 - ugljikov tetraklorid
 - parakvat (pneumotoksični herbicid)

132. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI INFEKTIVNIH BOLESTI

- INFEKTIVNI ČIMBENICI POKREĆU UPALNI (potentna nespecifična zaštita u kratkom vremenu) I IMUNOLOŠKI ODGOVOR (dugotrajna zaštita u duljem vremenu) – često djeluju sinergistički
- patogenetska stanja kompromitiranosti domaćina predstavljaju kvalitativne i kvantitativne poremećaje upalne i imunosne reakcije
- klinički važne bolesti mogu se podijeliti u:
 - 1. stanja u kojima prije svega sudjeluju učinci klica i upalna reakcija a specifična imunosna reakcija pridonosi fazi prirodnog izlječenja i smirivanja simptoma – AKUTNI ili SUBAKUTNI klinički tijek (toksični gastrointestinalni sindromi)
 - 2. stanja trajne pobude i održavanja, te promjene reaktivnosti imunosnog odgovora (pridonosi štetnim procesima promjene tkivne arhitekture i funkcije) – KRONIČNE infektivne bolesti (tuberkuloza)
- patogenetske posljedice:
 - 1. perkutani toksični sindromi
 - 2. specifični toksični sindromi
 - 3. akutne infekcijske bolesti
 - 4. SIRS, sepsa, urušaj, MODS, MOFS
 - 5. kronične infekcijske bolesti
 - 6. autoimunost
 - 7. imunoneдостatnost
 - 8. virusna onkogeneza

133. HEMATOLOŠKE I METABOLIČKE PROMJENE IZAZVANE DJELOVANJEM INFEKTIVNIH ČIMBENIKA

A) PROMJENE U KRVI

1. PROMJENE U KRVNOJ PLAZMI

- a) plazmatske bjiančevine:
 - promjene međusobnog odnosa albumina i globulina

- u akutnoj infekciji smanjena je koncentracija albumina, a povećana α_1 , α_2 i γ globulina – povećana sinteza proteina akutne faze u jetri
- u kroničnim infekcijama koncentracija je albumina smanjena ili nepromijenjena, γ -globulina je povišena, a često je povišena i koncentracija α -globulina

b) sedimentacija eritrocita – ubrzana

2. ERITROCITI

- kad infekcija traje dulje od nekoliko tjedana razvija se ANEMIJA KRONIČNOG INFEKTA
- u akutnoj infekciji razvija se HEMOLITIČKA ANEMIJA
- pri infekcijama koje raraju koštanu srž razvija se APLASTIČNA ANEMIJA

3. LEUKOCITI

- većina akutnih bakterijskih infekcija praćena je LEUKOCITIZOM (povećanje broja neutrofilnih granulocita)
- neke infekcije (ospice, infektivna mononukleoza) praćene su NEUTROPENIJOM
- virusi izazivaju LIMFOCITIZOM
- paraziti izazivaju EOZINOFILIJU

4. POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA KRVI

a) promjene na trombocitima – trombocitopenija

b) diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK):

- nekontrolirana (akutna ili kronična) aktivacija procesa zgrušavanja krvi u većim područjima krvnog optoka (aktiviraju zarazne klice, aktivirani leukociti...)
- mikrotrombi se odlažu u malim krvnim žilama i preče protok
- iscrpljuju se faktori zgrušavanja i povećava rizik od krvarenja

B) METABOLIČKE PROMJENE

a) povećan katabolizam bjelancevina

b) promjene prometa elektrolita i vode

c) povećanje koncentracije ukupnih plazmatskih lipida

- posebno su teške u septičkom urušaju:

- promjene najprije nastaju periferno – razvoj sindroma višesustavnog zatajenja organizma (MODS)

- remeti se oksidacija glukoze – blok ulasku piruvata u Krebsov ciklus – kočenje stvaranja i potrošnje energije

134. PATOGENETSKI MEHANIZMI PRIONSKIH I DEGENERATIVNIH BOLESTI

- uzročnik je proteinska čestica koja ne sadržava nukleinske kiseline
- može imati svojstvo infektivnih bolesti (virulentnost, patogenost i toksičnost)
- temeljni poremećaj proistječe iz pretvorbe PrP^c (normalni u mozgu) u PrP^{Sc} – razlike u terciarnoj i kvartarnoj strukturi
- PrP^{Sc} spontano se udružuje te stvara netopljive agregate koji pokreću staničnu apoptozu -> uzrokuju smrtne neurodegenerativne bolesti (scarpia, kuru, Creutzfeldt-Jakobova bolest)

135. IMUNOLOŠKE PROMJENE PRI INFEKCIJI

A) OBRANA OD BAKTERIJA

- koža i sluznica

- makrofagi (bakterije sa ovojnicom nisu podložne fagocitozi – potrebna protutijela)

- alternativni put aktivacije komplemenata

- limfni čvorovi

- monociti i neutrofili u krvi

- stanice retikuloendotelnog sustava u jetri

- humoralni (izvanstanične bakterije) i stanični (unutarstanične bakterije) imunski mehanizmi

B) OBRANA OD VIRUSA

- koža i vidljive sluznice
- interferoni koje stvaraju stanice zaražene virusom (α (leukocitni) β (fibroblastni) γ (imuni)) → umnožavanje, izgled, aktivacija enzima, diferencijacija, očitovanje površinskih antigena → pojačavaju citotoksičnu aktivnost NK stanica
- makrofagi
- imunostani sustav – ubija zaražene stanice (citotoksični limfociti T, stani NK, stanice K)

C) OBRANA OD PARAZITA

- a) nespecifična – fagociti (makrofagi)
- b) specifična imunost staničnog tipa (protutijela na unutarstanične parazite – IgE)
- eozinofili – regulacijski (uklanjanje suviška pedinih sudionika upalne reakcije) i citotoksični (IgG i C3b) učinak

D) OBRANA OD GLJIVICA

- a) stanice
- b) protutijela

136. PATOFIZIOLOGIJA SEPTIČKOG I TOKSIČNOG URUŠAJA

A) SEPSA - sustavni upalni odgovor potaknut prodorom i razmnožavanjem patogenih mikroorganizama u krvi – SEPTIČKI URUŠAJ je krajnja posljedica

- u razvoju sudjeluju bakterije, njihovi toksini i različite biološki aktivne tvari – mogu oštetiti stanice:

1. aktiviranjem makrofaga
2. izravnim djelovanjem na endotelne stanice krvnih žila
3. aktiviranjem različitih posrednika iz plazme (komplementi, zgrušavanje kalikrein-kinin)
4. oslobađanjem posrednika iz stanica
5. oštećenjem tkiva u uznapređovalom šoku koje nastaje i zbog oslabljene krve opskrbe

- u tijeku septičkog urušaja oslobađaju se ACTH, endorfini i encefalini

- svrstava se u vazohipotoničke urušaje

- faze:

1. hiperkinetičko stanje – smanjuje se SMV i periferni otpor
2. hipodinamička (hipovolemička) – hipotenzija koja ne reagira na lijekove i metaboličke promjene

- za vrijeme sepse može nastati:

- hipovolemični urušaj (raskid aneurizme, gubitak tekućine proljevom ili povraćanjem)
- kardiogeni urušaj (endokarditis, mitostatički miokarditis)
- opstruktivski urušaj (gnojni perikarditis i tamponada)

B) TOKSIČNI URUŠAJ

- osim temeljne patogeneze septičkog urušaja uključuje učinke SUPERANTIGENA (egzotoksini koji djeluju poput nespecifičnih mitogenika – pobuđuju 5-10% svih limfocita T – uzrokuju snažno lučenje Th1 citokina)

137. ISHOD INFEKCIJE**1. ČIMBENICI KOJI ODREĐUJU ISHOD INFEKCIJE****a) ZARAZNE KLICE**

- otpornost na fagocitozu
- promjene površinskih antigena (virusni proteini mogu vezati normalne stanične sastojke – prekrivanje virusnih antigena, paraziti oponašaju antigensku strukturu domaćina – mimikrija)
- anergija (potisnuta stanična imunost – ospice, granulomatozne infekcije (lepra, milijarna tuberkuloza))

b) DOMAĆIN

- genetičke osobine
- dob
- ishranjenost
- druge domaćinove bolesti (šećerna bolest, alkoholna ciroza, zloćudni tumori, insuficijencija kore nadbubrežne žlijezde, odstranjena slezena)
- domaćin s potisnutim imunskim odgovorom

2. TIJEK OPORAVKA

1. inkubacija
2. inicijalno (početno) razdoblje
3. razdoblje razvijene bolesti
4. razdoblje regresije (povlačenja bolesti) – pogoršanje bolesti = rekrudescencija
5. razdoblje rekonvalescencije (ozdravljenja) - ponovno pojavljivanje bolesti = recidiv

3. TRAJNA INFEKCIJA

- a) klisonoštvo – prisutnost i izlučivanje uzročnika bez vanjskih znakova bolesti (salmonela, HBV)
- b) kronična infektivna bolest – prisutnost uzročnika praćena znakovima i simptomima bolesti = kronična upala (tuberkuloza, lepra, sifilis) – ovisi o lokalizaciji
- c) latentna infekcija - prisutnost i izlučivanje uzročnika bez vanjskih znakova bolesti, ali se u određenom trenutku zarazna bolest može ponovno aktivirati (VHS, varicella-zoster, Brilliova bolest (kasni recidiv pjegavog tifusa), toxoplasma gondii)

138. POREMEĆAJI GRAĐE I FUNKCIJE KOLAGENA

- KOLAGENSKA VLAKNA = agregati nitastih molekula glikoproteina kolagena, koji su međusobno povezani čvrstim kovalentnim vezama (poprječne sveze)
- svaka kolagenska molekula sastoji se od tri zavijena polipeptidna lanca koji su najvećim dijelom svoje duljine međusobno svijeni u trostruku spiralu (sadrži glicin – omogućuje stvaranje trostruke spirale, hidrosiprolin – stabilnost i čvrstoća i hidrosilizin – poprječne sveze)
- postoji najmanje 14 genetički različitih tipova kolagena

a) NASLJEDNI POREMEĆAJI

- sindromi (Ehlers-Danlosov, cutis laxa, Marfanov, osteogenesis imperfecta, Menkesov) -> promjene:

- **mišićno-skeletni sustav:** deformacije kostiju, arahnodaktilija, osteoporoza i lomljivost kostiju, prekomjerna gibljivost i dislokacija zglobova, deformacije kralježnice, slabost ligamenata, hipotonija mišića
- **koža:** nerastegljiva, prerasegljiva, krhka, teško cijeljenje rana, poremećeno stvaranje ožiljaka
- **krvožilni sustav:** slabost stijenke arterije, aneurizma i ruptura aorte
- **probavni sustav:** krvarenje, hernije, divertikuloze, rupturi i poremećaji stvaranja zuba
- **urogenitalni sustav:** divertikuli i rupturi mokraćnog mjehura, ruptura maternice i embrionalnih ovojnica
- **oči:** plave bjeloočnice, dislokacija i ektropija leće, glaukom, deformacija rožnice
- poremećaji (najčešće kolagen I i III) nastaju zbog:
 - mutacija gena za pro- α -lanac ili za enzime uključene u posttranslacijsku modifikaciju
 - nedostatak kofaktora za enzime

b) STEČENI POREMEĆAJI

- **prekomjerno stvaranje kolagenskih vlakana:**
 - a) zahvaća kožu

b) sistemna bolest zahvaća i unutrašnje organe – nastaje fibroza ili ciroza = gusto vezivno tkivo zauzima mjesto degenerativno promijenjenih i propalih specifičnih epitelnih stanica

- **autoimunosni procesi** u vezivnom tkivu = KOLAGENOZA (Goodpastureov sindrom, bulozni pemfigoid – autoimuno razaranje kolagena u bazalnoj membrani)
- **vitaminoza C**: zbog nedostatka kofaktora poremećena posttranslacijska faza biosinteze kolagena – kolagen nepotpuno tercijarne građe -> **skorbut** (krajnji oblik)

139. METABOLIČKI POREMEĆAJI KOŠTANOG SUSTAVA

1. OSTEOMALACIJA I RAHITIS

- a) RAHITIS – poremećaj mineralizacije koštanog matriksa zbog nedostatka vitamina D odnosno nedovoljne količine kalcija i fosfata; očituje se i na epifiznim hrskavicama – nastaje u dječjoj dobi tijekom rasta koštanog sustava (slabost mišića, tetanija u razvijenom stadiju, iskrivljenje kostiju)
- b) OSTEOMALACIJA – slično stanje u odraslih osoba, nakon završetka rasta kostura u duljinu; zahvaća samo koštani matriks (slabost mišića, bolovi u kostima, prijelomi)

2. OSTEOPOROZA

- smanjena koštana masa i poremećena mikroarhitektonika koštanog tkiva s povećanom lomljivošću i rizikom prijeloma
- brojni čimbenici povezani su s nastankom osteoporoze
- uzrok: poremećaj pregradnje kosti – manje količine novostvorene kosti u odnosu na prethodno razgrađenu staru kost
- etiološki razlikujemo:

1) PRIMARNU ILI IDIOPATSKU (nije poznat uzrok)

- a) postmenopauzalna – nedostatka estrogena uzrokuje povećanu aktivnost osteoklasta (aktivacija IL-1, IL-6, TNF- α ; Smanjenje apoptoze; skraćenje života osteoblasta) i smanjuje razinu kalcija – učestaliji prijelomi u području prsne kralježnice i podlaktice
- b) senilna – smanjenje apsorpcije kalcija, hiperparatireoza, oslabljena funkcija osteoblasta – veća učestalost prijeloma vrata bedrene kosti

2) SEKUNDARNU (posljedica već postojeće bolesti ili primjene lijekova)

- osteoporoza u muškaraca - mnogo se rjeđe pojavljuje nego u žena – ista etiologija i mehanizam
 - juvenilna osteoporoza – u djece prije puberteta, spontano izlječenje
3. PAGETOVA BOLEST – povećan opseg razgradnje i izgradnje na nekim mjestima – novostvorena kost je nepravilne građe i mehanički slabije otpornosti
4. OSTEOPETROZA – prirođeno stanje s povećanom gustoćom kosti (smanjena razgradnja)

140. ANEMIJE – OPĆA PATOGENEZA I POSLJEDICE

- STANJA SMANJENE OKSIFORNOSTI (PRENOŠENJA KISIKA) KRVI
- NASTAJU ZBOG SMANJENOG BROJA ERITROCITA ILI SMANJENE KOLIČINE HEMOGLOBINA U JEDINICI VOLUMENA KRVI

- broj eritrocita nije posve točno mjerilo za anemiju

- POREMEĆAJI SU POSLJEDICA:

a) SMANJENE OKSIGENACIJE TKIVA

b) KOMPENZACIJSKIH NASTOJANJA DA SE UBLAŽE UČINCI HIPOKSIJE:

- **pomak krivulje disocijacije oksihemoglobina** udesno:

- zbog povećane koncentracije 2,3-difosfoglicerata (DPG)
- smanjuje se afinitet hemoglobina za kisik, te se u tkivima oslobađa veća količina kisika

- **preraspodjela krvotoka:**

- smanjen ukupni periferni otpor zbog smanjene viskoznosti - povećan venski priljev - povećan minutni volumen srca

- omogućuje ključnim organima da u hipoksiji budu opskrbljeni krvlju bolje od ostalih tkiva
- nastane li anemija zbog naglog gubljenja krvi, aktivirat će se mehanizmi koji nastoje povećati smanjeni volumen krvi i tjelesnih tekućina (pomak tekućine iz intersticijskih u vaskularne prostore, bubrežni mehanizmi)
- **povećano stvaranje eritropoetina:**
 - povećano stvaranje eritrocita
 - može posve kompenzirati anemije koje nisu suviše ozbiljne i kojima uzrok nije u koštanoj srži
 - u anemijama koje reagiraju na eritropoetin u perifernoj krvi očituje se retikulocitoza

141. POREMEĆAJI U STVARANJU I SAZRIJEVANJU ERITROCITU

- dva glavna uzroka:

a) hipoplazija ili aplazija koštane srži

- hematopoetičko tkivo koštane srži uglavnom je zamijenjeno masnim
- **APLASTIČNA ANEMIJA** uz trombocitopenije i granulocitopenije – pri manjku multipotentnih prastanica koštane srži
- mogu biti:

A) NASLJEDNE

B) STEČENE (mnogo češće):

a) idiopatske aplastične anemije:

- nepoznat uzrok (autoimunost?)

b) sekundarne aplastične anemije:

- oštećenja izazvana različitim vanjskim, fizikalnim ili kemijskim činiteljima (ionizacija, citostatici, benzen i njegovi derivati)
- imunosni procesi

- **SELEKTIVNA APLAZIJA CRVENE LOZE** – anemije u kojima je poremećena samo eritrocitopoeza, a ostale su funkcije koštane srži normalne (u nekim virusnim bolestima, zbog uzimanja nekih lijekova, u bolesnika s dugotrajnom bubrežnom insuficijencijom, tumor timusa ili neki drugi poremećaj u funkciji imunskog sustava)

- posebna skupina anemija nastaje zbog disfunkcije koštane srži pri infiltraciji tkivom koje se u njoj ne nalazi normalno (metastaze, infiltracije leukemijskih stanica, lipidne teaurizmoze, gljivične infekcije, tuberkuloza)

b) poremećaji u sintezi nukleotida

- **MEGALOBLASTIČNA ANEMIJA** – zbog usporene mitoze stanice postaju veće od normalnih (megaloblasti (u koštanoj srži – mnogi u premitičkoj fazi), makrociti (u krvi)):

- normalna koncentracija hemoglobina u eritrocitu, povećana po eritrocitu

- skaćen vijek makrocita

a) zbog nedostatka vitamina B12 (atrofija želučane sluznice) – **PERNICIOZNA ANEMIJA** – poremećaj obuhvaća i ostale stanice u koštanoj srži (pojava hipersegmentiranih granocita u krvi)

b) zbog nedostatka folne kiseline (nedovoljno unošenje hranom ili poremećena apsorpcija iz crijeva, povećana potreba (trudnoća, hiperparatireoza))

142. POREMEĆAJI U SINTEZI I GRAĐI HEMOGLOBINA

- HEMOGLOBIN (2 α + 2 β lanca) = HEM (= željezo + protoporfirin IX) + GLOBIN

a) ANEMIJE ZBOG MANJKA ŽELJEZA = **SIDEROPENIČNA ANEMIJA (MIKROCITNA, HIPOKROMNA)**

b) ANEMIJE ZBOG POREMEĆENE SINTEZE HEMA = **SIDEROBLASTIČNA ANEMIJA:**

- uzroci:

- a) poremećaj u sintezi protoporfirina
- b) smetnja u ugrađivanju željeza u hem
 - posljedica je nagomilavanje željeza u mitohondrijima eritroblasta (u obliku feritina) = SIDEROBLASTI – kraće traju

- mogu biti:

- a) NASLJEDNE – prenose se recesivno preko kromosoma X

b) STEČENE:

- a) idiopatska (primarna) – lijekovi (izonijazid, cikloserin, inhibitori piridoksina, olovo) & autoimizacija
- b) simptomatska (sekundarna) – popratna pojava mnogih patoloških procesa (upale, tumori, preosjetljivost na lijekove, olovo)

c) ANEMIJE ZBOG POREMEĆENE SINTEZE GLOBINA

- nasljedni poremećaji pri kojima nastaju nenormalni hemoglobini

- a) kvantitativni poremećaji s nedovoljnim stvaranjem pojedinih globinskih lanaca (TALASEMIJE):

- nasljedne autosomno dominantne bolesti (delecija gena ili različite točkaste mutacije)

- nedovoljno stvaranje jednog lanca (npr α), poremećaji dvije vrste lanaca, kombinacija kvantitativnih i kvalitativnih poremećaja

- b) kvalitativni poremećaji sa stvaranjem lanaca nenormalne građe:

- zamjena jedne aminokiseline nekom drugom

- tri skupine funkcijskih poremećaja:

1. nenormalno fizikalno-kemijsko ponašanje (ANEMIJA SRPASTIH STANICA – zamjena glutaminske kiseline valinom na 6. položaju β -lanca (HbS hemoglobin) – polimerizacijom molekula HbS i izmjenama oblika (srpasti oblik) eritrocita oštećuje se membrana

2. nemogućnost vezivanja kisika (pojava hemoglobina HbM – nastaje Fe^{3+} (methemoglobin) koji veže OH

3. povećanje ili smanjenje afiniteta za kisik

143. HEMOLITIČKE ANEMIJE

- zbog povećane razgradnje eritrocita dolazi do povećane eritropoeze (i retikulocitopoeze) – normalna oksigenacija tkiva – povišenje koncentracije slobodnog (nekonjugiranog) bilirubina u plazmi & hemoglobinurija

A) KORPUSKULARNE HEMOLITIČKE ANEMIJE:

- a) poremećaji eritrocitne membrane (manjak ili poremećaj građe sitoskeletno-membranskih bjelančevina, mutacije odgovarajućih gena) – poremećaji oblika

- b) metabolički poremećaji u eritrocitima (manjak energije i spojeva s reducirajućim učinkom):

1. manjak dehidrogenaze glukoza-6-fosfata (onemogućeno stvaranje NADPH pa dolazi do oksidacije globinskih lanaca i njihovih bjelančevina, denaturacije i taloženja u obliku Heinzovih tjelešaca) – prenosi se promijenjenim genom na X kromosomu

2. manjak piruvat-kinaze (nemogućnost stvaranja ATP-a) – autosomno recesivno -> oštećenje membrane eritrocita

3. methemoglobinemija (željezo u hemu oksidirano u Fe^{3+}) – nasljedna (nedostatke zima reduktaze ili poremećaj građe globina) i stečena (toksično djelovanje različitikemijskih tvari i lijekova - > cijanoza

B) EKSTRAKORPUSKULARNE HEMOLITIČKE ANEMIJE:

- stečene autoimunosne anemije uzrokovane autoantitijelima protiv eritrocitnih antigena (promjene antigena, prestanak imunosne tolerancije, križno reagiranje)

- a) fetalna eritroblastoza – posljedica različitosti eritrocitnih antigena majke i ploda (nepodudaranja u AB0 i RH sustavu)
- b) posljedica preosjetljivosti na lijekove (vezanje haptena, vezanje kompleksa, križno reagiranje)
- c) različite zarazne bolesti (malarija) i kemijske tvari
- d) fizičko oštećenje eritrocita (na umjetnim srčanim zaliscima ili marš-hemoglobinurija (nakon dugog trčanja ili hodanja hemoliza u krvnim žilama stopala))

144. POLICITEMIJE I ERITROCITOZE

- PATOLOŠKA STANJA U KOJIMA JE POVEĆAN BROJ SVIH KRVNIH STANICA (POLICITEMIJA) ILI SAMO ERITROCITA (ERITROCITOZA)

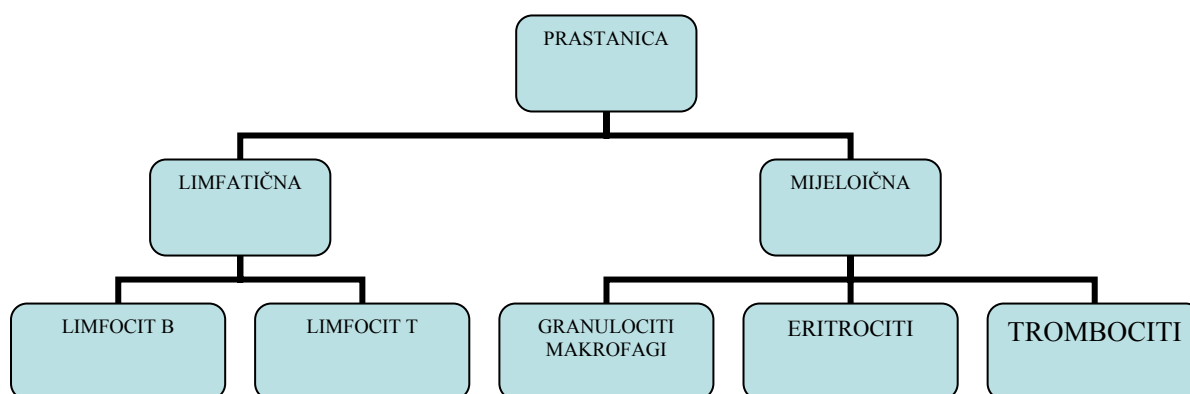
a) ERITROCITOZA:

- a) apsolutna – povećano stvaranje eritrocita
 - SEKUNDARNA ERITROCITOZA – nastaje usljed pojačanog lučenja eritropoetina u stanjima hipoksije
- b) relativna – ukupna masa eritrocita je normalna ali je smanjen volumen plazme (povećana viskoznost krvi – povišen arterijski tlak, poremećaji krvotoka u mozgu, venske tromboze i embolije)
 - postoji kada se gubi plazma ali ne i stanični elementi krvi (dehidracija, stres)

b) POLICITEMIJA RUBRA VERA:

- povećano umnažanje svih stanica u koštanoj srži ali i izvan nje (slezena)
- uzrok je neoplastično bujanje mijelopoetičkih stanica koštane srži (nema značenje osim ako ne pređe u akutnu mijeloičnu leukemiju (15%) ili mijelofibrozu (30%))
- smanjeno lučenje eritropoetina, broj eritrocita = $12 \times 10^{12}/l$, koncentracija hemoglobina = 250g/L, hematokrit = 80%

145. POREMEĆAJI FUNKCIJE I BROJA LEUKOCITA



1. IMUNOCITI

- limfociti (pretno limfociti T) i plazmociti te stanice koje se iz njih razvijaju (imunokompetentne stanice)

a) limfocitopenija $< 1.5 \times 10^9/L$

- nastaje zbog povećanja razaranja ili smanjene proizvodnje (istjecenje limfe, rentgensko ozračivanje, povećana plazmatska koncentracija glukokortikoida, bolest limfnih čvorova, nakupljanje neoplastičnih stanica, terapijsko ozračivanje, primjena kemoterapijskih lijekova)

b) limfocitoza $> 5 \times 10^9/L$

a) relativna – poremećaj odnosa između limfocita i granulocita (izdvajanje granulocita u početku bakterijskih infekcija)

b) reaktivna (virusne i bakterijske infekcije, insuficijencija nadbubrežne žlijezde)

2. FAGOCITI

a) granulociti

- poremećaji broja:

a) granulocitopenija $< 3 \times 10^9/L$

- krajnji oblik je agranulocitoza

- uočava se prije ostalih oblika citopenija jer stanice imaju kratko vrijeme trajanja i ograničenu pričuvu u koštanoj srži

- nastaje pri megaloblastičnoj anemiji (zbog potiskivanja granulocitne loze) i zbog povećanog razaranja granulocita u krvi (npr. Autoantitijelima)

b) granulocitoza $> 10 \times 10^9/L$, $> 30 \times 10^9/L$ = leukemoidna reakcija

- prolazna (nagli ulazak iz koštane sži pri akutnoj infekciji, ozljedi ili emocionalnom stresu), trajnija (bakterijske infekcije) – u krvi se pojavljuje veći postotak mladih granulocita s nesegmentiranom jezgrom (SKRETANJE U LIJEVO)

- najčešći uzroci eozinofilija su infestacija helmintima i alergijski poremećaji, a eozinopenije povećano lučenje kortizola i liječenje kortikosteroidima

- poremećaji funkcije uz normalan broj uzrokuju smanjenu otpornost na infekcije

b) monociti

1. monocitoza $> 5 \times 10^7/L$

- kolagenoze (zbog fagocitiranja imunokompleksa i razgradnje vlastitih leukocita)

- kronične bakterijske infekcije – uz monocite se povećava i broj makrofaga u tkivima

– splenomegalija & limfadenopatija

- kronična mijelo-monocitna leukemija

- kronična granulocitna leukemija

- limfom

- neutropenija i agranulocitoza

146. PATOFIZIOLOGIJA LEUKEMIJE

- LEUKEMIJA JE SINDROM KOJI OBUHVATA SKUPINU KLONSKIH ZLOČUDNIH PROMJENA MATIČNIH STANICA – nakupljanje leukemijskih stanica u koštanoj srži i pojava u perifernoj krvi

- LIMFOMI SE OČITUJU POVEĆANJEM LIMFNIH ČVOROVA I SLEZENE

a) mijeloproliferativna bolest

b) limfoproliferativna bolest

- zahvaća:

1. matične hemeatopoetičke stanice T i B loze = AKUTNA LIMFOBLASTIČNA LEUKEMIJA (ALL)

2. stanice u diferencijaciji = LIMFOMI

3. diferencirane B stanice = plazmocitom, Waldenstromova makroglobulinemija, bolest teških lanaca – stvaranje monoklonskih imunoglobulina ili njihovih lanaca

LEUKEMIJE:

- brojni čimbenici djeluju leukemogeno:

- virusi (HTVL-1 i HTVL-2)

- ozračenje
- kemijska sredstva (benzen i njegovi derivati (tolulol), lijekovi (sulfonamidi, kloramfenikol, citostatici, antimetaboliti), alkilirajući spojevi)
- nasljeđe
- važnu ulogu u nastanku imaju stanični onkogeni (c-ras, c-myc)
- povećana he ekspresija gena koji nadziru čimbenike rasta i njihove receptore
- leukemijski klon raste neovisno i ne postoji negativna povratna sprega pa se nikada ne uspostavlja dinamička ravnoteža – leukemijske stanice nakupljaju se u koštanoj srži, kruže krvlju i infiltriraju druga tkiva
- a) akutne leukemije:
 - u perifernoj krvi nalazimo samo izrazito nezrele stanice
 - pokreće bolest s kliničkim simptomima zbog:
 - **zloćudnog bujanja leukemije** – SINDROM LEUKOSTAZE (nastaju leukemijski trombi i krvarenja u području malih krvnih žila)
 - **nedostatne funkcije hematopoeze** – anemija, granulocitopenija, trombocitopenija, poremećaj imunskog sustava
 - **metaboličkih komplikacija** – povećana koncentracija mokraćne kiseline (zbog raspada velikog broja leukemičnih stanica) – oštećenje bubrežne funkcije – dehidracija, hiperosmolalnost, acidoza, promjene koncentracije kalija, natrija, kalcija i fosfata
 - **toksičnog djelovanja citostatičkog liječenja**
- b) kronične leukemije:
 - u početnoj fazi nalazimo nezrele i prijelazne oblike stanica

147. SKLONOST ZGRUŠAVANJU

A) TROMBOZA

- u nekoj krvnoj žili postoji ugrušak koji je na tom mjestu nastao s obzirom na lokalizaciju:
 - a) arterijske – oštećenje arterijskog endotela (aterosklerotične promjene, djelovanje bakterijskih endotoksina, mehaničko oštećenje, oštećenje imunopleksima) – adherencija trombocita i početak stvaranja ugruška
 - b) venske – zbog razmjerno spora tijeka krvi mogu se nagomilati pojedini koagulacijski faktori i početi proces zgrušavanja krvi

B) EMBOLIJA

- otrgnuti ugrušak dospije na neko drugo mjesto

POREMEĆAJI ANTIKOAGULACIJSKIH MEHANIZAMA:

- dva oblika hiperkoagulacijskih stanja:
 - a) primarni – nasljeđuju se autosomno dominantno i obuhvaćaju jasno definirane nedostatnosti pojedinih bjelančevina koje sudjeluju u antikoagulacijskim mehanizmima
 - b) sekundarni – različita klinička stanja koja povećavaju rizik za pojavu tromboembolija:
 - manjkovi antitrombina (zbog nefrotičkog sindroma, u uznapredovalim jetrenim bolestima, u slučajevima kad se troše veće količine antitrombina, uzimanje oralnih kontraceptiva)
 - poremećen proces fibrinolize (smanjeno stvaranje ili funkcija plazminogena, smanjeno oslobađanje tkivnog aktivatora plazminogena, prisutnost inhibitora aktivatora plazminogena)
 - zloćudni tumori (mehanički pritisak na krvne žile)
 - trudnoća (mehanički pritisak i hormonske promjene)
 - mijeloproliferativne bolesti
 - imobilizacija

148. POREMEĆAJ FUNKCIJE I BROJA TROMBOCITA

A) KVANTITATIVNI

a) trombocitopenija $<10^{11}/L$

1. smanjeno stvaranje

a) nasljedno

b) stečeno:

- nedostatak megakariocita u koštanoj srži - aplazija
- poremećeno sazrijevanje – etanol, neki lijekovi (klortijazid) i hormoni, nedostatak vitamin B12 i folne kiseline

2. povećana razgradnja

a) prirođeno: posljedica imunosne reakcije majke na trombocite fetusa

b) stečeno:

- IDIOPATSKA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA (protutijela na trombocite)
- neki lijekovi (imunosnom reakcijom zbog preosjetljivosti)
- trombotična trombocitopenična purpura (vaskulitis praćen odlaganjem fibrina i hijalina u koji se hvataju trombociti i eritrociti),

- DIK

3. preveliko izdavanje – nastaje u sindromu hipersplenizma

b) trombocitoza $> 5 \times 10^{11}/L$

a) *primarna heragična trombocitoza* posljedica je nekontroliranog bujanja megakariocita i trombocita u koštanoj srži (karakteristična obilna krvarenja a ne sklonost trombozama – funkcijske nenormalnosti trombocita)

b) *sekundarna* – zloćudni tumori, anemije, bolesti vezivnog tkiva, stanje nakon splenektomije (mogbiti praćene krvarenjima)

B) KVALITATIVNI (trombocitopatije)

- normalan broj trombocita promjenjenih funkcijskih i morfoloških osobina

149. POREMEĆAJI PLAZMATSKIH KOAGULACIJSKIH ČIMBENIKA

A) NASLJEDNI:

- opisani su poremećaji gotovo svih faktora

- najvažniji je nedostatak faktora VIII :

- u krvi se nalazi u kompleksu s vWF
- odgovoran za koagulacijsku funkciju
- nalazi se na X kromosomu
- nedostatak može uzrokovati:

a) HEMOFILIJU A

- nasljeđuje se recesivno spolno vezano
- očituje se potpunim nedostatkom ili poremećenom sintezom

b) von WILLEBRANDOVU BOLEST

B) STEČENI:

- **bolesti jetre**

- **nedostatak vitamina K** (zbog uništenja crijevne flore ili poremećene apsorpcije masti) – hemoragički sindrom u novorođenčadi (nema crijevne flore)

- **prisutnost različitih inhibitora** (autoimunizacija (najčešće faktor VIII) i paraproteinemija (patološke bjelančevine vežu kalcijeve ione ili neke druge koagulacijske faktore))

- **prevelik potrošak pojedinih faktora** – potrošna koagulopatija (fibrinogenoliza (pretjerana aktivacija plazmina) i DIK)

150. SKLONOST KRVARENJU**1. POREMEĆAJI KRVNIH ŽILA**

a) prirođeni (razmjerno rijetki)

b) stečeni:

a) alergijski:

- Schonlein-Henochova (anafilaktoidna) purpura – sistemna bolest alergijske etiologije (krvarenja su posljedica upalnog procesa koji zahvaća krvne žile)
- SLE (vaskulitis i oštećenje krvnih žila)

b) nealergijski:

- purpura mogu nastati zbog slabe ishranjenosti (skorbut)
- senilna purpura (atrofija kolagenskog vlakana u koži starijih ljudi)
- steroidna purpura (nakon dugotrajnog liječenja kortikosteroidima ili pri Cushingovoj bolesti)
- purpura zbog uzimanja sulfonamida

2. POREMEĆAJI PLAZMATSKIH KOAGULACIJSKIH ČIMBENIKA**3. POREMEĆAJ FUNKCIJE I BROJA TROMBOCITA****151. POREMEĆAJI SASTAVA BJELANČEVINA PLAZME****A) KVANTITATIVNI POREMEĆAJI**

- ukupna koncentracija u plazmi = 60-80g/L

- podjela:

a) prema fizičko-kemijskim osobinama (elektroforetička pokretljivost: albumin, α_1 -globulini, α_2 -globulini, β -globulini, γ -globulini)

b) prema funkciji

a) hiperproteinemija:

1. povećana sinteza imunoglobulina (uz normalne ili zloćno promijenjene plazma stanice)
2. hemokoncentracija (dehidracija)

b) hipoproteinemija:

1. povećan gubitak bjelančevina
 2. povećan katabolizam
 3. smanjena sinteza
 4. prividna
- sniženjem onkotičkog tlaka uzrokuju onkodinamički edem

B) KVALITATIVNI POREMEĆAJI**a) disproteinemija**

- poremećaj odnosa bjelančevina plazme

a) u akutnim bolestima – promjena koncentracije proteina akutne faze nakon ozljede, nekroze tkiva, u akutnoj infekciji ili aktivnoj upalnoj bolesti

b) u kroničnim bolestima – u kasnijim fazama kroničnih upala ili pri uznaprvalim stadijima zloćudnih tumora nastaju promjene u elektroforetičkoj slici

1. albumin (povišeni) – znatno utječe na poremećaje koncentracije
2. α -globulini (povišeni) – u bolesti s nekrozom tkiva i umnažavanjem stanica
3. β -globulini (povišeni) – hiperlipidemije, teška opstruktivska žutica, nefrotički sindrom
4. γ -globulini – sadržavaju imunoglobuline (povišeni) – kronične upale i imunosti procesi

b) paraproteinemije

- paraproteini su monoklonski imunoglobulini koji ne djeluju kao protutijela (posljedica umnažanja jednog klona plazma-stanica)

a) dobroćudna monoklonska gamapatija:

- prisutnost monoklonskog IgG, IgA, IgD ili IgE

- može se razviti u tijeku bolesti autoimunskog podrijetla, u kroničnoj upali i amiloidozi
- nejasan uzrok

b) zloćudna monoklonska gamapatija M

- nastaje kad tumorske stanice nekontrolirano stvaraju IgM

C) SVOJSTVA PATOLOŠKIH BJELANČEVINA

1. **sindrom hiperviskoznosti** – ometa krvotok u mozgu, prstima, bubrezima ili očima

2. **krioglobulinemija**

- prisutnost krioglobulina (bjelančevina koja se taloži na hladnom, a ponovno topi na toplom)
- može uzrokovati Raynaudov fenomen (na hladnoći prsti ruku postaju blijedi, zatim cijanotični, pa crveni), nastanak kožnih vrijedova pa i gangrena

3. **bolest hladnih aglutinina** – protutijela koja izazivaju hemolizu nakon izlaganja hladnoći (rijetko ih nalazimo u nekim infekcijama, često u makroglobulinemiji i limfosarkomu)

4. **Bence-Jonesova proteinurija** – slobodni κ i λ -laki lanci (mogu uzrokovati kronično zatajenje bubrega)

5. **amiloidoza:**

- amiloidi su nitaste bjelančevi koje se odlažu u različita tkiva i remete njihovu funkciju
- amiloidoza je odlaganje amiloida u tkivu
- postoje dvije osnovne komponente amiloida:

a) amiloid A-(AA)-protein (sekundarna amiloidoza)

b) amiloid AL (primarna amiloidoza, amiloidoza povezana s multiplim mijelomom)

152. POREMEĆAJI FUNKCIJE SLEZENE

1. AGENEZA SLEZENE (rijetko)

2. SPLENOMEGALIJA:

- uzroci:

- imunosni i upalni
- krvne bolesti
- kongestivna zbog portalne hipertenzije
- metaboličko-infiltracijski (Gaucherova ili Niemann-Pickova bolest)

3. HIPERSPLENIZAM

- splenomegalija uz povećanu funkciju slezene u zadržavanju i razaranju krvnih stanica
- posljedice: anemija, leukopenija, trombocitopenija, te reaktivna hiperplazija hematopoetičkog tkiva u koštanoj srži

4. BANTIJEV SINDROM (KRONIČNA KONGESTIVNA SPLENOMEGALIJA)

- splenomegalija, anemija, leukopenija, trombocitopenija, povišen tlak u portalnom krvotoku, krvarenje iz varikozno promijenjenih vena u jednjaku i želucu
- uzrok je povišeni tlak u portalnom krvotoku (ciroza jetre)

5. SPLENEKTOMIJA

- u ljudi s rupturom slezene, cistama, tumorima ili vaskularnim anomalijama u slezeni, s prirođenom sferocitnom hemolitičnom anemijom, autimunosnom hemolitičnom anemijom i idiopatskom trombocitopeničnom purpustom
- smanjuje propadanje krvnih stanica u slezeni
- povećava se rizik teških bakterijskih infekcija, sepse i meningitisa (na opasnost infekcije utječu dob i funkcijsko stanje RES-a u drugim organima)

153. POREMEĆAJI KONTRAKTILNOST MIOKARDA

- funkcijska jedinica mišićne kontraktilnosti je sarkomera (kontraktilni sustav koji se sastoji od 4 proteina: 2 kontraktilna (miozin+aktin) i 2 regulacijska (tropomiozin+tropinin)
- čimbenici koji utječu na rad miokarda:
 1. tonički nadzor – promjene aktivnosti miozinske ATP-aze koje se događaju u duljem vremenskom razdoblju (utječe na brzinu interakcije aktina i miozina)
 2. fazazni nadzor – promjena broja reaktivnih mjesta za interakciju aktina i miozina (na njega neposredno utječe koncentracija Ca^{++} u sarkoplazmi)
 3. acidoza – smanjuje aktivnost miozinske ATP-aze i usporava prijenos Ca^{++} iz sarkoplazme u sarkoplazmatsku mrežicu (smanjuje aktivnost miokarda)
 4. smanjenje koncentracije ATP-a – otežana relaksacija miokarda uz posljedično povišenje dijastoličke napetosti, a zatim mehanizmi kontrakcije (smanjuje aktivnost miokarda)
- učinak srca kao crpke ovisi o četiri skupine čimbenika:
 1. PREDOPTEREĆNJE (dijastoličko, volumno opterećenje) = napetost miokarda na kraju dijastole
 2. NAKNADNO OPTEREĆENJE (sistoličko ili tlačno opterećenje) = sila protiv koje se odvija kontrakcija pošto je počelo skraćivanje miofibrila (opterećenje nakon zavrtetka izometrijske kontrakcije)
 3. KONTRAKTILNOST (inotropno stanje miokarda) = sposobnost kontrakcije
 4. LUZITROPNOST = sposobnost relaksacije miokarda (ovisi o rastegljivosti miokarda = $\Delta V/\Delta P$)
- A) POREMEĆAJI SISTOLIČKE FUNKCIJE (kontraktilnosti miokarda) – srce izbacuje normalni ili u težim slučajevima smanjeni udarni volumen uz smanjenu izbačajnu frakciju i povećan teledijastolički tlak (tlak na kraju dijastole)**
- **odnos između preopterećenja i udarnog volumena (Starlingov zakon) = mehanička energija koja se oslobodi pri kontrakciji funkcija je duljine miofibrila:**
 - rad pri kontrakciji se povećava s volumenom na kraju dijastole
 - $W = P \times UV$
 - krivulja opisuje odnos između volumena na kraju dijastole i rada srca (vrijedi samo dok je kontraktilnost konstantna; promjena kontraktilnosti mijenja položaj i oblik krivulje)
 - molekularna osnova je udaljavanje molekula aktina i miozina pri povećanju duljine miofibrila (povećava se broj mjesta za interakciju pri kontrakciji i povećanje afiniteta troponina za Ca^{++})
- povećanje naknadnog opterećenja (tlaka u aorti) smanjuje udarni volumen:
 - srce se prilagođava povećavajući sistoličku napetost koja se povećava zbog povećanja dijastoličkog volumena te povećanja kontraktilnosti
 - određuje maksimalnu sistoličku napetost koja se u miokardu razvija pri pojedinoj kontrakciji
- B) POREMEĆAJI DIJASTOLIČKE FUNKCIJE (rastegljivosti miokarda) – srce izbacuje normalni udarni volumen uz normalnu izbačajnu frakciju i povećan dijastolički tlak**
- rastegljivost miokarda ovisi o elastičnim svojstvima građevnih sastojaka (povećan broj kolagena smanjuje rastegljivost) miokarda i učinkovitosti (buzni i potpunosti) relaksacije sarkomera (proces koji smanjuju prenošenje Ca^{++} ometaju relaksaciju)
- smanjenje rastegljivosti povećava prirast dijastoličkog tlaka s povećanjem volumena – posljedica je poremećaj dijastoličke funkcije (punjenja) lijeve klijetke
- povećanje dijastoličkog tlaka lijeve klijetke prenosi se na pretklijetku i plućne vene (može se naglo razviti zastoj u plućima i plućni edem)
- treba primijeniti lijekove koji smanjuju unutarstaničnu koncentraciju Ca^{++}

154. POREMEĆAJI FUNKCIJE SRČANIH ZALISTAKA

- oštećeni zalistak zakazuje u održavanju jednosmjernog protoka krvi (INSUFICIJENCIJA) ili nastaje suženje na putu prirodnog tijeka krvi (STENOZA)
- STENOZA izaziva tlačno opterećenje srca – koncentrična hipertrofija (kompenzacija)

- INSUFICIJENCIJA izaziva volumno opterećenje srca – dilatacija i ekscentrična hipertrofija klijetki (kompenzacija)

→ održava minutni volumen na normalnim vrijednostima uz povećanu potrebu za kisikom i povišen tlak punjenja – vodi popuštanju (dekompenzaciji)

1. MITRALNA STENOZA

- u gotovo svih odraslih bolesnika uzrokovana je preboljenom **reumatskom vrućicom:**

- **zalistak se u dijastoli nedovoljno otvara i onemogućuje normalni utok krvi**

- mitralno se ušće progresivno suzuje tijekom 20-30 godina

- ostali uzroci (rjeđe): kongenitalna izobličenja, miksom lijevog atrija, masivna kalcifikacija mitralnog prstena, karcinoid, SLE, masivni tromb, prirođena membrana u lijevoj pretklijetki

- posljedice:

a) smanjuje se protok krvi pa se smanjuje minutni volumen → pojačano periferno iskorištenje kisika iz krvi, smanjen afinitet hemoglobina za kisik → uključuje se anaerobni metabolizam s preraspodjelom otjecanja krvi poglavito u vitalne organe

b) tlak u lijevoj pretklijetki, odnosno razlika tlaka (gradijent) kroz lijevo ušće u dijastoli se povećava kako bi se održao minutni volumen (hipertrofija s muralnim trombima) → prenosi se na plućne vene i kapilare → edem pluća → plućna vaskularna opstrukcija (vazokonstikcija donjih plućnih arteriola) → sekundarna stenoza (suženje plućnih arteriola) – > hipertrofija, dilatacija i popuštanje desne klijetke, trikuspidalna insuficijencija, dilatacija desne pretklijetke, sistemna venska hipertenzija s kongestijom jetre i perifernim edemima

2. MITRALNA INSUFICIJENCIJA

- izbacivanje krvi u sitoli u aortu i u lijevu pretklijetku

- povećano volumno, a smanjeno tlačno opterećenje (zbog povećanja promjera lijeve klijetke postaje normalno)

- lijeva klijetka ima veću rastegljivost nego što je normalno (zbog smanjenja debljine stijenke) → sistolička insuficijencija pojavljuje se usred supernormalne dijastoličke funkcije

a) blage – krv se vraća samo u kasnoj sistoli

b) teže – krv se vraća u početku sistole (holosistolički šum) → abnormalno povišenje talak u lijevoj pretklijetki (znatno proširena lijeva pretklijetka može prihvatiti veliki volumen krvi bez porasta srednjeg tlaka)

- ruptura korde ili papilarnog mišića nastaju zbog nemogućnosti brzog rastezanja lijeve pretklijetke

- sa smanjenjem minutnog volumena smanjuje se bubrežni protok, zadržava se sol i voda te se razvija kongestivna srčana insuficijencija

- ne nastaje izraženija plućna hipertenzija

3. AORTALNA STENOZA

a) valvularna:

- najčešće je stečena (reumatska vrućica, degenerativni kalcificirajući procesi na prirođeno izobličenom zalisku ili aterosklerotički procesi na inače normalnom zalisku)

b) subvalvularna:

- uzrokovana je postojanjem prirođene subvalvularna fibromuskularne membrane ili prstena, odnosno asimetričnom hipertrofijom interventrikularnog septuma kod hipertrofičke kardiomiopatije

c) supralvalvularna

- razlika tlaka između lijeve klijetke i aorte (gradijent tlaka na aortalnom ušću) u sistoli

- za održavanje minutnog volumena vrlo je važan atrijalni doprinos (povećava punjenje lijeve klijetke i duljinu mišićnih vlakana na kraju dijastole (Frank-Starlingov zakon))

- kad hipertrofija postane nedovoljna da sama nadvlada opstrukcija lijeva se klijetka koristi pričuvom volumnog opterećenja kako bi održala sistoličku funkciju – može izazvati povišenje tlaka na kraju dijastole a time kongestiju ili edem pluća

- bolesnici često imaju anginu pectoris u odsutnosti opstrukcijske bolesti koronarnih arterija

4. AORTALNA INSUFICIJENCIJA

- nastaje zbog oštećenja listića aortalnog zaliska ili zbog proširenja korijena, odnosno prstena aorte
 - a) akutna (najčešći uzroci su infekcijski endokarditis i disfunkcija aortalne proteze)
 - b) kronična (dilatacija korijena ili prstena aorte, prirodno izobličenje zaliska, preboljeli infekcijski endokarditis i reumatska vrućica (zadebljanje, ožiljavanje i skvrčavanje listića))
- poremećen odnos dijastoličkog volumena i tlaka lijeve klijetke – preopterećenje volumenom koje nastaje zbog dijastoličkog vraćanja krvi uzrokuje brzo povišenje dijastoličkog tlaka lijeve klijetke
- na povećano volumno opterećenje lijeva se klijetka prilagođava dilatacijom i ekscentričnom hipertrofijom pa se tlak punjenja dugo održava normalnim
- veliki udarni volumen uzrokuje povišenje sistoličkog tlaka
- zbog vraćanja krvi u dijastoli aortalni dijastolički tlak se smanjuje i stoga nastaje divergentni sistemni arterijski tlak i puls
- lijeva klijetka izbacuje krv protiv povećanog sistemnog otpora i stoga je napetost stijenke koja je potrebna kako bi se otvorio aortalni zalistak i izbacio veliki udarni volumen značajno povećana
- kad se dostigne granica pričuve volumnog opterećenja ili je došlo do slabljenja kontraktilnosti miokarda, izbačajna frakcija se smanjuje, povećava se volumen na kraju sistole i pojavljuju se znakovi zatajivanja lijeve klijetke
- povećana potreba miokarda za kisikom – koronarna vazodilatacija je smanjena - > subendokardijalna ishemija -> slabljenje miokardne kontraktilnosti

155. POREMEĆAJI PUNJENJA SRCA

1. BOLESTI MIOKARDA

- SMANJUJU RASTEGLJIVOST KLIJETKI ZBOG POREMEĆAJA USTROJSTVA ILI RASTEGLJIVOSTI MIOKARDA

A) RESTRIKCIJSKA KARDIOMIOPATIJA (klinička slika vrlo slična konstrikcijom perikarditisu)

- miokard je normalne debljine ili zadebljan i čvrst zbog:
 - razvijene fibroze
 - intersticijske infiltracije
 - unutarstaničnog odlaganja stranih tvari
- endomiokard je zahvaćen u:
 - endomiokardnoj fibrozi i hipereozinofilnom sindromu
 - karcinoidu, malignoj infiltraciji i posljedicama zračenja
- stijenka klijetki se u ranoj dijastoli lako širi, ali zatim postaje nerastegljiva i stoga se pojavljuje dijastolički otpor punjenju

2. BOLESTI PERIKARDA

- prirodni nedostatak ili kirurško odstranjenje ne dovode do štetnih posljedica

A) TAMPONADA SRCA

- posljedica je stlačenja (kompresije) srca nakupljenom tekućinom (transudat, eksudat, krv) u intraperikardijalnoj vreći pod povišenim tlakom što dovodi do smanjenja venskog priljeva i povećanja otpora dijastoličkom punjenju klijetki
- obilježja: jednak porast tlakova u pretklijetkama, dijastoličkih tlakova u klijetkama, plućnoj arteriji i intraperikardijalnog tlaka, pojačano inspiracijsko smanjenje sistemnog sistoličkog tlaka (paradokсни puls), arterijska hipertenzija, monofazni venski priljev (samo za vrijeme sistole klijetki), smanjen udarni volumen

B) KONSTRIKCIJSKI PERIKARDITIS

- srce je ovijeno zadebljanim, fibrozno promijenjenim i često kalcificiranim perikardom (poput oklopa) koji otežava dijastoličko punjenje klijetki

- posljedica je kronične upale, traume i kirurgije srca, oštećenja zračenjem, sistemnih bolesti, kroničnih bubrežnih insuficijencija, hemodijalize i bolesti vezivnog tkiva
 - podjednako zahvaćene sve četiri srčane šupljine
 - onemogućeno normalno dijastoličko punjenje srca, zbog čega se povisuje sistemni venski tlak (u ranoj dijastoli klijetke se brzo puno, venski se tlak neznatno smanjuje, a zatim punjenje odjednom prestaje zbog zadebljanog perikarda koji ne dopušta širenje klijetki)
 - obilježja: venski dotok je bifazičan, nema respiracijskih kolebanja venskog tlaka, smanjen udarni volumen s posljedičnom kompenzacijskom tahikardijom
- C) EFUZIJSKO-KONSTRIKCIJSKI PERIKARDITIS**
- nakupljanje perikardijalnog izljeva (efuzije) između zadebljanog fibroznog parijetalnog i visceralnog perikarda
 - najčešći uzroci su zračenje, tumorske metastaze, idiopatski perikarditis, bolesti vezivnog tkiva i tuberkuloza

156. POREMEĆAJI RITMA RADA SRCA

ARITMIJA = SVAKI POREMEĆAJ U FREKVENCIJI, RITMU, MJESTU NASTANKA ILI PROVOĐENJU SRČANOG PODRAŽAJA

a) **TAHIARITMIJE**

b) **BRADIARITMIJE**

PATOGENEZA:

- stanice radne i provodne srčane muskulature koje imaju sposobnost stvaranja podražaja podliježu spontanoj dijastoličkoj depolarizaciji sve do potencijala praga (-60mV)
- **TAHIKARDIJA = FREKVENCIJA >100**
- **BRADIKARDIJA = FREKVENCIJA < 60**
- **ALORITMIJA** – postoji stanovita pravilnost aritmije (bigeminija ili trigeminija – slijed prijevremenih impulsa koji se ponavljaju u pravilnim razmacima)
- čimbenici koji mogu poremetiti elektrofiziološke i metaboličke osobine miokarda te izazvati smetnje u stvaranju ili provođenju podražaja:
 - otkloni u acidobazičnoj i elektrolitskoj ravnoteži
 - hipoksijski odnosno ishemični uvjeti
 - promjene tonusa vegetativnog sustava
 - koncentracija katekolamina
 - određeni lijekovi

157. POREMEĆAJI STVARANJA I ŠIRENJA IMPULSA U SRCU

A) POREMEĆAJI STVARANJA IMPULSA

- stanice u sino-atrijalnom (SA) čvoru depolariziraju niža automatska tkiva prije nego što se ona uspiju spontano depolarizirati do potencijala praga = **PRIRODNI CENTAR VODIČ**
- **LATENTNI ILI POTENCIJALNI VODIČI** = određene stanice u mišićima mitralnih i trikuspidalnih zalika, nekim dijelovima pretklijetki, distalnim dijelovima AV-čvora, Hisovu snopu, Purkinjeovim vlaknima
- spontano stvaranje podražaja najčešće se remeti:
 1. promjenama brzine spontane dijastoličke depolarizacije
 2. promjenama potencijala mirovanja, tj. Negativnog naboja u stanici
 3. promjenama potencijala praga, tj. Spuštanjem ili podizanjem granice iznad koje počinje akcijski potencijal
- ubrzavanjem rada centra-vodiča izaziva se **SINUSNA TAHIKARDIJA**

- u slučaju njegova potiskivanja ili podražaja latentnih centara, jedan od tih centara može preuzeti vođenje srčane akcije (npr. NODALNA TAHIKARDIJA) ili remetiti osnovni ritam (npr. EKSTRASISTOLE)
- ishemija miokarda, metabolička acidoza ili povećana koncentracija katekolamina izravno olakšavaju nastanak impulsa u ektopičnim žarištima (abnormalna automacija pri ishemiji)
- NAKNADNE ILI SEKUNDARNE DEPOLARIZACIJE:
 - ako prekorače potencijal praga mogu uzrokovati i podržavati abnormalnu ritmičku aktivnost
 - posljedica prethodnog akcijskog potencijala, često u sklopu hiperpolarizacije
 - djele se na rane i kasne
- SINDROM BOLESNOG SINUSA – različiti oblici bradikardija s promjenjivom aktivnosti atrijske
- zatajivanje centra-vodiča može biti posljedica:
 - a) izostanka impulsa
 - b) otežanog ili onemogućenog provođenja podražaja na susjedna tkiva (IZLAZNI BLOK)

B) POREMEĆAJI ŠIRENJA IMPULSA

- a) akcijski potencijali brzog tipa (atrijske, ventrikularna, His-Purkinjeove stanice)
 0. faza – masivni utok Na^+ u stanicu
 1. faza – inaktivacija ulaska Na i trenutni izlazak K
 2. faza – ulazak Ca i izlazak K
 3. faza – izlazak K
 4. faza – uspostavljanje ionske ravnoteže
 - b) akcijski potencijali sporog tipa (SA i AV čvor) – glavni nositelj depolarizacijske struje je Ca koji ulazi u stanicu dok je struja Na mnogo slabija
 0. faza – utok Ca u stanicu
 3. faza – izlazak K
 4. faza – uspostavljanje ionske ravnoteže
- što je potencijal membrane provodnog tkiva u četvrtoj fazi niži (manje negativan), to će amplituda dobivenog akcijskog potencijala biti manja, nagib nulte faze blaži, a provođenje impulsa sporije
 - DEKREMENTNO PROVOĐENJE – smanjenje amplitude akcijskog potencijala pri prolasku kroz tkiva razmjerno visokog otpora (normalno u AV-čvoru, patološki u ostalim djelovima provodnog sustava) – tako može nastati SRČANI BLOK
 - u slučaju račvanja ili podvojenosti provodnog sustava može nastati PONOVRNO ULAŽENJE PODRAŽAJA u netom repolarizirano tkivo – KRUŽNE ARITMIJE:
 - dekrementno je provođenje nužno samo u dijelovima srca gdje su potencijalni krugovi za ponovni ulazak srca malog opsega (Purkinjeova vlakna, AV-čvor)
 - mogu se pojaviti i tamo gdje su moguća gibanja kružnog poremećaja mnogo veća (tkivo atrijske, zona oko infarkta miokarda)
 - poremećaji u provođenju mogu izazvati različite BRADIARITMIJE
 - ATRIOVENTRIKULARNI BLOKOVI I BLOKOVI GRANA HISOVA SNOVA:
 1. stupanj – produljeno vrijeme provođenja
 2. stupanj – provode se samo neki podražaji
 3. stupanj – potpuni izostanak provođenja

C) SLOŽENI POREMEĆAJI STVARANJA I ŠIRENJA IMPULSA

- ishemija miokarda ili povećana koncentracija katekolamina pogoduju pojavljivanju ektopičnih podražaja koji se u nedovoljno repolariziranom srčanom tkivu neprimjereno šire i lako prelaze u kružno gibanje
- GRANIČNE STRUJE – nastaju zbog neposredne blizine tkiva koja se nepravilno depolariziraju i repolariziraju pa nastaje razlika unaponu i fazi akcijskog potencijala
- EKSTRASISTOLA – može biti uzrokovana poremećenom automacijom i ili ponovnim ulaženjem podražaja
- LEPRŠANJE (UNDULACIJA – jedan vrtlog) I TREPERENJE (FIBRILACIJA – mnoštvo malih krugova) ATRIJA:

- posljedica patološkog kruženja podražaja ili neusklađeno pražnjenje jednog ili više ektopičnih žarišta (mnogo rjeđe)
- pojavljuju se: kod proširenih pretkljetki koje su oštećene fibrozom, ishemijom, upalom ili podražene katekolaminima
- praćene su različitim stupnjem AV bloka – zbog refraktarnosti AV-čvora propušta se svaki drugi ili treći podražaj (refraktarnost se može skratiti katekolaminima)

158. ISHEMIČKA OŠTEĆENJA MIOKARDA

- HIPOKSIJA = manjak raspoloživog kisika u tkivu
- KORONARNA INSUFICIJENCIJA = nesklad između raspoloživog i potrebnog pritoka krvi, odnosno kisika
- ISHEMIJA = stanje nedovoljnog protoka krvi:
 - a) totalna ili opskrbna
 - b) zahtjevna

1. ANGINA PEKTORIS

- klinički izraz za bol uzrokovanu ishemijom miokarda (reverzibilne promjene)
- a) stabilna:
 - napadaji bolova se ne mijenjaju po jakosti, učestalosti i trajanju u posljednja dva mjeseca
- b) nestabilna:
 - nestabilna ravnoteža na tzv. Aktivnom plaku sa znakovima upale i aktivacijom niza staničnih (aktivirani trombociti i endotelne stanice) i humoralnih (tromboksan, prostaciklin, NO, serotonin) čimbenika koji potiču ili inhibiraju trombozu i vaskularni spazam

2. INFARKT MIOKARDA

- nastaje nakon najtežih oblika ishemije miokarda
- za razvoj je bitna iznenadna tromboza aterosklerotički promijenjenog segmenta koronarne arterije
- najčešće zahvaća lijevu klijetku, rjeđe desnu klijetku ili pretkljetke
- nekroza se može razviti kao:
 - transmularni infarkt miokarda
 - subendokardni infarkt
 - u obliku raspršenih žarišta koja ne zahvaćaju cijelu debljinu stijenke lijeve klijetke

159. POSLJEDICE ISHEMIČKIH OŠTEĆENJA MIOKARDA

1. POREMEĆAJI FUNKCIJE I HEMODINAMIČKE POSLJEDICE:

a) SISTOLIČKE:

- a) poremećaji regionalne kontraktilnosti:
 1. asinergija – poremećaj slijeda kontrakcije pojedinih dijelova ventrikularne stijenke
 2. hipokinezija – smanjenje sistoličkog skraćanja miofibrila
 3. akinezija – nepostojanje sistoličkog skraćanja kontraktilnih elemenata
 4. paradoksalno sistoličko izbočenje nekontraktilnoga ishemičnog dijela

b) kardiogeni urušaj:

- ako neishemični miokard ne može kompenzirati poremećaj funkcije ishemičnog ili infarktom zahvaćenog dijela
- dramatično smanjenje minutnog volumena i hipotenzija (daljnje smanjenje koronarnog protoka)

b) DIJASTOLIČKE:

- akutna zahtjevna ishemija usporava dijastoličko punjenje usporavajući izovolumnu relaksaciju
- kronična ishemija uzrokuje fibrozu miokarda i time smanjuje njegovu pasivnu popustljivost – potrebna jača atrijska kontrakcija – može doći do razvoja plućne kongestije i edema

- ishemijska papilarna mišića može uzrokovati mitralnu insuficijenciju
- POSTINFARKTNA ANEURIZMA (sistoličko izbočenje na mjestu oslabljenog i ožiljkasto promijenjenog miokarda) – uzrokuje volumno opterećenje lijeve klijetke i samnjenje izbačajne frakcije i udarnog volumena

B) ELEKTROFIZIOLOŠKE POSLJEDICE:

- SMANJENA DJELOTVORNOST Na-K CRPKE NA STANIČNOJ MEMBRANI
- prelazak na anerobni metabolizam uz smanjenje pH
- promjene u lipidnom i proteinskom sastavu sarkoleme mijenjaju propusnost i sastav izvanstanične tekućine
- > mijenja se amplituda i trajanje akcijskog potencijala a može se povećati sklonost spontanoj dijastoličkoj depolarizaciji
- POREMEĆAJI SRČANOG RITMA I PROVOĐENJA AKCIJSKOG POTENCIJALA:
 1. rana faza (neposredno nakon prekida cirkulacije) – neujednačeno širenje akcijskog potencijala u akutno ishemičnom miokardu s razvijenim povratnim krugovima (može doći do fibrilacije klijetki)
 2. (nakon 6-9h) – polimorfni ventrikularni poremećaji ritma (ventrikularna tahikardija)
 3. (nakon 72h) – sklonost različitim oblicima tahiaritmije i fibrilaciji (kasne aritmije)
- promjene u elektrokardiogramu:
 - promjene T-vala
 - pomicanje ST-spojnice iz izoelektrične crte – posljedica pojave struje oštećenja
 - pojava patološkog Q-zupca (negativan) – znak nekroze miokarda ili postinfarktnog ožiljka

160. PATOFIZIOLOGIJA PRIROĐENIH SRČANIH GREŠAKA

- PROMJENE SMJERA KRVNE STRUJE ILI SMETNJE PROTOKA KRVI
- 1. ANOMALIJE BEZ PATOLOŠKOG SPOJA
 - najčešće opstruiraju izlaz iz srčanih klijetki (aortalne i pulmonalne stenoze) ili proksimalnog dijela aorte (koartikacija aorte)
 - izazivaju tlačno opterećenje klijetki i koncentričnu hipertrofiju njihovih stijenki
- 2. ANOMALIJE S LIJEVO-DESNIM SKRETANJEM
 - defekt atrijalnog ili ventrikularnog septuma, ductus arteriosus persistens-Botalli, aortikopulmonalni prozor, pogrješan utok plućnih vena u desnu stranu srca
 - miješanje arterijske i venske krvi (smjer ovisi o razlici tlakova između lijeve i desne strane):
 - a) pri fiziološkom odnosu tlakova postoji lijevo-desno skretanje -> volumno opterećenje pretklijetki, klijetki i plućnog optoka te uzrokuje proširenje (dilataciju) srčanih šupljina i znakove povećanog protoka krvi kroz pluća
 - b) kad tlak u plućima postaje viši od sustavnog razvije se obrat spoja i desno-lijevo skretanja (EISENMENGEROV SINDROM – već u ranom djetinjstvu pri velikim defektima, onemogućuje kirurški zahvat) pa se pojavljuje cijanoza
- 3. ANOMALIJE S DESNO-LIJEVIM SKRETANJEM
 - dio venske krvi mimoilazi plućni krvotok i prelazi na lijevu stranu kroz odgovarajuće patološke komunikacije (tetralogija Fallot – stenoza plućne arterije, hipertrofija desne klijetke, jašćea aorta iznad desne i lijeve klijetke, otvor interventrikularne pregrade)
 - smanjuje se količina kisika u krvi (ispod 85% = cijanoza)
 - kompenzacijski se pojavljuje sekundarna eritrocitoza ili poliglobulija (povišenje broja eritrocita u volumnoj jedinici krvi)

161. OPTEREĆENJA SRCA

- Laplaceov zakon: N (napetost) = $(P$ (tlak u srčanoj šupljini) $\times R$ (polumjer))/ $2h$ (debljina stijenke)
- VRSTE OPTEREĆENJA

1. **TLAČNO** (sistoličko, nakndano) – povećava napetost miokarda za vrijeme kontrakcije srca:

- VIŠE SE POVEĆAVA VOLUMEN MIOFIBRILA NEGO MITOHONDRIJA
- nastaje **KONCENTRIČNA HIPERTROFIJA**
- novosintetizirane sarkomere položene su paralelno, a stijenka je zadebljana (h) zbog čega je volumen i polumjer (R) smanjen
- izaziva smanjenje popustljivosti miokarda – sila potrebna za razvoj višeg ventrikularnog tlaka raspoređena je na veći broj sarkomera (kompenzacijski mehanizam)

2. **VOLUMNO** (dijastoličko opterećenje, predopterećenje) – povećava napetost miokarda pri rastezanju:

- određuje duljinu miofibrila prije kontrakcije
- RAZMJERNO POVEĆANJE VOLUMENA MIOFIBRILA I VOLUMENA MITOHONDRIJA
- nastaje **EKSCENTRIČNA HIPERTROFIJA** (sliči normalnom rastu jer uzrokuje prisposodiv porast miofibrila (h) i volumena (R)) uz dilataciju klijetke
- dilatacija izaziva pomak sarkomera koje se postavljaju serijski – jedna za drugom
- POVEĆAVA SE BROJ SARKOMERA BEZ PRODULJIVANJA POJEDINIH SARKOMERA

162. DINAMIKA I POSLJEDICE HIPERTROFIJE SRCA

- hipertrofija miokarda je prilagodba srca na povećano radno opterećenje

MAKROMOLEKULARNE PROMJENE:

- mehanizmi koji povezuju radno opterećenje i gensku ekspresiju u miokardau: rastezanje miocita, čimbenici rasta, neuroendokrini mehanizmi

- početak hipertrofije karakteriziran je povećanom sintezom i smanjenom razgradnjom bjelančevina

a) **PROMJENE PRI OPTEREĆENJU ZDRAVOG SRCA:**

- opterećenje srca nije stalno te stoga dolazi do osrednjeg povećanja srca

- u zdravih ljudi ne izaziva ishemiju miokarda (zbog povećanja prožiljenosti srca)

b) **PROMJENE PRI OPTEREĆENJU BOLESNOG SRCA:**

- posljedica dugotrajnih hemodinamičkih opterećenja:

a) **kratkotrajni stadij oštećenja miokarda** (insuficijencija s dekompenzacijom):

- jasno je izražen pri naglom povećanju opterećenja srca (ruptura aortalnih zalistaka npr.) koje miokard ne može savladati pa se klinički očituju znakovi akutnog zatajenja srca

- srce ovisi o anaerobnoj proizvodnji

- povećava se biosinteza RNA, bjelančevina, te masa mitohondrija

b) **dugotrajni stadij stalne hiperfunkcije** (rekompensacija):

- povećanje broja sarkomera (hipertrofija) – **KOMPENZACIJA** (opterećenje raspoređeno na više sarkomera)

- stalna hiperfunkcija srca (nema odgovarajuće vaskularizacije pa je srce i dalje djelomično ovisno o anaerobnom metabolizmu)

c) **dugotrajni stadij iscrpljenja i fibroze miokarda** (nepopravljiva dekompenzacija):

- razvija se s početkom umiranja miocita i njihovom zamjenom vezivom

- pojava sve veće količine veziva u miokardu najavljuje ireverzibilnu fazu (ne reagira na kompenzacijske mehanizme)

FUNKCIJE HIPERTROFIČNOG SRCA:

- ako je srce izloženo srednje velikom opterećenju te tijekom duljeg vremena postigne postojanu hiperfunkciju i odgovarajuću hipertrofiju (koja normalizira napetost) ono može obavljati veći rad od normalnog srca

- dulje i progresivno opterećenje prije ili kasnije oslabit će funkciju srca (povećanje sarkoplazmatske koncentracije Ca^{++} otežava relaksaciju miokarda što uz povećani broj kolagenih vlakana smanjuje

njegovu rastegljivost (dijastolička disfunkcija), a zbog propadanja miofibrila smanjuje se kontraktilnost miokarda (sistolička disfunkcija)

- hipertrofija i zatajenje srca mogu se izbjeći (ispravljanjem opterećenja srca)

163. PATOGENEZA SRČANE INSUFICIJENCIJE

1. A) INSUFICIJENCIJA SRCA SA SMANJENIM MINUTNIM VOLUMENOM:

- posljedica je: bolesti miokarda (ishemije, upala, miokardiopatija), bolesti srčanih zalistaka, bolesti perikarda, aritmija

- povećava se arterijsko-venska razlika u sadržaja kisika

a) sistolički oblik – nesposobnost srca da izbacuje normalni udarni volumen bez povećanja teledijastoličkog volumena i tlaka – smanjena izbačajna frakcija (udarni volumen x 100/teledijastolički volumen) a u težim slučajevima i udarni volumen

b) dijastolički oblik – posljedica otežanog punjenja srca – normalni udarni volumen i izbačajna frakcija, ali je povećan dijastolički tlak

1. B) INSUFICIJENCIJA SRCA S VELIKIM MINUTNIM VOLUMENOM

- posljedica:

- stanja koja smanjuju periferni žilni otpor (anemije i beri-beri) a time povećavaju volumno opterećenje srca

- stanja koja povećavaju metabolizam (hipertireoza)

- arterio-venske fistule i Pagetova bolest (brojne arterio-venske anastomoze u kostima)

2. A) LIJEVOSTRANA INSUFICIJENCIJA:

- nastaje zbog:

- tlačnog opterećenja (aortalna stenoza, hipertenzija)

- volumnog opterećenja (aortalna insuficijencija)

- smanjenje kontraktilnosti lijeve klijetke (infarkt)

- smetnji izbacivanja krvi iz lijevog atrija (mitralna stenoza i insuficijencija)

2. B) DESNOSTRANA INSUFICIJENCIJA

- najčešće je posljedica lijevostrane ili nastaje zbog sličnih poremećaja u desnoj strani srca

3. A) AKUTNA INSUFICIJENCIJA – oslabljena kontraktilnost zbog infarkta miokarda ili razdiranja zalistaka – prevladavaju neurogeni kompenzacijski mehanizmi

3. B) KRONIČNA INSUFICIJENCIJA – razvija se postupno uz dugotrajnu arterijsku hipertenziju, poremećaje zalistaka ili miokardiopatiju

- zajednički poremećaj je smanjenje minutnog volumena u odnosu na potrebe organizma

164. KOMPENZACIJSKI MEHANIZMI PRI INSUFICIJENCIJI SRCA

- omogućuju da srce unatoč ometanoj funkciji izbacuje zadovoljavajući minutni volumen

A) SRČANI:

1. FRANK-STARLINGOV MEHANIZAM

- povećanje udarnog volumena pri povećanju dijastoličkog punjenja i tlaka

- povećanje venskog priljeva (RAZLIČITI MEHANIZMI) povećava dijastoličko punjenje i udarni volumen

- ovisi o kontraktilnosti miokarda

2. HIPERTROFIJA I DILATACIJA MIOKARDA

- ne povećava se duljina sarkomera (štedi se pričuva koja postoji na temelju Frank-Starlingovog mehanizma)

- smanjuju popustljivost srca zbog povećanja mase miokarda, a kasnije i povećane količine veziva u srčanom tkivu

B) IZVANSRČANI:

- temeljna hemodinamička posljedica pri srčanoj insuficijenciji je smanjenje EFEKTIVNOG ARTERIJSKOG VOLUMENA KRVI (onaj volumen krvi koji se pod određenim tlakom nalazi u arterijskom sustavu)

1. POVIŠENJE SIMPATIČKE AKTIVNOSTI

- izazvano smanjenjem efektivnog arterijskog volumena putem baroreceptora u karotidnom sinusu
- povećano oslobađanje katekolamina

-> pojačava se kontraktilnost miokarda i frekvencija srca, a dolazi i do vazokonstrikcije (povećava se volumen krvi a time i venski priljev)

2. ZADRŽAVANJE NATRIJA I VODE

- smanjenje efektivnog arterijskog volumena izaziva stanje pre-prerenalnog bubrežnog zatajenja pa dolazi do povećane reapsorpcije soli i vode – povećan venski priljev a time i minutni volumen

3. PRILAGODBA HIPOKSIJI

- hipoksija potiče sintezu 2,3-difosfoglicerata (DPG) koji smanjuje afinitet hemoglobina za kisik i tako povećava otpuštanje kisika u tkivnim kapilarama što se očituje povećanje artrio-venske razlike u sadržaju kisika

- na otpuštanje kisika poticajno djeluje i usporenje krvotoka i tkivna acidoza

165. RAZVOJ I POSLJEDICE DEKOMPENZACIJE SRCA

- osnovni hemodinamički poremećaj u insuficijenciji srca je njegova **nesposobnost da jednako toliko povisi udarni volumen koliko i poveća volumen i tlak na kraju dijastole** – smanjenje efektivnog arterijskog volumena sve više potiče i kompenzacijske mehanizme koji ujedno i opterećuju srce:

- VAZOKONSTRIKCIJA ARTERIOLA POGORŠAVA TLAČNO OPTEREĆENJE, A VENOKONSTRIKCIJE, TE ZADRŽAVANJE NATRIJA I VODE OPTEREĆUJU GA VOLUMNO – tako srce ulazi u stadij dekompenzacije

- smanjen protok krvi kroz bubrege pojačava lučenje renina, nastanak angiotenzina II i suljedno lučenje aldosterona -> povećava se volumen izvantanične tekućine -> nastaje edem (pluća ili generalizirani)

OPĆI POREMEĆAJI:

- posljedica smanjene prokrvljenosti i hipoksije, živčanih i humoralnih poremećaja potaknutih srčanom insuficijencijom te zadržavanja natrija i vode, kao i povećanja volumena izvanstanične tekućine, venskog tlaka i nakupljanja tekućine umeđustaničnom prostoru:

1. MOZAK – hipoksija (duševni poremećaji)

2. PLUĆA:

a) početna faza – osjećaj teškog disanja i dispneje pri naporu manjem od normalnog (zbog smanjene srčane pričuve)

b) lijevostrana dekompenzacija srca – ortopneja (dispneja u ležećem položaju (povećava se pritjecanje krvi iz nogu i splahičnog optoka u ležećem položaju) i paroksizmalna noćna dispneja (zbog smanjene simpatičke aktivnosti i aktivnosti respiracijskog centra te ležećeg položaja)

c) zastoj u plućima – plućni intersticijski i alveolarni edem

d) Cheyne-Stokesovo disanje (zbog produljenog vremena optjecaja između pluća i mozga)

3. BUBREZI:

a) teška srčana dekompenzacija – prerenalna azotemija (povišena koncentracija karbamida i kreatinina)

b) kardiogeni urušaj – akutna bubrežna insuficijencija

4. PROBAVNI SUSTAV

- hipoproteinemija (malapsorpcija zbog zastoja u mezenterijskim venama i limfnog zastoja)

5. JETRA

- žutica (povećanje jetre i smanjenje funkcije zbog zastoja i hipoksije)

6. MIŠIĆI

- slabost, brži zamor, mišićna atrofija (zbog smanjenog protoka i hipoksije)

166. POREMEĆAJI MINUTNOG VOLUMENA

- MINUTNI VOLUMEN = UDARNI VOLUMEN \times FERKVENCIJA (5-6L/min, 2.8-4.2L7min/m², patološke <2.5L/min/m²)

A) POREMEĆAJI REGULACIJE UDARNOG VOLUMENA

1. Volumno opterećenje:

- poremećaji:

a) smanjen venski priljev:

- gubitak volumena krvi (zbog naglog krvarenja, dehidracije, opekline, septičkog urušaja) smanjuje minutni i udarni volumen – simpatička stimulacija centralizacijom krvotoka održava arterijski tlak i primjerenu prokrvljenost mozga i miokarda
- ekspirij, tenzijski pneumotoraks, priključenje na respirator s pozitivnim tlakom (smanjuju volumen intratorakalne krvi)
- dilatacija vena (smanjen pritisak skeletnih mišića, anestezija, lijekovi)

b) povećan venski priljev:

- inspirij (smanjuje intratorakalni tlak i povećava volumen intratorakalne krvi)
- konstrikcija vena (uzbuđenje, hiperventilacija, lijekovi)
- povećanje volumena krvi transfuzijom
- stanja sa smanjenim perifernim otporom (anemija, hipertireoza, arteriovenske fistule, ductus arteriosus persistens, beriberi, Pagetova bolest, ciroza jetre, vrućica itd.)
- akutni glomerulonefritis (zadržavanje soli i hipervolemija)
- policitemija vera (hipervolemija)
- karcinoidni sindrom (smanjen periferni otpor, lučenje serotonina)
- izrazita pretilost

2. Tlačno opterećenje:

- smanjenje tlačnog opterećenja povećava udarni volumen
- postaje veoma važna odrednica minutnog volumena u uvjetima funkcionalne slabosti lijeve klijetke
- može se povećati zbog refleksne vazokonstrukcije koja prati smanjenje minutnog volumena
- povećanje sa smanjenjem minutnog volumena nalazimo pri **arterijskoj hipertenziji i aortalnoj stenozi**

3. Sistolička funkcija srca:

- u zdrava čovjeka minutni volumen nije ograničen kontraktilnošću miokarda već venskim priljevom
- u stanjima srčane slabosti slaba kontraktilnost miokarda ograničava minutni volumen (povećavaju ga lijekovi s pozitivnim inotropnim djelovanjem)
- važna usklađenost kontrakcije pojedinih dijelova miokarda

4. Dijastolička funkcija srca:

- dijastolički prihvati venskog priljeva (određen je vremenom i relaksacijom klijetke i kontrakcijom atrijske) atrijske)
- faza punjenja lijeve klijetke dijeli se na faze brzog i sporog punjenja te na fazu atrijalne kontrakcije (posebno važna u stanjima s dijastoličnom disfunkcijom miokarda i uz tahikardiju)
- u slabije rastegljivoj lijevoj klijetki za jednako će povećanje dijastoličkog volumena uslijediti veće povišenje tlaka dijastoličkog punjenja nego u zdravoj klijetki
- najčešći uzroci dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke: hipertenzivna bolest srca i koronarna bolest

B) POREMEĆAJI REGULACIJE SRČANE FREKVENCIJE

- **povećanje frekvencije je važno za povećanje minutnog volumena u naporu (pod utjecajem simpatikusa)**

- minutni volumen zdravog srca počinje se smanjivati uz tahikardiju veću od 170 ili 180/min

- u patološkoj bradikardiji (potpuni AV blok) već u mirovanju može se smanjiti minutni volumen uz gubitak svijesti i srčanu dekompenzaciju
- nemogućnost povećanja minutnog volumena povećanjem frekvencije osobito se iskazuje u stanjima s ograničenim minutnim volumenom (aortalna ili mitralna stenoza)
- povišenje frekvencije može izostati pri: AV bloku, bolestima SA-čvora, ovisnosti o elektrostimulatoru ili primjeni blokatora β -adrenergičkih receptora

167. PATOFIZIOLOGIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

MEHANIZMI REGULACIJE:

1. ŽIVČANI
2. VOLUMNI
3. HUMORALNI:

- **sustav renin-angiotenzin-aldosteron** (osnovni poticaj je smanjena perfuzija bubrežnog tkiva) – potiče i simpatički sustav
 - sustav kalikrein-kinin – vazodilatacija u bubrežnom tkivu i ubrzavanje izlučivanja natrija, slabe djelovanje različitih vazokonstriktora (antihipertenzivno djelovanje)
 - angiotenzin II potiče lučenje kalikreina, a kalikrein potiče lučenje renina
4. ADRENALNI

- prema uzroku razlikujemo: ESENCIJALNU (podrijetlo nije poznato) I SEKUNDARNU (posljedica određenog patogenetskog poremećaja)
- važna u razvoju srčanih bolesti, bolesti krvožilnog sustava, SŽS-a i bubrega

168. PATOFIZIOLOGIJA ESENCIJALNE HIPERTENZIJE

- etiologija tek djelomice poznata
- velika učestalost (9/10 hipertenzija i 1/5 odraslih stanovnika razvijenih zemalja)
- a) nasljedni čimbenici (70-80% bolesnika ima hipertenziju u obiteljskoj anamnezi)
- b) OKOLIŠNI ČIMBENICI:
 - pretjerano uzimanje soli
 - energijski višak hrane
 - nedostatna fizička aktivnost
 - psihosocijalni stres
 - alkoholizam
- živčani mehanizmi koji bi mogli poticati i održavati arterijsku hipertenziju:
 - poremećaj središnje regulacije aktivnosti simpatikusa
 - djelovanje adrenalina iz krvi (koji se oslobađa u stanjima stresa)
 - nesklad adrenergičkih α i β receptora (prevlast α receptora s vazokonstriktorskim djelovanjem održava hipertenziju, a u razvoju prevladava djelovanje β receptora s povećanjem minutnog volumena)
- za bubrežno izlučivanje natrija potreban je veći tlak nego normalno
- povišena reninska aktivnost u mladih hipertoničara s povišenim srčanim minutnim volumenom i višom koncentracijom noradrenalina u krvi
- povećana unutarstanična koncentracija Ca^{++} (zbog poremećaja u prijenosu natrija i kalija kroz staničnu membranu) povećava podražljivost glatkih mišićnih stanica arteriola (vazokonstrikcija)
- hiperinzulinemija
- 1. faza (razvoj): umjereno povećanje minutnog volumena, srčane frekvencije i udarnog volumena s normalnim perifernim otporom (prevaga simpatikusa)
- 2. faza (održavanje): povećan periferni otpor (adrenergička vazokonstrikcija, funkcionalne promjene, promjene u stijenci krvnih žila), smanjuje se srčani minutni volumen (nestaje znakova povećane simpatičke aktivnosti)

169. PATOFIZIOLOGIJA SEKUNDARNIH ARTERIJSKIH HIPERTENZIJA

1. HIPERTENZIJA UZROKOVANA BOLEŠĆU BUBREGA I BUBREŽNOG KRVOTKOKA

a) POREMEĆAJ VOLUMENA (BUBREŽNA HIPERTENZIJA):

1. arterijska hipertenzija uz akutni glomerulonefritis – posljedica povećanja izvanstaničnog i volumena krvi u optoku
2. hipertenzija uz trudničku nefropatiju
3. arterijska hipertenzija pri kroničnom glomerulonefritisu, pijelonefritisu, ostalim kroničnim bubrežnim bolestima te kroničnom bubrežnom zatajivanju uopće
- zadržavanje soli je najvažniji činitelj razvoja hipertenzije u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom
4. hipertenzija u uremiji (renoprivna) – gubitak homeostaze soli i vode

b) RENOVASKULARNA HIPERTENZIJA:

- posljedica suženja bubrežne arterije ili neke njezine veće grane
- u početku ju uzrokuje povećano lučenje renina iz ishemičnog bubrega, a kasnije je održava drugi bubreg u kojem u međuvremenu nastaju vaskularne promjene
- **POVEĆAN PERIFERNI OTPOR**

2. ENDOKRINE HIPERTENZIJE:

a) FEOKROMOCITOM – tumor srži nadbubrežne žlijezde koji nekontrolirano luči noradrenalin (POVEĆANJE PERIFERNOG OTPORA) i adrenalin (POVEĆANJE MINUTNOG VOLUMENA SRCA)

b) PRIMARNI HIPERALDOSTERONIZAM (CONNOV SINDROM) – hipokalijemija, arterijska hipertenzija s povećanim minutnim volumenom srca ili povišenim perifernim otporom, hiponatrijemija, povećan volumen plazme, alkalozna

c) CUSHINGOVA BOLEST – povećanje volumena plazme, minutnog volumena srca i perifernog otpora

d) HIPERPARATIREOZA (povećano lučenje renina zbog hiperkalcijemije)

e) AKROMEGALIJA (povećani izvanstanični volumen zbog djelovanja hormona rasta i zadržavanja natrija)

3. HIPERTENZIJA U BOLESTIMA KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA:

a) ATEROSKLEROZA (povišen sistolički, normalan dijastolički tlak)

b) KOARTIKACIJA AORTE (sistolička)

c) AORTALNA REGURGITACIJA, PERZISTIRAJUĆI BOTALLIJEV DUKTUS, ARTERIOVENSKA FISTULA – povećanje udarnog volumena i sistoličkog tlaka

d) HIPERKINETIČKI SINDROM (povećani minutni volumen i sistolički tlak)

e) SRČENA DEKOMPENZACIJA (zbog zastoja u venskom dijelu krvotoka)

4. DRUGI OBLICI HIPERTENZIJE:

a) NEUROGENA HIPERTENZIJA

b) ORALNI KONTRACEPTIVI (potiču sustav renin-angiotenzin, koče razgradnju katekolamina)

170. PATOFIZIOLOGIJA ARTERIJSKE HIPOTENZIJE

- kronična hipotenzija nema kliničke važnosti

- ORTOSTATSKA (POSTURALNA) HIPOTENZIJA – očituje se u stojećem stavu

1. PRIMARNA (ESENCIJALNA)

- nije uzrokovana nekom određenom bolešću

a) ORTOSTATIČKI SINDROM

- hipotenzija pri ustajanju zbog smanjenja SMV – konstrikcija arteriola zbog utjecaja simpatikusa i povećanje frekvencije

- a) hiperdijastolički (hiperadrenergički) oblik – veliko povećanje otpora i frekvencije, smanjuje se sistolički tlak
 - b) hipodijastolički (hipoadrenergički) oblik – nema jake konstrikcije arteriola, smanjuje se dijastolički tlak
 - b) KONSTITUCIJSKA HIPOTENZIJA
 - trajno niže vrijednosti arterijskog tlaka bez znakova bolesti
 - c) HIPOTENZIJA U ŠPORTAŠA
 - d) SKLONOST VAZOVAGALNIM REAKCIJAMA
 - pojavljuje se pri ustajanju ili u stojećem položaju
 - izaziva je bol, neugodan emocionalni doživljaj itd.
 - vrlo malo smanjenje SMV, izrazito smanjenje perifernog otpora s hipotenzijom i smanjenim iskorištavanjem kisika iz krvi
- 2. SEKUNDARNA (SIMPTOMATSKA)**
- a) ENDOKRINA
 - Addisonova bolest (gubitak natrija i hipovolemija)
 - hipotireoza
 - insuficijencija adenohipofize
 - b) KARDIOVASKULARNA
 - insuficijencija miokarda
 - mitralna i aortalna stenoza
 - sindrom aortalnog luka (stenoza polazišta velikih arterija)
 - hipovolemija uzrokovana krvarenjem ili dehidracijom
 - c) ŽIVČANA
 - sindrom karotidnog sinusa (hiperreaktivan refleks)
 - oštećenje živčanih puteva nužnih za održavanje arterijskog tlaka u uspravnom položaju
 - kronična idiopatska ortostatička hipotenzija (Bradbury-Egglestonov sindrom) – posljedica degeneracijskih promjena živčanog sustava
 - d) INFEKTIVNO-TOKSIČNA
 - može biti posljedica hipovolemije, oštećenja miokarda ili poremećaja živčane regulacije arterijskog tlaka
 - e) VALSALVIN POKUS (pokušaj izdisanja na zatvoren glotis) ili jakom kašlju
 - smanjuje se venski priljev u srce
 - f) trudnoća – zbog pritiska na donju šuplju venu
 - g) razvijeni varikoziteti noge ili gubitak funkcije mišićne crpke
 - h) mnogi lijekovi

171. POREMEĆAJI ARTERIJSKOG I VENSKOG PULSA

A) ARTERIJSKI PULS

- temporalna, karotidna, brahijalna, femoralna, poplitealna, tibialis posterior i anterior, dorzalis pedis
 - TLAK PULSA = razlika između najvišeg sistoličkog i najnižeg dijastoličkog tlaka krvi
 - «volumen pulsa» - palpatorni osjećaj tlaka pulsa
 - poremećaji veličine pulsa:
 - a) hipokinetički – mali, slabi puls – pulsus parvus
 - b) hiperkinetički – veliki, jaki puls – pulsus magnus
1. *Diferentni puls* – označava razliku pulsa u usporedbi sa suprotnom stranom, odnosno asinkron i nejednak puls žila na istoj strani
 2. *Pulsus alternans* – pravilno izmjenjivanje kontrakcija s većom i manjom amplitudom pulsa (znak je popuštanja lijeve klijetke)
 3. *Pulsus bigeminus* – dva uzastopna pulsna udara odvojena stankom (ektopična kontrakcija)

4. *Pulsus parvus et tardus* – nastaje zbog malog udarnog volumena (*parvus*) i zakašnjelog postizanja vrha zbog produljenog vremena izbacivanja (*tardus*) (aortalna stenoza)
5. *Pulsus altus et celer* (*Corriganov puls*) – val s visokim sistoličkim i niskim dijastoličkim tlakom (u aortalnoj insuficijenciji i drugim stanjima s velikim udarnim volumenom)
6. *Dvostruki puls* (*pulsus bisferiens*) – dva vala u sistoli (opstruktivna kardiomiopatija – zbog približavanja hipertrofičnih dijelova miokarda tijekom sistole)
7. *Paradoksalni puls* – pojačanje fiziološkog sniženja sistoličkog tlaka u inspiriju (tamponada srca)

172. HIPERVENTILACIJA I HIPOVENTILACIJA

a) HIPOVENTILACIJA

- stanje u kojem se alveolarni prostori ne pune s dovoljno svježeg zraka pa je zbog toga poremećena oksigenacija krvi u plućnim kapilarama i odstranjivanje ugljikova dioksida

- $\text{PaO}_2 = 9.3-14.7$ kPa (postupno se smanjuje sa starenjem)

- $\text{PaCO}_2 = 4.8-5.9$ kPa

- hipoksemija može nastati zbog:

1. hipoventilacije
2. poremećaja difuzije
3. poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije pluća
4. desno-lijevog spoja
5. udisanja zraka s niskim parcijalnim tlakom kisika

a) prava ili globalna hipoventilacija – zahvaća veći dio pluća

b) područna ili parcijalna hipoventilacija – zahvaća samo pojedina područja pluća

- prava alveolarna hipoventilacija (rijetko se pojavljuje) – može biti uzrokovana bolestima koje oštećuju respiracijski centar, anestetici, psihofarmicima, opijatskim analgeticima, neuromuskularnim bolestima, ozljeom prsnog koša, uznapređovalom bolesti plućnog parenhima i dišnih puteva

- **hiperkapnija:**

- dovodi do respiracijske acidoze

- mijenja se regulacija disanja (osjetljivost respiracijskog centra u SŽS-u prilagođava se na viši pCO_2 (postaje osjetljiv na hiperkapniju) pa je jedini poticaj za respiraciju podražaj perifernih receptora hipoksemijom)

- uzrokuje vazodilataciju moždanih krvnih žila, povećanje tlaka moždanomoždinske tekućine i promjene svijesti

- **hipoksemija:**

- oštećenja funkcije SŽS-a

- vazokonstrikcija plućnih krvnih žila i plućna hipertenzija te zatajivanje desne polovice srca

- hipoksija miokarda konačno oštećuje obje polovice srca

b) HIPERVENTILACIJA

- ventilacija alveolarnih prostora koja je veća od one potrebne za odstranjenje CO_2

- nastaje zbog: pri meningitisu ili encefalitisu kemijskim nadraživanjem receptora ili respiracijskog centra, pri ozljedama ponsa, u psihogenim poremećajima, vrućici, metaboličkoj acidozi, hipoksiji, nekim plućnim bolestima, zbog nekih lijekova

- **hipokapnija:**

- dovodi do respiracijske alkaloze

- umor, razdražljivost, rastresenost i vrtoglavica (smanjuje se protok krvi kroz mozak zbog vazokonstrikcije)

- ukočenost i bockanje u rukama, nogama, usnama i jeziku, karpopedalni spazam, boli i grčevi mišića, konvulzije (sniženje ioniziranog kalcija u plazmi zbog većeg vezanja za proteine)

173. OPSTRUKTIVNI I RESTRIKTIVNI POREMEĆAJI ALVEOLARNE VENTILACIJE

A) OPSTRUKTIVNI POREMEĆAJI

- sužen promjer traheobronhalnog stabla i povećan otpor strujanju zraka kroz te prostore (bronhalna astma, kronični bronhitis i emfizem pluća)

- najvažnije su promjene u malim dišnim putevima

a) endobronhalna opstrukcija

- uzroci:

- hipersekrecija sluzi i povećanje njezinog sadržaja mukopolisaharida i viskoznosti (diskrinija)

- otok sluznice dišnih putova – suhi kronični bronhitis ili zatajivanje funkcije lijeve polovice srca

- spazam glatkog mišićja bronha – BRONHALNA ASTMA (opstrukcija, upala, hiperreaktivnost dišnih puteva – temeljni poremećaj je preosjetljivost tipa I (IgE))

b) egzobronhalna opstrukcija

- najvažniji uzrok je povećanje plućne popustljivosti zbog čega dolazi do smanjene elastičnosti pluća i EMFIZEMA, a daljnjim smanjenjem elastičnosti bronhalna šupljina postaje uža pa se osobito na kraju udisaja povećava otpor strujanju zraka – razvija se oštećenje mehanizama čišćenja pluća što pogoduje pojavi kroničnog bronhitisa

- posljedice:

1. povećanje volumena zraka u plućima (zbog povećanja otpora strujanju zraka u dišnim putevima)

2. intrapleularni tlak na kraju inspirija postaje negativniji, a na kraju ekspirija približava se atmosferskom tlaku što može uzrokovati dodatno suženje dišnih puteva

3. razlika između intraalveolarnog tlaka i atmosferskog tlaka u udisaju i izdisaju mora se povećati kako bi se alveolarni prostori distalno od mjesta opstrukcije mogli zadovoljavajuće ventilirati

B) RESTRIKTIVNI POREMEĆAJI

- nastaju u slučaju smanjene rastegljivosti plućnog tkiva ili prsne stijenke

- smanjeni su plućni volumeni

- od opstruktivnih poremećaja razlikujemo ih pri određivanju forsiranih izdisajnih volumena (opstruktivni – $FVC < VC$, restriktivni – $FVC = VC < \text{normalno}$)

1. bolesti prsnog koša i poplućnice

- prsni koš je premalen te ne može primiti normaln volumen zraka:

- ukočenost koštanih dijelova – razvija se hiperkapnija i hipoksemija

- respiracijski mišići ne mogu dostatno proširiti prsni koš

- ispunjenje pleruralnog prostora zrakom ili tekućinom

2. bolesti respiracijskih mišića

- onemogućeno potpuno ispunjenje pluća zrakom, smanjen vitalni i ukupni plućni kapacitet a povećan rezidualni volumen zraka:

- teže oštećenje ošita – u izrazito uznapredovalom stadiju dolazi do hipoksije i hiperkapnije

3. bolesti plućnog parenhima

- promjene u odnosu volumena i tlaka u plućima (difuzna intersticijska fibroza)

- pri velikim plućnim volumenima tlak kojim se mora savladati elastičnost pluća (tlak ustuka) znatno je veći negoli u normalnim okolnostima

- suženi su mali bronhi

- snižen je difuzijski kapacitet i parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi, postoji kompenzirana respiracijska alkalozna

- posljedice:

- smetnje difuzije

- veći dišni rad

- poremećena raspodjela zraka u alveolarnim prostorima

- opterećenje desne polovice srca

174. POREMEĆAJI VENTILACIJSKO-PERFUZIJSKOG ODNOSA

- V (ventilacija) / Q (perfuzija) = 0.8

- najmanja ventilacija i perfuzija su u plućnim vršcima a povećavaju se prema bazi pluća

- **povećanje volumena mrtvog prostora:**

- u dijelovima pluća gdje dođe do povećanja V/Q (postoji nekorisna ventilacija alveolarnih prostora)

- plućna embolija

- kompenzacijska hiperventilacija povećava rad disanja do određene granice kada dolazi do hiperkapnije i hipoksemije

- **funkcijski desno-ljevi spoj:**

- smanjenje V/Q (smanjenje alveolarne ventilacije bez odgovarajućeg smanjenja perfuzije)

- atelektatična područja, opstruktivni poremećaji ventilacije pluća

- krv koja prolazi tim područjem slabo je oksigenirana što uzrokuje manju ili veću hipoksemiju

- kompenzira se hiperventilacijom normalnih područja pluća – kada nije dostatna dolazi do hiperkapnije, kada je neprimjereno povećana dolazi do hipokapnije

175. POREMEĆAJI DIFUZIJE PLINOVA U PLUĆIMA

- DIFUZIJA PLINOVA U PLUĆIMA OVISI O SVOJSTVIMA ALVEO-KAPILARNE MEMBRANE I O RAZLICI PARCIJALNIH TLAKOVA (GRADIJENTU TLAKA) PLINE IZMEĐU ALVEOLARNOG PROSTORA I KAPILARNE MEMBRANE

- promjene alveo-kapilarne membrane:

a) **produljujenje difuzijskog puta** – zadebljanje alveolarne membrane, zadebljanje kapilarne stijenke, povećanje razmaka obiju membrana zbog proširenja intersticijskog prostora:

- difuzne intersticijske plućne fibroze (edem plućnog intersticija, staničnog infiltrata, granulacijskog tkiva i kolagenog veziva u intersticiju)

- kronični zastoj tekućine u plućima (posljedica mitralne stenoze ili zatajivanja lijeve polovice srca)

- pneumokonioze (azbestoza, berilioza, silikoza – odlikuju se osobitom sklonošću stvaranja vezivnog tkiva)

b) **smanjenje difuzijske površine** – smanjenje alveolarnih prostora ili površine kapilare (najčešći uzrok poremećaja difuzije u plućima):

- plućni emfizem

- primarne bolesti plućnih krvnih žila

- plućna embolija

- pri poremećajima difuzije lakše nastaje hipoksija nego hiperkapnija (ugljičkov dioksid dvadeset puta bolje prodire kroz alveo-kapilarnu membranu od kisika)

- nastanak hipoksemije posljedica je:

- poremećaja difuzije kisika

- cirkulacijskih promjena u kapilarama (smanjen volumen kapilarne krvi, trajanje dodira alveola i krvi, količina i afinitet hemoglobina za kisik)

176. UVJETI KOJI DOVODE DO POREMEĆAJA PARCIJALNIH TLAKOVA KISIKA I UGLJIČNOG DIOKSIDA U KRVI

A) ZADEBLJANJE ALVEO-KAPILARNE MEMBRANE (ALVEO-KAPILARNI BLOK):

- difuzna intersticijska fibroza pluća

- Hamman-Richov sindrom
- kolagenoze
- alergijski alveolitis
- intersticijska pneumonija
- kronični zastoj u plućima
- pneumokonioze
- sarkoidoza
- nekardiogeni edem pluća (ARDS) u fazi ozdravljenja
- karcinom alveolarnih stanica

B) SMANJENJE ALVEOLARNOG PROSTORA

- edem pluća, alveolarna proteinoza, početni stadij nekardiogenog edema pluća
- pneumonija
- opsežni ožiljci
- karcinom bronha, alveolarni karcinom
- kronični opstruktivni bronhitis
- atelektaza
- pneumonektomija, lobektomija

C) SMANJENJE DIFUZIJSKE POVRŠINE KAPILARA

- plućni emfizem
- bolesti plućnih krvnih žila
- plućna embolija

177. POREMEĆAJI PROMETA TEKUĆINE I CIRKULACIJE U PLUĆIMA

1. PATOGENEZA PLUĆNOG EDEMA

- abnormalno nakupljanje tekućine u plućima
- razvit će se kad se:
 - a) promijeni odnos hidrostatičkog i koloidno-osmotskog tlaka u plućnim kapilarama i intersticijskom prostoru
 - b) poveća propusnost stijenka plućnih kapilara
 - c) ošteti odvod limfe

A) KARDIOGENI PLUĆNI EDEM

- hemodinamički edem
- nastaje zbog povišenja plućnog kapilarnog tlaka:
 - a) u slučaju povišenja tlaka na kraju dijastole lijeve srčane klijetke
 - b) pri povišenju tlaka u lijevoj srčanoj pretklijetki
 - c) u okluzivnim bolestima plućnih vena

1. intersticijski edem (preedem) – ne uspijeva ga ukloniti protok kroz limfne žile pa se razvija

2. puna klinička slika kardiogenog edema pluća (intersticij + alveole)

- plućni volumeni i protok zraka u ekspiriju su smanjeni, a dišni rad je povećan
- dolazi do hipoksemije i hiperkapnije

B) NEKARDIOGENI PLUĆNI EDEM (ARDS)

- angiomuralni edem
- brz nastanak respiracijske insuficijencije i hipoksemije nakon kraće latencije poslije akutnog oštećenja pluća
- smrtnost 40-60%
- mehanizmi nastanka:
 - a) aspiracija nekih plinova i kemikalija – izravno oštećuje alveolarni epitel i kapilarnu membranu
 - b) oštećenje kapilarnog endotela (sepsa, infekcije, ozljeda, šok, DIK) – pokretanje sustava komplemenata – povećanje propusnosti kapilarne membrane za plazmu i eritrocite

- u patogenezi je važno i oštećenja alveolarnog pneumocita tipa 2 (smanjenje surfaktanata – atelektaza)
- posljedica: plućni edem zbog prodora plazme i eritrocita u intersticijski prostor i alveole (koloidno-osmotski i hidrostatički tlakovi u plućnim kapilarama su normalni) -> HIPOKSEMIJA, povećan elastični otpor pluća (smanjen funkcionalni rezidualni kapacitet i rastegljivost)

2. PLUĆNA HIPERTENZIJA

- uzroci:
 - vazokonstrikcija:
 - HIPOKSIJA je najvažniji podražaj (za razliku od sistemnog krvotoka gdje izaziva vazodilataciju)
 - acidoza djeluje sinergistički s hipoksijom
 - strukturne promjene krvnih žila u tijeku plućnih bolesti (tromboembolija, intersticijska fibroza pluća, emfizem)
 - zatajivanje lijeve polovice srca
 - lijevo-desno skretanje
- posljedice:
 - POJAVA PLUĆNOG SRCA (COR PULMONALE – hipertrofija ili dilatacija desne polovice srca)

3. PLUĆNA EMBOLIJA

- ZAČEPLJENJE ARTERIJE PLUĆNOG KRVOTOKA UGRUŠKOM S DJELOMIČNIM ILI POTPUNOM OBUSTAVOM PROTOKA KRVI
- za života često prolazi neprepoznata ili se pojave blaži i nespecifični simptomi (60% obduciranih osoba, 5-10% slučajeva iznendane smrti)
- temeljni rizični čimbenici:
 1. venska staza
 2. hiperkoagulabilnost krvi
 3. oštećenje stijenke krvne žile
- više od 95% nastaje zbog tromboze dubinskih vena na nogama (onih većeg promjera)
- u preostalim slučajevima uzrok su trombi iz desne srčane pretkljetke i kljetke, te trombi iz drugih vena

POSLJEDICE:

a) poremećaji respiracije:

- hipoksemija s hipokapnijom (pokazuje da postoji djelotvorna hiperventilacija perfundiranih dijelova pluća)
- prestanak protoka krvi kroz odgovarajuće područje pluća koje se i dalje ventilira
- zbog oštećenja pneumocita tipa 2 u emboliziranom području prestaje stvaranje surfaktanata pa nastaju atelektaze

b) hemodinamička posljedica:

- povećanje otpora u malom krvotoku zbog smanjenja površine ukupnog presjeka krvnih žila te zbog popratne vazokonstrikcije
- akutno zatajenje desne kljetke (zbog akutnog povišenja arterijskog tlaka u plućnom krvotoku)
- kardiogeni krvotočni urušaj (zbog smanjenog venskog priljeva u lijevo srce)

178. POREMEĆAJI RITMA DISANJA

1. CHYNE-STOKESOVO DISANJE

- sastoji se od ponavljanih razdoblja postupnog povećanja i smanjenja volumena udisaja i apneičkih stanki
- nastaje zbog:
 - a) oštećenja mozga

- b) produljenja vremena cirkulacije krvi od pluća do mozga u insuficijenciji lijeve polovice srca
- postoji hiperventilacija alveolarnih prostora što uzrokuje hipokapniju
 - ventilacija u tih bolesnika je tri puta osjetljivija na $p\text{CO}_2$ pa relativna hiperkapnija u fazi prestanka disanja izaziva ponovnu hiperventilaciju
2. SINDROM APNEJE U SPAVANJU
- sastoji se od više od 30 apneički napadaja tijekom noćnog spavanja koji traju obično od 15-120s
 - apneju slijedi asfiksija (poremećaj disanja zbog opstrukcije dišnih puteva), naglo buđenje i ponovno uspostavljanje disanja
 - a) središnje podrijetlo – primaran je poremećaj održavanje ritma disanja
 - b) opstruktivni oblik – u spavanju nema protoka zraka, premda postoje kontrakcije mišića (mehanička opstrukcija gornjih dišnih puteva i abnormalna relaksacija mišića koji inače aktivno sudjeluju u održavanju prohodnosti tih dišnih puteva) - u fazi apneje razvija se hipoksemija, hiperkapnija, plućna i sistemna hipertenzija, sinusna bradikardija i druge srčane aritmije – nastanak plućnog srca
3. SINDROM HIPOVENTILACIJE U DEBELIH OSOBA (PICKWICKOV SINDROM)
- prevelika debljina smanjuje rastegljivost prsnog koša i trbuha što smanjuje popustljivost pluća → povećan dišni rad, hipoventilacija i održana perfuzija (funkcijski desno-lijevi spoj)
 - smanjeni su vitalni kapaciteti, totalni plućni kapacitet i funkcionalni rezidualni volumen
 - posljedice: teška hipoksemija, blaga do umjerena hiperkapnija i respiracijska acidoza
 - klinički simptomi: somnolentnost i narkolepsija

179. PATOGENEZA RESPIRACIJSKE INSUFICIJENCIJE

- zbog poremećaja plućne funkcije izmjena respiracijskih plinova nije više dostatna da održi njihove parcijalne tlakove u arterijskoj krvi normalnima
- klinički se pojavljuje u tri oblika:
 - a) akutno u bolesnika bez prethodne plućne bolesti
 - b) postupno kao posljedica kroničnog plućnog poremećaja
 - c) u bolesnika s kroničnom respiracijskom insuficijencijom može doći do naglog pogoršanja plućne bolesti i nastavljanja akutne respiracijske insuficijencije na kroničnu

A) HIPOKSEMIJSKI OBLIK (normalan ili niži PaCO_2)

- HIPOKSIJA = nedostatak kisika za normalne oksidacijske potrebe stanica u različitim tkivima
- HIPOKSEMIJA = nizak parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi
- hipoksemija kao posljedica poremećene funkcije respiracije nastaje zbog:
 - a) nesklada ventilacije i perfuzije pluća:
 - povećava rad dišni mišića i utrošak kisika
 - kompenzacija povećanjem ukupne plućne ventilacije → hipoksija, hipokapnija, respiracijska alkalozna
 - povećanjem ventilacije mrtvog prostora iznad kritične razine daljnja hiperventilacija ne može spriječiti hiperkapniju
 - b) smetnji difuzije na razini alveo-kapilarne membrane (rijetko, češće u fizičkom naporu)
 - c) vensko-arterijskih spojeva (shunt)
 - d) hipoventilacije alveolarnih prostora

B) HIPERKAPNIJSKI OBLIK (niži PaO_2)

- razvija se kada alveolarna ventilacija nije primjerena metaboličkoj produkciji CO_2
- glavni uzroci hiperkapnije su:
 - a) smanjenje ukupne minutne ventilacije – APSOLUTNA HIPOVENTILACIJA: otrovanja, neuromuskularne bolesti, cerebrovaskularni incidenti, ozljede glave i poremećaji prsnog koša (Pickwickov sindrom)

- b) povećanje ventilacije mrtvog prostora – RELATIVNA HIPOVENTILACIJA s normalnom ili povećanom ukupnom minutnom ventilacijom: kronična opstruktivna bolest pluća (smanjenje perfuzije zbog propadanja međualveolarnih pregrada)
- povećani utrošak kisika (i do 50% ukupne potrošnje (normalno 5%)) i proizvodnja ugljikova dioksida zbog povećanja ventilacijskog rada bitno pogoršavaju hipoksiju i hiperkapniju – utrošak kisika za ventilaciju može biti veći od mogućnosti dopreme kisika ventilacijom (takvo stanje je spojivo sa životom jedino uz respiratore)

180. MEĐUSOBNI UTJECAJI POREMEĆAJA FUNKCIJE PLUĆA I DRUGIH ORGANA

A) SISTEMNE POSLJEDICE PLUĆNIH POREMEĆAJA

a) hipoksemija:

- poremećaji kardiovaskularnog sustava: tahikardija, dilatacija perifernih krvnih žila, povećanje SMV
- sekundarna eritrocitoza – povećana viskoznost krvi pridonosi zatajivanju desne polovice srca
- u fizičkom naporu se povećava anaerobni metabolizam
- poremećaji SŽS-a: smetnje vida, neusklađenost pokreta, disartrija, koma
- oštećenje jetre (žutica hepatocelularnog tipa, hipoprotrombinemija – krvarenja u probavnom sustavu)
- ulkusne bolesti
- sve jači gubitak apetita (gubitak tjelesne težine i mišićne mase)
- batičasti prsti i hipertrofične plućne osteoartropatije

b) hiperkapnija:

- periferna vazodilatacija i hipotonija
- dilatira moždane krvne žile i povećava protok krvi kroz SŽS – CO₂-narkoza (somnolentnost, stupor i koma)

B) PLUĆNA OČITOVANJA SISTEMNIH BOLESTI

1. *bolesti lijeve polovice srca* – plućni edem
2. *ciroza jetre* – kronična hiperventilacija, hipokapnija, hipoksemija i respiracijska alkalozna (arterijsko-venski spojevi, desno-lijevi spoj (anastomoze između periezofagealnih i bronhalnih i plućnih vena))
3. *uznapredovala bubrežna insuficijencija* – uremični pneumonitis (zadržavanje tekućine i povišenje hidrostatičkog tlaka u plućnim kapilarama, te povećana propusnost kapilarnih stijenki)
4. *bolesti SŽS-a* – Cheyne-Stokesovo disanje, hiperventilacijski sindromi (nestanak supramedularne inhibicije respiracijskog centra), Biotovo disanje (potpuna nepravilnost ritma i dubine disanja u tijeku poliomijelitisa kad bude zahvaćena ventrolateralna retikularna tvorba), plućni edem (komplikacija tumora mozga, cerebrovaskularni inzult i druge okolnosti naglog povišenja intrakranijalnog tlaka)

181. POREMEĆAJI PROTOKA KRVI KROZ BUBREG

- najčešći uzrok prerrenalnog zatajivanja bubrega
- normalno bubrezi primaju 1/5 SMV (4,0ml/min/g – 4-5 puta više nego u metabolički aktivnim tkivima)
- SVAKI ĆE TEŽI POREMEĆAJ SISTEMNOG KRVOTOKA ZBOG SNIŽENJA KAPILARNOG TLAKA U GLOMERULIMA, SMANJITI GLOMERULARNU FILTRACIJU I UZROKOVATI ZATAJIVANJE BUBREGA (ZATAJIVANJE PRERENALNOG TIPRA – zbog smanjenja SMV ili smanjenja ukupnog perifernog otpora)

A) PRE-PRERENALNO ZATAJENJE BUBREGA:

- kompenzirana faza prerrenalnog zatajenja u kojoj su održane temeljne funkcije bubrega

- aktiviraju se adaptacijski mehanizmi:

1. mijenjanje veličine bubrežne frakcije SMV-a

- nastaje zbog smanjivanja bubrežnog otpora:

a) stijenka aferentne arteriole se pri niskom tranmuralnom tlaku dilatira

miogenim refleksom ili djelovanjem tubuloglomerularnog sustava povratne sprege

b) djelovanje intrarenalno stvorenih prostaglandina i NO koji u stanjima nužde lokalno zaštićuju bubrege od vazokonstriktora

2. promjene frakcije glomerularne filtracije:

a) opuštanje aferentne arteriole

b) stezanje eferentne arteriole (angiotenzin II, noradrenalin)

3. promjena frakcije tubularne reapsorpcije soli i vode

B) PRERENALNO ZATAJENJE

- nakon što se nadmaši kapacitet filtracijske pričuve – glomerularna filtracija počinje se smanjivati (može se kompenzirati smanjenje do 80mmHg)

- dolazi do zadržavanja neproteinskih dušikovi spojeva (PRERENALNA AZOTEMIJA), Na⁺ i vode (povećan volumen izvanstanične tekućine)

- oslobađa se sve više renina, angiotenzina i aldosterona (zbog bubrežne ishemije i simpatičke stimulacije), i ADH (zbog smanjenja osmolalnosti plazme i volumena krvi)

- zbog smanjenja glomerularne filtracije i djelovanja hormona nastaje FUNKCIJSKA OLIGURIJA:

- stvaranje mokraće velike osmotske koncentracije

- reapsorpcija karbamida (snjiženje omjera koncentracije karbamida u mokraći plazmi (U/P)

- kreatinin se ne reapsorbira (omjer karbamid/kreatinin u plazmi je 40/1 za razliku od

normalnih 20/1) – daljnjim smanjenjem glomerularne filtracije povećava se i koncentracija kreatinina u plazmi (lažno normalna omjer karbamid/kreatinin)

- smanjena koncentracija Na⁺ u mokraći

- sve promjene su reverzibilne i mogu se ispraviti nakon normalizacije SMV-a

182. POREMEĆAJI FUNKCIJE GLOMERULA

1. ČIMBENICI KOJI REMETE PROPUSNOST GLOMERULA I FILTRACIJU

- najčešće imunski vaskularni i metabolički mehanizmi nasljedno uvjetovani:

1. stanična proliferacija stanica u glomerulima:

- ednkapilarnih (endotelne ili mezanglijske stanice)

- ekstrkapilarnih (epitelne stanice glomerula i parijetalnog lista Bowmanove čahure)

2. patološke promjene glomerularne membrane:

- membranozna nefropatija (odebljanje stijenke)

- membranoproliferativni glomerulonefritis (odebljanje glomerularne membrane praćeno i staničnom proliferacijom)

2. POREMEĆAJI GLOMERULARNE FUNKCIJE U GLOMERULONEFRITISU

A) PROMJENE SASTAVA MOKRAĆE:

- izolirane hematurije ili proteinurije, lipidurije i piurije, prisutnost cilindara (leukocitnih, eritrocitnih, pigmentnih ili masnih)

B) SMANJENJE GLOMERULARNE FILTRACIJE:

- zbog smanjivanja površine glomerularne membrane (raniji stadiji), smanjenog protoka krvi i sniženja filtracijskog tlaka (kasniji stadij), gubljenja albumina mokraćom (snižavanje koloidno-osmotskog tlaka plazme)

- nakon gubitka većeg broja nefrona, bubrežne funkcije obavljaju se u preostalim, zdravim nefronima

- posljedice:

1. povišenje plazmatske tvari koju treba izlučiti

2. smanjivanje procesa reapsorpcije za određenu tvar

3. povećanje procesa sekrecije

- prilagodba se zbiva uz pomoć specifičnih nadzornih mehanizama (humoralni, živčani) – za neke tvari postoji gotovo potpuna regulacija (Na^+ i voda), dok se druge reguliraju samo djelomično (fosfati, urati, ioni), a neke se uopće ne mogu regulirati (kreatinin i karbamid – izlučivanje ovisi samo o veličini glomerularne filtracije)

3. NEFRITIČKI EDEMI

1. a) u akutnom glomerulonefritisu (zbog smanjenja glomerularne filtracije koja uzrokuje povećanu reapsorpciju soli i vode

1. b) u kroničnom glomerulonefritisu edemi ne nastaju osim ako ne postoji popratni nefrotički sindrom (djelovanje adaptacijskih mehanizama)

2. u zvršnim stadijima zatajivanja bubrega (zbog iznimno male glomerularne filtracije)

3. ako se zbog povećane propusnosti glomerularne membrane gubimi mnogo albumina mokraćom (NEFROTIČKI SINDROM)

- u glomerularnim bolestima BUBREŽNA HIPERTENZIJA se često razvija zbog povećanja obujma tjelesnih tekućina ili zbog djelovanja vazokonstriktorskih čimbenika

183. NEFROTSKI SINDROM

- NASTAJE ZBOG POVEĆANE PROPUSNOSTI GLOMERULARNE MEMBRANE ZA PROTEINE (membranozna nefropatija, lipidna nefroza, žarišni glomerulonefritis, šećerna bolest, amiloidoza i preeklampsija, neki vaskulitisi) – subepitelno odlaganje malih imunokompleksa ili cirkulirajućih protutijela koje se vežu za antigen u glomerulu

1. PROTEINURIJA

- >3.5g bjelanjčevina (ovisi o stupnju propusnosti glomerula, veličini glomerularne filtracije, koncentraciji albumina u plazmi)

2. HIPOALBUMINEMIJA

- dio količine albumina se katabolizira u bubregu

3. NEFROTIČKI EDEMI

- zbog hipoalbuminemije (> 25g/L) koja dovodi do snižavanja koloidno-osmotskog tlaka plazme (ONKODINAMIČKI EDEM), a zbog aktivacije sustava renin-angiotenzin-aldosteron i lučenja ADH dolazi do zadržavanja vode

- stvaraju se oko gležnjeva (danju) i u području rahlog periorbitalnog tkiva (ujutro)

4. HIPERLIPIDEMIJA

- zbog povećanja koncentracije kolesterola, fosfolipida i triglicerida u plazmi (nepoznati mehanizam) – razvoj ateroskleroze

5. HIPERKOAGULABILNOST KRVI

- antitrombin III se gubi mokraćom – učestale tromboze bubrežne vene

- katkad se gube i: vitamin D (hipokalcijemija, osteomalacija, sekundarna hiperparatireoza), tiroksin, IgG (infekcije), komponente komplemenata male molekularne mase (infekcije), transferin (mikrocitna hipokromna anemija neosjetljiva na liječenje željezom), proteini koji vežu razičite lijekove i kovine (promjenjena farmakodinamika i toksičnost pojedinih lijekova)

184. OPĆI POREMEĆAJI TUBULSKIH FUNKCIJA

1. PRIMARNI MEHANIZMI: različiti otrovi, ishemija, infekcija, imunosni čimbenici, tubularne opstrukcije i razvojne anomalije

2. SEKUNDARNI MEHANIZMI: glomerulonefritis, vaskularne bolesti bubrega, začepljenje mokraćovoda

- u akutnim tubulointersticijskim bolestima mogu se u mokraći naći slobodne tubularne stanice, granulirani i stanični cilindri, hematurija, piurija i leukocitni cilindri

- zbog oštećenja tubularnih funkcija gotovo uvijek dolazi do gubitka sposobnosti koncentriranja mokraće i izlučivanja kiselina, a može doći i do gubitka soli

1. AKUTNA TUBULARNA NEKROZA

a) POSTISHEMIČNA OŠTEĆENJA TUBULA:

- nastaju zbog hemodinamičkih promjena vezanih uz kirurške zahvate, sepsu i opstetričke komplikacije

- ishemična oštećenja patoanatomski pokazuju mjestimične nekroze duž cijelog nefrona, s oštećenjem bazalne membrane tubula (najosjetljivije su stanice proksimalnih tubula jer ne mogu (za razliku od stanica distalni tubula) anaerobnom glukolizom proizvesti energiju)

b) NEFROTIČKI TIP:

- nastaje zbog djelovanja tvari koje izravno oštećuju stanice proksimalnog kanalića (antibiotici, radiološke kontrastne tvari, anestetici, teške kovine, organska otapala; oslobađanje mioglobina (rabdomioliza) i hemoglobina (hemoliza) – stvaraju taloge) – nastaje difuzna nekroza tubularnih stanica, a tubularna bazalna membrana ostaje neoštećena

2. TUBULOINTERSTICIJSKE BOLESTI UZROKOVANE LIJEKOVIMA

1. zbog razvoja akutne tubularne nekroze mogu dovesti do akutnog bubrežnog zatajenja

2. izazivanjem akutne preosjetljivosti mogu dovesti do intersticijske imunosne reakcije

3. mogu prouzročiti minimalna, ali kumulativna oštećenja, koja nakon nekoliko godina dovedu do kroničnog zatajenja bubrega

3. TUBULOINTERSTICIJSKE BOLESTI UZROKOVANE INFEKCIJOM

a) AKUTNI PIJELONEFRITIS

- akutna infekcija bubrega i nakapnice udružena s infekcijama mokraćovoda (gram-negativne bakterije, streptokoki, stafilokoki)

- nagao početak, bol u kostovertebralnom kutu, sistemni znakovi infekcije i promjene u mokraći (otežano i učestalo mokrenje, u mokraći se nalaze leukociti, leukocitni cilindri i bakterije)

b) KRONIČNI PIJELONEFRITIS

- podmukla bolest koja dovodi do progresivnog skvrčavanja bubrega zbog asimetričnog razaranja bubrežnog parenhima

- bakterijski pijelonefritis ide gotovo uvijek s opstrukcijom mokraćnih puteva

- kronični neopstrukcijski pijelonefritis može biti posljedica stare bakterijske infekcije, uporabe analgetika, metaboličkih poremećaja, primarnih vaskularnih bolesti bubrega

- tubularne funkcije često su više oslabljene nego u glomerularnim bolestima

4. TUBULOINTERSTICIJSKE BOLESTI UZROKOVANE METABOLIČKIM PROMJENAMA

- uratna, hiperkalcijemična, hipokalcijemična nefropatija, mijelomski bubreg

185. POREMEĆAJI SPECIFIČNIH FUNKCIJA TUBULA

- promjena jedne ili više tubularnih funkcija

- većina tih promjena je nasljedna (poremećaj gena koji su odgovorni za stvaranje specifičnih nosača ili enzima)

- posljedice su promjene u koncentraciji pojedinih tvari bez ostalih znakova bubrežnog zatajenja

a) pojava određene tvari u mokraći bez popratnih klinički izraženih simptoma:

- glukoza (renalna glukozurija)

- aminokiseline (aminoacidurije)

b) različiti simptomi zbog gubitka određene tvari:

- hipovolemija (natrij)

- hipokalcijemija

- acidoza (vodik)

- dehidracija (voda)

- složni metabolički poremećaji (aminokiseline)

186. PATOFIZIOLOGIJA AKUTNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE

- akutno zatajenje bubrega je naglo smanjenje ekskrecijske funkcije prethodno zdravih bubrega koje se ne može popraviti regulacijom izvanbubrežnih čimbenika

- najčešće se očituje:

- a) povišenjem koncentracije kreatinina i karbamida u krvi
- b) oligurijom (diureza može biti i održana)

OBLICI:

1. PRERENALNO ZATAJENJE BUBREGA – poremećaj cirkulacije
 - smanjenje glomerularne filtracije i povećanje tubularne reapsorpcije soli i vode
2. ZATAJENJE BUBREGA U UŽEM SMISLU (INTRARENALNO) – oštećenje bubrežnog parenhima
 - smanjenje glomerularne filtracije s gubitkom tubularne funkcije
3. POSTRENALNO ZATAJENJE BUBREGA – smetnja u otjecanju mokraće

PATOGENEZA:

a) vaskularni čimbenici:

- smanjena bubrežna perfuzija (regulacijski mehanizmi više ne uspijevaju popraviti glomerularnu filtraciju)
- povećan tonus aferentne arteriole
- smanjen tonus eferentne arteriole
- > smanjen kapilarni tlak u glomerulima

b) glomerularni čimbenici:

- smanjenje propusnosti i površine
- > smanjenje glomerularne filtracije

c) tubularni čimbenici:

- reapsorpcija Na⁺
- opstrukcija tubula
- cijedenje tekućine i kolaps tubula
- > povećan intratubularni tlak, smanjen filtracijski tlak u glomerulima

-> smanjena veličina glomerularne filtracije

POREMEĆAJI FUNKCIJE BUBREGA:

- smanjeno izlučivanje vode
- elektrolitski poremećaji (hiponatrijemija, hiperfosfatemija, hipokalcijemija)
- azotemija (nakupljanje dušikovih spojeva)

UTJECAJ NA DRUGE ORGANE I ORGANSKE SUSTAVE:

- a) KARDIOVASKULARNI – hipertenzija, poremećaji srčanog ritma
- b) SŽS – neurološke komplikacije nastaju zbog utjecaja uremičnih toksina, elektrolitskih poremećaja i metaboličke acidoze
- c) GASTROINTESTINALNI – krvarenja zbog pojačanog lučenja gastrina i stresa
- d) ANEMIJE – smanjeno stvaranje eritropoetina i krhkost eritrocita zbog uremičnih toksina
- e) INFEKCIJE – smanjenje obrambene snage organizma

FAZE OPORAVKA:

- akutno zatajenje prosječno traje 7-21 dan
- nakon toga slijedi faza oporavka:
 - a) rana diuretička faza – oporavak glomerula
 - b) kasna diuretička faza – oporavak tubula

187. PATOFIZIOLOGIJA KRONIČNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE

- napredujuće i nepopravljivo oštećenje bubrežnih funkcija

STUPNJEVI POREMEĆAJA BUBREŽNIH FUNKCIJA:

FAZA I:

- smanjena bubrežna funkcionalna pričuva i glomerularna filtracija (30-50%)
- nema subjektivnih tegoba

FAZA II:

- smanjena ekskricijska funkcija bubrega (azotemija)
- smanjena sposobnost izlučivanja koncentrirane mokraće
- početni znakovi bubrežne insuficijencije (hipertenzija, anemija)
- netolerancija ugljikohidrata, hiperuricemija, hipertrigliceridemija
- nema subjektivnih tegoba

FAZA III:

- poremećaji u kardiovaskularnom, probavnom i živčanom sustavu
- smanjena glomerularna filtracija (10mL/ min; normalno 80mL/min)
- teža anemija i arterijska hipertenzija

FAZA IV (TERMINALNA UREMIJA):

- glomerularna filtracija = 5mL/min
- simptomi uremičkog sindroma

POSLJEDICE:

- najvažniji organski spojevi koji se nakupljaju u uremiji odgovorni su za većinu poremećaja: karbamid, kreatinin, guanidin, metil-guanidin, mokraćna kiselina, cAMP, uremični toksini iz skupine «srednjih molekula», hormoni

1. UREMIČKI POREMEĆAJI STANIČNIH FUNKCIJA:

- smanjena aktivnost enzima Na-K ATP-aze (mijenja membranski potencijal)

2. POREMEĆAJI METABOLIZMA BJELANČEVINA (nedovoljno izlučivanje proizvoda metabolizma odgovorno je za nepodnošenje bjelancevina), *UGLJIKOHIDRATA* (neosjetljivost perifernih tkiva prema inzulinu) *I MASTI* (smanjena aktivnost lipoproteinske lipaze)

3. POREMEĆAJ RAVNOTEŽE VODE I NATRIJA

4. POREMEĆAJI RAVNOTEŽE KALIJA

5. POREMEĆAJI ACIDOBAZIČNE RAVNOTEŽE

6. POREMEĆAJI PROMETA KALCIJA (hipokalcijemija zbog nedostatka vitamina D) *I FOSFATA* (hiperfosfatemija) *I POREMEĆAJI KOŠTANOG SUSTAVA:*

a) osteomalacija

b) fibrozni osteitis

c) metastatske kalcifikacije

-> BUBREŽNA OSTEODISTROFIJA

7. HEMATOLOŠKI POREMEĆAJI U UREMIJI:

-> NORMOCITNA NORMOKROMNA NEREGENERATIVNA ANEMIJA

- smanjenje ukupnog broja limfocita T i B (sklonost infekcijama)

- poremećaji funkcije trombocita (povišenje koncentracije cAMP – sklonost krvarenju)

7. HORMONSKI POREMEĆAJI: sekundarna i tercijarna hiperparatireoza, snižena periferna koncentracija hormona štitnjače, oštećena spermatogeneza

8. POPUŠTANJE SRCA I PERIKARDITIS

9. UREMIČNA PLUĆA – obostrani perihilarni zastoj

10. ATEROSKLEROZA

11. POREMEĆAJI SŽS-a – ekscitacija ili depresija svijesti sve do kome (osmotilki i acidobazni poremećaji)

188. POREMEĆAJI KOLIČINE URINA

- normalna glomerularna filtracija = 180L/dan

- normalna diureza = 1-2L/dan

A) OLIGURIJE:

- SMANJENJE DIUREZE ISPOD 400mL/dan

a) PRERENALNA:

- sva stanja koja smanjuju volumen plazme ili izazivaju veću reapsorpciju tekućine u tubulima
 1. smanjen protok krvi
 2. pretjerano lučenje ADH
 3. primarni aldosteronizam (privremeno)

b) RENALNE:

- smanjenje glomerularne filtracije zbog čimbenika koji primarno ili sekundarno oštećuju glomerule
 1. akutne glomerularne bolesti
 2. terminalne faze kroničnih bubrežnih bolesti

c) POSTRENALNE:

1. zapreke u odvodnim putevima
- ANURIJA = potpuni ili gotovo potpuni prestanak izlučivanja mokraće
 - mokraćni mjehur je prazan

B) POLIURIJE:

- POVEĆANJE DIUREZE IZNAD 3L/dan

a) PRERENALNA:

- svaki čimbenik koji povećava protok krvi kroz bubrege ili smanjuje reapsorpciju tekućine u tubulima
 1. primarna polidipsija – psihogeno uvjetovano uzimanje velikih količina tekućine
 2. središnji tip insipidnog dijabetesa – ne stvara se potrebna količina ADH
 3. prerenalni poremećaji koji izazivaju osmotsku diurezu (hiperglikemija)

b) RENALNE:

- IZOSTENURIJA = koncentracija mokraće postaje slična koncentraciji plazme (bubrege gubi sposobnost razrjeđivanja i ugušćivanja mokraće)
- NIKTURIJA = potreba za noćnim mokrenjem
 1. ubrzan protok tekućine kroz tubule, uz djelovanje prilagodbenih mehanizama (osmotsko opterećenje raspodjeljuje se na sve manji broj nepštećenih nefrona)
 2. neosjetljivost na djelovanje ADH (nasljedne bolesti, hipokalijemijska i hiperkalcijemijska nefropatija, nefropatije uzrokovane lijekovima)
 3. faza ozdravljenja od akutnog bubrežnog zatajenja (funkcija glomerula se oporavlja brže od funkcije tubula)

c) POSTRENALNE:

1. u bolesnika čiji mokraćni putevi nisu potpuno blokirani, a u kojih je zbog staze mokraće ipak došlo do razaranja bubrežnog tkiva
2. nakon odstranjenja zapreke
3. edem sluznice mokraćnih puteva uspostavlja ventilni mehanizam koji uzrokuje izmjenu anurije i poliurije

189. MEHANIZMI PROTEINURIJE

- DNEVNO IZLUČIVANJE BJELANČEVINA MOKRAĆOM U IZNOSU VEĆEM OD 150mg (MASIVNA PROTEINURIJA >3.5g)

1. GLOMERULARNE PROTEINURIJE:

- nastaju zbog oštećenja glomerularnih stanica:
 - a) selektivna – gubitak negativnog potencijala (lizosomska neuraminidaza odcjepljuje negativno nabijene molekule sijalinske kiseline)
 - b) neselektivna – veća oštećenja koja pogađaju cijelu bazalnu membranu

2. TUBULARNA PROTEINURIJA:

- oštećenje tubula
- mali proteini se gube više od albumina
- nema edema i poremećaja lipida

3. PREPLAVNA PROTEINURIJA

- normalna bubrežna funkcija
- bubreg preplavljen velikom količinom bjelančevina male molekule mase (Bence-Jonesove bjelančevine (laki imunoglobulinski lanci pri plazmocitomu), hemoglobin (obilna hemoliza), mioglobin (opsežni raspad mišića))

4. OSTALE PROTEINURIJE

- pri mišićnom radu, vrućici i kongestivnom zatajenju srca, ortostatičke (posturalne) proteinurije (pasivna difuzija bjelančevina kroz kapilarnu membranu zbog razvitka osmotskog gradijenta pri smanjenom protoku krvi kroz bubrege)
- nisu znak bubrežne bolesti

190. POREMEĆAJI FUNKCIJE ODVODNIH MOKRAĆNIH PUTEVA

OPSTRUKCIJSKA UROPATIJA

- posljedica začepjenja u mokraćnim putovima
- zastoj mokraće može retrogradno povisiti tlak u nakapnici i čašicama i uzrokovati bubrežno oštećenje postrenalnog tipa -> nastaje OPSTRUKCIJSKA UROPATIJA, uz proširenje odvodnih mokraćnih puteva i hidronefrozu
- razvoj mogu potaknuti:
 - a) prirodene grješke
 - b) upalne promjene
 - c) ozljede
 - d) dobroćudne i zloćudne izrasline
 - e) vanjski pritisak (miom)
- ANURIJA = prestanak izlučivanja mokraće u mokraćni mjehur (zatajenje bubrega ili začepljenje obaju mokraćovoda)
- ZASTOJ MOKRAĆE = zadržavanje mokraće u mokraćnom mjehuru (nemogućnost otjecanja mokraće pri začepjenju mokraćne cijevi, poremećaji mehanizma mokrenja itd.)
- povišen hidrostatički tlak proširuje ureter (hidroureter) -> bubrežne čašice i nakapnicu (hidronefroza) -> bubrežne tubule => prestaje glomerularna filtracija (anurija) -> steže se aferentna arteriola -> normalizacija intratubularnog tlaka (ostaje hidronefroza) -> ireverzibilne tubulointersticijske promjene (dilatacija, atrofija, intersticijska fibroza, mononuklearna infiltracija)
- mokraća se ne može koncentrirati ni zakiseliti, a sadržava veću koncentraciju natrija
- ako začepljenje traje 1-4 tjedana glomerularna filtracija može se vratiti na 30-50% normalne vrijednosti, a nakon 5-12 tjedana na samo 10%
- nakon odstranjanja zapreke može doći do postopstrukcijske diureze (povećano izlučivanje one mokraće koja se bila nagomilala u proširenim odvodnim putevima)

191. MEHANIZMI NASTANKA MOKRAĆNIH KAMENACA

- zadatak bubrega je da izluči mnogo slabo topljivih tvari mokraćom, a da istodobno uštedi maksimalnu količinu vode – poremeti li se ravnoteža tih dviju funkcija dolazi do stvaranja mokraćnih kamenaca (UROLITIJAZA)
- mogu nastati u bilo kojem dijelu mokraćnog sustava (najčešći u bubregu)
- većinom su građeni od: kalcijских soli (75-85%), struvita i mokraćne kiseline

1. STVARANJE JEZGRE

- istovrsni kristali (homologna nukleacija) ili raznovrsni (heterologna nukleacija)

- normalna mokraća je gotovo uvijek prezasićena otopina u fazi metastabilnosti pa spontana kristalizacija ne nastaje – u bolesnika s kamencima izlučuju se i dodatne količine kalcijeva oksalata pa se prezasićena otopina približava točki u kojoj započinje spontano stvaranje jezgara

2. KRISTALIZACIJA ČESTICA I RAST KAMENCA

- jezgre se povećavaju procesom rasta kristala ili agregacijom nakupine kristala iste vrste u otopinama u kojima je koncentracija tvari koje čine kamenac veća od produkta njihove topljivosti – ovisi o:

1. apsolutnim količinama dotičnih tvari

2. mokraćnom pH:

- djeluje na topljivost i ionski sastav tvari koje čine kamenac

- visok mokraćni pH pogoduje nastanku fosfatnih kamenaca jer se u tim uvjetima smanjuje njihova topljivost (bakterije koje imaju ureazu)

3. aktivnosti iona i inhibitora ili stimulatora kristalizacije:

a) inhibitori: pirofosfati, Mg i citrati

b) stimulatori: već stvorene kalcijske jezgre ili mokraćni zastoj

192. POREMEĆAJI FUNKCIJE ŽDRIJELA I JEDNJAKA

1. POREMEĆAJI GUTANJA:

- odinofagija= bolno gutanje

- afagija = nemogućnost prolaza progutane hrane

- globus histerikus = osjećaj «kugle» u grlu

- DISFAGIJA (OTEŽANO GUTANJE) = osjećaj teškog prolaza hrane kroz usta, ždrijelo i jednjak:

- prema patogenezi:

a) mehaničke – zapreke na putu prolasku hrane

b) funkcijske ili motoričke – posljedica neuromuskularnih poremećaja

- prema mjestu poremećaja:

a) orofaringealne – posljedica bolesti SŽS-a ili generaliziranih mišićnih bolesti

b) ezofagealne – posljedica ahalzije (kardiospazma) ili hijatalne hernije

- posljedice:

a) malnutricija

b) aspiracija hrane u dišni sustav

2. AHALZIJA:

- bolest jednjaka u kojoj je poremećena ili odsutna peristaltika jednjaka (oštećenje ili nedostatak ganglijskih stanica mijenteričkog plexusa)

- hrana prelazi u želudac tek kada je se u jednjaku nakupi toliko da hidrostatičkim tlakom nadvlada tonus sfinktera

3. REFLUKS ŽELUČANOG SADRŽAJA:

- zbog oslabljenje napetosti donjeg ezofagealnog sfinktera

- mogu nastati kronična upala ili vried

193. POREMEĆAJI FUNKCIJE ŽELUCA

1. POREMEĆAJI MOTORIČKE FUNKCIJE:

- usporeno ili ubrzano (rijetko nakon kirurških intervencija) pražnjenje želuca

a) organski (češće kronični) – vried dvanaesnika ili želuca (mehanički prijeći izlazak želučanog sadržaja)

b) funkcijski (češće su akutni) – metabolički i elektrolitski poremećaji te infekcije i ozljede trbuha

- smetnje pražnjenja želuca vode zastoj želučanog sadržaja i povraćanju (dehidracija uz hiponatrijemiju, hipokloremiju, hipokalijemiju i alkalozu)

2. POREMEĆAJI SLUZNIČKE FUNKCIJE ŽELUCA:

- a) povećana sekrecijska funkcija ili smanjena otpornost sluznice (ulkusna bolest)
- b) smanjena sekrecijska funkcija (atrofija želuca – autoimunosno podrijetlo)

194. PATOGENEZA ULKUSNE BOLESTI

A) POJAČANO LUČENJE SOLNE KISELINE I PEPSINA

B) OSLABLJENA ZAŠTITA SLUZNICE

1. VRIJED DVANAESNIKA – višak solne kiseline:

- apsolutan ili relativan višak solne kiseline u dvanaesniku
- čimbenici koji pospješuju nastajanje:
 - utjecaj skupine genskih čimbenika (sklonost neurotičkom reagiranju, anksioznost, navike, pojačana osjetljivost obložnih stanica na različite podražaje itd.)
 - povećan broj obložnih stanica
 - pojačana osjetljivost obložnih stanica na različite podražaje
 - stres, anksioznost, ljutnja (povećani vagalni poticaj)
 - hrana bogata bjelančevinama i preobilni obroci
 - ubrzano pražnjenje želuca
 - slabljeno lučenje iz gušterače, jetre i dvanaesnika
 - *Helicobacter pylori*

2. GASTRITIS I ŽELUČANI VRIJED – oštećenje želučane sluznice:

- smanjeno lučenje solne kiseline (smanjenje broja želučanih obložnih stanica)
- smanjeno lučenje glukoproteina i mukopolisaharifa (smanjenje broja ostalih stanica)
- > stanjenje sluznice uz istovobno smanjenje otpornosti mukozne barijere
- čimbenici koji pospješuju nastajanje:
 - genski, emocionalni, stres, hrana (kao i u duodenalnom)
 - povrat dvanaesničnog sadržaja u želudac (poremećaj motoričke funkcije «piloričke crpke»)
 - žučne soli, alkalije i lizolecitin oštećuje želučanu sluznicu (povećavaju propusnost sluznice za H^+)
 - oslabljena pokretljivost antruma – povećava stvaranje gastrina (zbog povećane rastezljivosti)
 - stanja povezana sa stresom (praćena gubitkom tekućine ili smanjenjem arterijskog tlaka)
 - hrana (etanol)
 - acetilsalicilna kiselina

3. GASTRINOM (ZOLLINGER-ELLISONOV SINDROM) – lučenje velikih količina slobodne solne kiseline:

- tumor δ -stanica gušteračinih Langerhansovih otočića koji luči goleme količine gastrina
- hiperplazija želučane sluznice i povećanje ukupne mase obložnih stanica s povećanim lučenjem HCl koja uzrokuje razvitak brojnih želučanih i dvanaesničnih ulkusa

195. POREMEĆAJI FUNKCIJE TANKOG CRIJEVA

MLADIGESTIJA (poremećaj probavnog procesa) -> MALAPSORPCIJA (poremećena apsorpcija hrane) -> MALNUTRICIJA (pothranjenost)

1. POREMEĆAJI INTRALUMINALNIH PROBAVNIH PROCESA:

- OVISE O:

a) izlučivanju i sastavu žuči i gušteračinog soka

a) manjak enzima:

b) poremećaji prometa žučnih soli:

b) poremećanoj funkciji želuca:

2. POREMEĆAJI FUNKCIJE CRIJEVNE SLUZNICE:

- glavna uloga sluznice tankog crijeva je završna probava (specifični enzimi) i apsorpcija (transportni proteini) hrane

- dobru apsorpciju omogućuju:

1. specifična građa sluznice
2. pokretljivost
3. protok krvi i limfe

A) OPĆI APSORPCIJSKI POREMEĆAJI:

- smanjena ukupna apsorpcijska površina crijeva ili oštećena više od jedne crijevne funkcije

1. sindrom kratkog crijeva

2. gluteinska enteropatija (celijakija, netropska sprue)

3. Chronova bolest (regionalni enteritis)

4. bolesti kardiovaskularnog i limfnog sustava

B) SELEKTIVNI POREMEĆAJI APSORPCIJE:

- nasljeđeni i stečeni nedostaci probavnih enzima i transportnih bjelančevina

1. nedostatak laktaze (bolest nepodnošenja mlijeka)

2. poremećaj apsorpcije masnoća

196. POREMEĆAJI FUNKCIJE SLUZNICE TANKOG CRIJEVA

- glavna uloga sluznice tankog crijeva je završna probava (specifični enzimi) i apsorpcija (transportni proteini) hrane

- dobru apsorpciju omogućuju:

1. specifična građa sluznice
2. pokretljivost
3. protok krvi i limfe

A) OPĆI APSORPCIJSKI POREMEĆAJI:

- smanjena ukupna apsorpcijska površina crijeva ili oštećena više od jedne crijevne funkcije

1. sindrom kratkog crijeva – velik dio crijeva isključen iz funkcije (akutno (embolija mezenterijalne vene) ili kronično (jejuno-ilealno premoštenje nakon resekcije zbog regionalnog enteritisa i sl.)) što dovodi do poremećene pokretljivosti i smanjena ukupne crijevne površine na kojoj se odvija apsorpcija, pa dolazi do proljeva kojima se gubi većina neapsorbiranih tvari

2. gluteinska enteropatija (celijakija, netropska sprue) – gluten (gradbena jedinica glijadin) oštećuje resice jejunuma, skraćuje stanicama životni vijek pa nastaje atrofija sluznice što smanjuje apsorpcijsku površinu uz nedostatak enzima i prijenosnika

3. Chronova bolest (regionalni enteritis) – kronični granulomski upalni proces nepoznata podrijetla koji zahvaća dijelove tankog ili debelog crijeva a kadšto i jednjaka pri kojem oboljeli dio gubi funkciju (sindrom kratkog crijeva (resekcije) i slijepo vijuge (nastajanje fistula između dijelova crijeva))

4. bolesti kardiovaskularnog i limfnog sustava (konstikcijski perikarditis, otvor atrijalne pregrade, primarna kardiomiopatija, kongestivna srčana bolest i različiti poremećaji limfnog tijeka) – usporenje krvotoka otežava i tijek limfe pa nastaje edem stijenke i transudacija tekućine u crijevni lumen, a zastoj krvotoka uzrokuje relativnu hipoksiju što dovodi do usporenja metaboličkih procesa aktivnog prijenosa ovisnog o energiji i na kraju usporenje pokretljivosti crijeva

B) SELEKTIVNI POREMEĆAJI APSORPCIJE:

- nasljeđeni i stečeni nedostaci probavnih enzima i transportnih bjelančevina

1. nedostatak laktaze (bolest nepodnošenja mlijeka) – zbog nerazloženog mliječnog šećera povećava se osmotska koncentracija crijevnog sadržaja što u lumen crijeva navlači vodu i elektrolite i ima kao posljedicu ubrzanu peristaltiku, proljeve i malapsorpciju

2. poremećaj apsorpcije masnoća – poremećaj gušteračine lipaze, žučnih soli, esterifikacije u sluzničnoj stanici i stvaranja lipoproteina (poremećaj vezan za samo jedan mehanizam nazivamo selektivnim)

197. POREMEĆAJI PROBAVE U LUMENU TANKOG CRIJEVA

- OVISE O:

a) izlučivanju i sastavu žuči i gušteračinog soka

a) manjak enzima:

- sve bolesti koje oštećuju egzokrinu funkciju gušterače (kronični pankreatitis, mukoviscidoza, tumor gušterače)
- relativna insuficijencija gušterače koja se pojavljuje u postresekcijskom želučanom sindromu

b) poremećaji prometa žučnih soli:

1. smanjeno emulgiranje masti i stvaranje micela (usporena apsorpcija kolesterola i vitamina topljivih u mastima):
 - poremećaj izlučivanja žučnih soli iz jetrenih stanica ili začepljenje žučnih kanalića (ne izlučuju se u dvanaesnik)
 - nakupljanje bakterija u sindromu slijepa vijuge (dekonjugiraju i dehidroksiliraju žučne soli)
2. nemogućnost apsorpcije žučnih soli koje dolaze u debelo crijevo gdje ih bakterije dekonjugiraju i dehidroksiliraju što zajedno sa neapsorbiranim masnoćama uzrokuje proljeve:
 - resekcija ileuma ili regionalni enteritis

b) poremećanoj funkciji želuca:

- velika koncentracija HCl izaziva malapsorpciju (inaktivacija gušteračnih enzima, precipitacija žučnih soli koje tako oštećuju sluznicu, poremećena probava i apsorpcija lipida -> STEATOREJA (masna stolica)
- različiti kirurški zahvati na želucu izazivaju:
 - funkcijsku insuficijenciju gušterače (zbog zaobilazanja dvanaesnika ili ubrzanog prolaska izostaje podražaj za lučenje)
 - postgastremična hipoglikemija (dumping sindrom):
 - a) rani – kratko nakon obroka pojavljuju se grčevi, mučnina, povraćanje i proljevi zbog ulaska hipertoničnog sadržaja želuca u jejunum koji navlači tekućinu iz izvanstaničnih prostora i žila što izaziva auronomne reflekse koji luče serotonin i GIP koji djeluju vazodilatacijski
 - b) kasni – posljedica je reaktivne hipoglikemije koja nastaje nakon nagle hiperglikemije i hipersekrecije inzulina
 - sindrom slijepa vijuge (povećanje broja bakterija koje smanjuju apsorpciju vitamina B₁₂, lipida i vitamina topljivih u lipidima)

198. PATOFIZIOLOGIJA MALAPSORPCIJSKOG SINDROMA

| SIMPTOMI I ZNAKOVI | MEHANIZMI |
|--|---|
| <i>Gubitak tjelesne mase i opća malnutricija</i> | Malapsorpcija masnoća, ugljikohidrata i bjelančevina -> manjak kalorija i bjelančevina |
| <i>Proljevi</i> | Otežana apsorpcija i pojačano lučenje vode: neapsorbirane žučne soli i masne kiseline -> smanjena apsorpcija vode i elektrolita: prevelik sadržaj u debelom crijevu (veći nego što je moć apsorpcije) |
| <i>Noćno mokrenje</i> | Odgođena apsorpcija vode; hipokalijemija; smanjeno mokrenje po danu |
| <i>Anemija</i> | Oštećena apsorpcija željeza, vitamina B ₁₂ i folne kiseline |

| | |
|--------------------------------------|--|
| <i>Glositis i keilosis</i> | Nedostatak željeza, folne kiseline i vitamina |
| <i>Edemi</i> | Oštećena apsorpcija aminokiselina -> hipoproteinemija |
| <i>Amenoreja; smanjen libido</i> | Nedostatak vitamina i «kalorijsko gladovanje» -> sekundarni hipopituitarizam |
| <i>Boli u kostima</i> | Malapsorpcija kalcija -> demineralizacija kostiju -> osteomalacija |
| <i>Tetanija; parestezije</i> | Malapsorpcija kalcija -> hipokalcijemija; malapsorpcija magnezija -> hipomagnezijemija |
| <i>Hemoragijski sindrom</i> | Malapsorpcija vitamina K -> manjak faktora zgrušavanja II, V, VII, IX |

199. POREMEĆAJI EGZOKRINE FUNKCIJE PANKREASA

- enterokinaza (enzim četkaste prevlake sluznice dvanaesnika) pretvara tripsinogen u tripsin koji zatim pretvara zimogene u aktivne enzime

A) AKUTNI PANKREATITIS:

- čimbenici koji izazivaju:

- žučni kamenci i alkoholizam (najčešće)
- hiperlipidemija, hiperkalcijemija, virusne infekcije, ishemija
- > različiti mehanizmi koji početno aktiviraju malu količinu tripsina

- aktivirani proteolitički enzimi razaraju bjelančevine tkiva pankreasa, elastaza oštećuje vezivo krvnih žila, fosfolipaza oslobađa lizolecitin koji lizira stanične membrane, lipaza razlaže trigliceride i oslobađa masne kiseline -> raspadni proizvodi autodigestije privlače leukocite pa se razvija upalna reakcija

- HEMORAGIČNI PANKREATITIS = obilno krvarenje u nekrotične mase gušterače

- iz oštećenih stanica gušterače enzimi prelaze u izvanstaničnu tekućinu i krv -> mogu oštetiti retroperitonealni, pleuralni (pleuralni izljev), peritonealni (ascites) prostor

- kalij koji izlazi iz oštećenih stanica uzrokuje hiperkalijemiju (može nastati i hipokalijemija zbog obilnog povraćanja)

- u nekrotično tkivo pankreasa ulazi iz izvanstanične tekućine kalcij pa nastaje hipokalcijemija

- iz krvnih žila istječe plazma ili krv (+ aktivacija kalikreina i oslobađanje bradikina koji izaziva vazodilataciju) -> hipovolemija i krvotočni urušaj -> hipoksija i poremećaj funkcije brojnih organa (akutna bubrežna insuficijencija, ARDS, laktična acidoza, ketoacidoza, paralitični ileus)

B) KRONIČNI PANKREATITIS:

- posljedica opetovanih akutnih upala gušterače ili dugotrajna kronična upala uzrokovana jednakim čimbenicima kao i akutni pankreatitis

- tijekom razvoja bolesti tkivo gušterače sve više propada -> ispod 10% nedostatna količina enzima za probavu -> steatoreja i poremećaj probave bjelančevina; sekundarna šećerna bolest

200. PATOFIZIOLOŠKI OBLICI KONSTIPACIJE

- stanje u kojem bolesnik ima manje od tri stolice na tjedan kroz nekoliko mjeseci

- OPSTIPACIJA = teška konstipacija s izostankom defekacije

- mehanizmi nastanka:

a) usporena pokretljivost debelog crijeva:

a) poremećaji crijevnih glatkih mišića (sklerodermija, mišićna distrofija):

- zadržavanje fecesa uz povećanu apsorpciju koja uzrokuje tvrdu stolicu koja se još teže pokreće

b) poremećaji vlakna autonomnog živčanog sustava (Hirschprungova bolest – prirođeni nedostatak ganglijskih stanica mijenteričkog plexusa mišićne stijenke debelog crijeva osim rektalnog i distalnog segmenta):

- nepostojanje fecesa u rektumu

- c) metabolički i hormonski poremećaji (hipotireoza, hiperkalcijemija i hipokalijemija)
- b) poremećaji refleksije pražnjenja debelog crijeva**
- a) psihogena ili habitualna konstipacija – rano u djetinjstvu zbog emocionalnih problema između roditelja i djece (refleksni luk u tijeku odgoja postaje voljno kontroliran)
- kad opstipacija traje dugo debelo crijevo se sve više širi i nastaje MEGAKOLON – stijenka postaje kritično istanjena pa može doći do perforacije

201. PATOFIZIOLOŠKI OBICI PROLJEVA

- gubitak vode i elektrolita stolicom veći od 200mL u tijeku 24h
- česte i tekuće stolice

1. OSMOTIČKI PROLJEV:

- nastaje kad se u crijevnom lumenu povećava koncentracija osmotski aktivnih tvari koje se slabo apsorbiraju
- s vodom koja prelazi u lumen uvijek dolazi do prjelaska natrija i klorida, ali se gubi više vode pa nastaje HIPERNATRIJEMIJA
- uzrok:
 - a) laksativi (magnezijev klorid i ugljikohidrati koji se ne razlažu u monosaharide)
 - b) ugljikohidrati (kad izostaje njihova razgradnja u monosaharide – stečeni i prirođeni nedostaci enzima disaharidaze)

2. SEKRECIJSKI PROLJEV:

- nastaje kao posljedica povećanog aktivnog ili pasivnog lučenja u tankom ili debelom crijevu
- a) aktivno lučenje:
 - a) enterotoksini različitih bakterija (vibrij kolere, šigele, E. coli)
 - b) dihidroksi-žučne kiseline
 - c) tumori koji luče gastrointestinalne hormone i druge aktivne tvari (gastrinom, vipom, medularni karcinom štitnjače, karcinoidni tumor)
- > stimulacija adenilil-ciklaze u stanicama crijevne sluznice koja povećava sintezu cAMP-a i tako potiče lučenje klorida i bikarbonata koje prati lučenje Na^+ , K^+ i vode
- b) pasivno lučenje:
 - a) oštećenje crijevne stijenke (bakterije (šigela))
 - b) povišenje hidrostatičkog tlaka izvanstanične tekućine u crijevnoj stijenci (venske okluzije, smetnje u tijeku limfe, opći poremećaji u organizmu koji su praćeni povećanjem izvanstanične tekućine ili sniženjem koloidno-osmotskog tlaka)

3. MOTORIČKI PROLJEVI:

- ubrzana motorička aktivnost tankog i debelog crijeva
- uzrok:
 - a) povećano lučenje tvari (vip, serotonin, kalcitonin, tireoidni hormoni, prostaglansini)
 - b) nenormalna aktivnost autonomnog živčanog sustava (parasimpatičkog – podraživanje stražnje motoričke vagalne jezgre, neuropatije intamuralnog crijevnog plexusa koje nastaje u bolestima kao što je sindrom iritabilnog kolona, različiti psihogeni poremećaji itd.)

4. PROLJEV ZBOG NEPOTPUNE APSORPCIJE ELEKTROLITA:

- uzroci:
 - a) oštećenje crijevne sluznice (prirođena kloridoreja – metabolička alkalozia)
 - b) metaboliti masnih i žučne kiseline inhibiraju apsorpciju elektrolita i vode

202. PATOFIZIOLOGIJA ILEUSA

- ILEUS = PREKID PROLAZA SADRŽAJA KROZ CRIJEVO
- teško stanje sa sklonošću razvoja peritonitisa, sepse i urušaja

A) MEHANIČKI:

- razvija se kad postoje mehaničke smetnje prolazu crijevnog sadržaja:
 - a) opstruktivski – zatvoren samo crijevni lumen (zaprekom u samom lumenu, patološkim procesom iz stijenke, pritiskom na crijevo izvana)
 - b) strangulacijski – ometna je i protok krvi (kad se crijevna vijuga i pripadajući mezenterij priklješte u crijevnom kanalu)

B) FUNKCIJSKI:

- posljedica poremećaja neuromuskularnih funkcija:
 - a) paralitični ili adinamični – smanjena ili odsutna crijevna peristaltična aktivnost (najčešći oblik; posljedica povećane simpatičke aktivnosti ili elektrolitskih poremećaja)
 - b) spastički ili dinamički – spazam crijeva izaziva prekid prolaza sadržaja (vrlo rijedak; pri porfiriji, otrovanju teškim kovinama i u uremiji)

POSLJEDICE:

- crijevna distenzija i povišenje intraluminalnog tlaka pred zaprekom:
 - > povećana sluznička sekrecija i smanjena apsorpcija -> gubitak vode i elektrolita -> dehidracija -> hipovolemija -> cirkulacijski šok & akutno bubrežno zatajenje
 - > ishemija i crijevna nekroza
 - > bakterijemija i peritonitis

203. OPĆA ETOPATOGENEZA JETRENIH POREMEĆAJA

- zahvaljujući velikoj djelatnoj pričuvi, te sposobnosti kompenzacijskog povećanja funkcije i regeneracije tkiva jetra ima veliku reaktivnost (za očitovanje bolesti su potrebna značajna odstupanja)
- progresivni gubitak djelatne pričuve uzrokuje u kroničnim progresivnim bolestima (Laenecova ciroza, infiltriranje metastatskim tumorom) **kronično jetreno zatajenje**, koje se očituje kliničkim poremećajima METABOLIČKIH, EKSKRECIJSKIH, BIOTRANSFORMACIJSKIH, HEMODINAMIČKIH FUNKCIJE, TE POREMEĆAJIMA TJELESNIH TEKUĆINA I KOAGULACIJSKE HOMEOSTAZE – različit prag za kliničko očitovanje (različite djelatne pričuve pojedinog funkcijskog sustava)
 - a) **kronično jetreno zatajenje** – može se promatrati kao odnos dekompenzacijskih (gubitak parenhima, fibrozacija, povećanje otpora protoku krvi) i kompenzacijskih procesa (regeneracija hepatocita, indukcija enzima, stvaranje novih krvnih žila)
 - b) **akutno jetreno zatajenje** – pri masivnom gubitku parenhima (fulminantni hepatitis, masivna nekroza jetre pri sindromu micetizma pri otrovanju zelenom pupavkom, dekompenzirani uznapredovali stadij krvotočnog urušaja) dolazi do razvoja većine simptoma i znakova bolesti praktički istodobno što često završava fatalno (izostaju kompenzacijski procesi)
- uzroci jetrenih poremećaja:
 - a) metaboličke bolesti jetre – nastaju stečenim i nasljeđenim etiopatogenetski mehanizmima (jetrene porfirije, Wilsonova bolest, deficijencija α_1 -antitripsina, tirozinemija, Niemann-Pickova bolest tipa C)
 - b) tkivna disfunkcija – učinci toksičnih posrednika (virusi, bakterije, gljivice i paraziti, hepatotoksične tvari, autoimunosni procesi), promjena hemodinamike, mehanička trauma, neoplastičke bolesti, razvojne anomalije

204. POREMEĆAJI METABOLIČKIH FUNKCIJA JETRE

1. POREMEĆAJI METABOLIZMA UGLJIKOHIDRATA I MASTI:

- JETRA JE SREDIŠNJE MJESTO MEĐUPRETWORBE, PRIHVAĆANJA, SKLADIŠTENJA I OTPUŠTANJA TVARI U TVARNO-ENERGIJSKOJ IZMJENI ORGANIZMA

- a) POREMEĆAJ METABOLIZMA UGLJIKOHIDRATA:
 - a) nedovoljno uklanjanje glukoze iz krvi

- b) manjkava sinteza glukoze (bolesno izmjenjene jetrene stanice, nasljedni poremećaji nedostatka enzima (von Gierkova bolest)
- b) POREMEĆAJ METABOLIZMA MASNIIH KISELINA – nastaje masna promjena jetre (nakupljaju se trigliceridi u citoplazmi jetrenih stanica)
- a) povećana lipoliza (zbog hipoinzulinemije (u dijabetičara i osoba koje gladuju), povećane koncentracije glukokortikoida (liječenje, Cushingov sindrom), smanjene sinteze apoproteina (manjak bjelančevina u hrani (kwashiokor); otrovanje ugljikovim tetrakloridom, fosforom i etioninom; velike doze antibiotika koji koče sintezu bjelančevina)
- b) pretjerano uzimanje etanola
- c) POREMEĆAJ METABOLIZMA KOLESTEROLA

2. POREMEĆAJI METABOLIZMA BJELANČEVINA:

- posljedice:

- a) hipoalbuminemija – smanjenje intravaskularnog koloidno-osmotskog tlaka
- b) koagulopatija sa sklonošću krvarenju – smanjena sinteza čimbenika ovisnih (VII, IX, X) i neovisnih o vitaminu K (fibrinogen, faktor V, XI, XII, plazmogen)
- c) poremećaj metabolizma i homeostaze aminokiselina – smanjuju se koncentracije leucina, valina i izoleucina, a povećavaju tirozina, triptofana i metionina

3. POREMEĆAJI JETRENIH BIOTRANSFORMACIJSKIH MEHANIZAMA:

a) BIOTRANSFORMACIJA KSENOBIOTIKA:

- neke netoksične tvari biotransformacijom mogu postati hepatotoksične:

- pretvorbom u slobodne radikale (ugljkov tetraklorid, halogenizirani ugljikovodici, izoniazid)
 - pretvorbom u alkilirajuće agense (karcinogenici)
 - izazivajući kolestazu
 - posrednim mehanizmima izazivaju oštećenje jetre (tetraciklini)
- zbog smanjenja izlučivanja koji sudjeluju u reakcijama prvog i drugog stupnja u jetrenim se bolestima usporava inaktivacija i izlučivanje lijekova pa se oni mogu nagomilavati u organizmu i toksično djelovati

b) RAZGRADNJA HORMONA:

- neki prirodni i sintetički estrogeni i progestini mogu uzrokovati kolestazu (smanjuju lučenje žučnih soli te povećavaju propusnost stijenke žučnih vodova)

c) DETOKSIKACIJA AMONIJAKA U KARBAMID:

- u uznapredovalim jetrenim bolestima sinteza karbamida je znatno smanjena pa se amonijak nakuplja u krvi – djeluje toksično u mozgu

4. METABOLIZAM ETANOLA I OŠTEĆENJE JETRE:

- etanol ->acetaldehid -> octena kiselina (ti procesi ovisi o NAD, a taj ovisi o reoksidaciji NADH nastalog tijekom oksidacije etanola)

- poremećaji uzrokovani uzimanjem etanola:

- a) *zbog zakočenja glukoneogeneze pojavljuje se hipoglikemija u gladovanju (potiču stvaranje ketonskih tijela pa se javlja blaga ketoza)*
- b) *zbog kočenja oksidacije masnih kiselina i povećanja njihove sinteze nastaje masna promjena jetre i hiperlipidemija*
- c) *zbog kočenja ulaska laktata u jetreni metabolizam nastaje laktacidemija (laktat smanjuje izlučivanje urata bubregom pa nastaje sekundarna hiperuricemija)*
- d) *zbog povećanog iskorištenja kisika nastaje povećana osjetljivost jetre na hipoksiju*
- e) *kronično uzimanje etanola ubrzava metabolizam nekih lijekova (potiče nastanak citokroma P450 – neosjetljivost alkoholičara na lijekove)*
- f) *etanol koči metabolizam lijekova posredovan citokromom P450*
- g) *alkoholni (toksični) hepatitis (reverzibilan) – razaranje mitohondrijskih membrana, ometanje oksidacijske fosforilacije, smanjenje funkcije endoplazmatske mrežice, kočenje mikrotubularnog prijenosa bjelančevina iz hepatocita -> alkoholna jetrena ciroza (ireverzibilna)*

205. PATOGENEZA ŽUTICA

- HEPATOCELULARNI IKTERUS – nastaje zbog oštećenja hepatocita (virusni hepatitis) pri čemu su obično poremećene sve faze metabolizma bilirubina

- povišenje koncentracije bilirubina u plazmi = HIPERBILIRUBINEMIJA -> žutilo kože i vidljivih sluznica = ŽUTICA (IKTERUS)

1. HEMOLITIČKA ŽUTICA:

- hemolizom se povećava stvaranje bilirubina te fecesno i mokraćno izlučivanje urobilinogena -> pri jačoj hemolizi preopterećen je kapacitet jetre i pojavljuje se nekonjugirana hiperbilirubinemija (ne prolazi kroz glomerularnu membranu pa se ne nalazi u mokraći)

- uzroci:

a) hemolitička anemija, multiple transfuzije krvi, niz akutnih infekcija, hemoliza uzrokovana bakrom u Wilsonovoj bolesti, uzimanje lijekova koji izazivaju hemolizu

b) diseritropoeza – razaranje zrijućih eritroidnih stanica u koštanoj srži (perniciозна i sideropenična anemija, manjak željeza, eritropoetička porfirija, otrovanje olovom)

2. POREMEĆAJI PRIJENOSA I KONJUGACIJE BILIRUBINA:

- aktivno se prenosi iz krvi u hepatocite

- poremećaj konjugacije (nedostatak glukuronil-transferaze): fiziološka žutica novorođenčadi i neki nasljedni poremećaji

- Gilbertov sindrom – razmjerno česta i neopasna bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno (smanjen prijenos bilirubina u hepatocite, a u trećine bolesnika reducirana je i glukuronil-transferaza)

3. POREMEĆAJI LUČENJA BILIRUBINA:

- često je povezan s poremećajem lučenja žučnih soli (kolestazom) ali može biti i neovisan (Dubin-Johnsonov i Rotorov sindrom):

a) poremećaj u jetrenim stanicama ili intrahepatičnim žučnim vodovima

b) zastoj u otjecanju žuči kroz ekstrahepatične žučne vodove

206. POREMEĆAJI ENTEROHEPATIČKE CIRKULACIJE ŽUČNIH SOLI

1. POREMEĆAJI SINTEZE ŽUČNIH KISELINA:

2. PREKID ENTEROHEPATIČNOG KRUŽENJA ŽUČNIH SOLI (KOLESTAZA):

- prijelazak iz hepatocita u plazmu – talože se u različitim tkivima (u koži izazivaju svrbež), izazivaju malapsorpciju masti i vitamina topljivih u mastima

- uzroci:

a) CELIJAKIJA – smanjena je koncentracija kolecistokinina (sporo pražnjenje i nakupljanje žučnih soli u žučnom mjehuru)

b) vanjska bilijarna fistula, jejunoilealno premoštenje, vezanje žučnih kiselina u lumenu crijeva na različite materijale (fibrile iz hrane, neomicin, kolestiramin)

c) malapsorpcija -> vodena dijareja (aktivacija adenilil ciklaze), nastanak litogene žuči i razvitak sklonosti stvaranju kolesterolskih žučnih kamenaca (zbog smanjene koncentracije ukupnih žučnih kiselina)

3. KONTAMINACIJA ENTEROHEPATIČNOG KRUŽENJA:

- SINDROM SLIJEPE VIJUGE (zbog umnožavanja bakterija u tankom crijevu koje dekonjugiraju i dehidroksiliraju žučne soli) -> malapsorpcija masti

207. MEHANIZAM NASTANKA ŽUČNIH KAMENACA

- oko 10% europskog stanovništva (žene četiri puta češće)

A) KOLESTEROLSKI:

- 70-80%
- dijelimo ih na:
 - a) čiste
 - b) miješane (više od 70% kolesterola)
- topljivost kolesterola u žuči ovisi o relativnoj molarnoj koncentraciji kolesterola, žučnih kiselina i lecitina
- preduvjet za stvaranje je žuč prezasićena kolesterolom (litogena žuč):
 - a) povećanje lučenja kolesterola (pretilost)
 - b) smanjenje lučenja žučnih soli i lecitina (poremećaj u sintezi ili povećani gubitak)
- 1. KEMIJSKA FAZA (FAZA PREZASIĆENJA ŽUČI):
- 2. FIZIKALNA FAZA (NUKLEACIJA, taloženje i kristalizacija kolesterola u žuči)
- 3. FAZA RASTA KAMENCA (smanjena kontraktilnost žučnjaka ključna u rastu kamenca)
- 4. FAZA MEKROSKOPSKIH KAMENACA
- B) PIGMENTNI:
- zbog povišene koncentracije nekonjugiranog bilirubina (netopljiv) u žuči

208. POREMEĆAJI PROTOKA KRVI KROZ JETRU

1. PATOGENEZA PORTALNE HIPERTENZIJE:

- uzroci: ciroza jetre, shistosomijaza, sarkoidoza, konstriksijski perokarditis
- portalni tlak uvijek je povišen
- protok krvi kroz portalni sustav ovisi o:
 - a) razlici tlaka između portalne i hepatične vene
 - b) vaskularnom otporu
- povišen otpor ili blok u protoku portalne krvi može biti:
 - a) ekstrahepatični presinusoidni – opstrukcija u portalnoj veni ili njezinim ograncima (tromboza vene portae)
 - b) ekstrahepatični postsinusoidni – zastoj krvi u ograncima hepatičnih vena (Budd-Chiarijev sindrom (endoflebitis hepatičnih vena), konstriksijski perikarditis, insuficijencija desnog srca)
 - c) intrahepatični postsinusoidni (najčešće) – poremećaji građe jetrenog parenhima (ciroza jetre)
 - d) intrahepatični presinusoidni (nisu česti) – bolesti jetrenog parenhima (shistosomijaza, prirođena fibroza jetre, sarkoidoza)
- > otvaranje a-v fistula u području portalnog sustava pojačava portalni protok (povećava se portalni tlak)

2. PATOFIZIOLOŠKE POSLJEDICE PORTALNE HIPERTENZIJE:

1. STVARANJE KOLATERALNOG KRVOTOKA:

- a) hepatofugalne – zaobilaze jetru i dovode krv u sistemni krvotok:
 - vene želuca -> ezofagealni pleksus -> v. azygos i hemiazygos (varikoziteti jednjaka)
 - paraumbilične -> epigastrične (caput medusae)
 - gornje hemeroidne -> srednje i donje hemeroidne (hemeroidi)
 - b) hepatopetalne – zaobilaze okludiranu venu i dovode krv u jetru
2. KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA I KARDIJE
 - zbog kratkotrajnog snažnog povišenja portalnog tlaka rupturiraju vene
 3. ASCITES (u slučaju postsinusoidnog bloka)
 4. SPLENOMEGALIJA uz povećanje funkcije

209. POREMEĆAJI PROMETA SOLI I VODE PRI POREMEĆAJU FUNKCIJE JETRE

- najčešće se pojavljuje u cirozi jetre

a) kompenzirani stadij:

- povećan intrasinusoidalni tlak -> povećanje simpatikotonusa preko intrarenalnih mehanizama -> povećanje izvanstaničnog volumna

b) dekompenzirani stadij:

a) HEMODINAMIČKI ČIMBENICI (neposredno)

b) METABOLIČKI ČIMBENICI (posredno):

- smanjena sinteza albumina snizuje koloidno-osmotski tlak

- bilirubin dilatira periferne krvne žile

- u krvotok ulaze brojne tvari koje se inače razgrađuju u jetri (vip, ednotoksini, hormoni) -> periferna vazodilatacija i zadržavanje soli i vode

ASCITES:

- narušena ravnoteža hidrostatičkih i onkotskih tlakova na razini jetrenih sinusoida i splahničnih kapilara uzrokuje da više tekućine izlazi iz kapilara nego što se putem limfnog sustava može u njih vratiti

- onkotski i hidrostatički tlak u jetrenim sinusoidama vrlo su niski, pa se već zbog razmjerno malog povećanja intrasinusoidnog tlaka višestruko povećava stvaranje limfe u jetri – kada proizvodnja limfe nadvalda kapacitet povratka u krvotok limfa se počinje cijediti u trbušnu šupljinu (najprije jetrena bogata bjelančevinama, a zatim splahnična)

- uspostavljaju se brojne pozitivne povratne sprege (circuli vitosi) koje pogoršavaju poremećaj raspodjele tekućine (bubrežno zadržavanje vode i natrija, sekundarni aldosteronizam) -> povećavaju ascites

- sekundarni patogenetski učinci:

1. poremećaji disanja
2. kompresija trbušnih organa
3. sklonost razvoju peritonitisa

210. UTJECAJ POREMEĆAJA FUNKCIJE JETRE NA DRUGE ORGANE**1. POREMEĆAJI FUNKCIJE ŽIVČANOG SUSTAVA:**

-> HEPATIČNA (PORTALNA) ENCEFALOPATIJA:

- napetost, razdražljivost ili apatija, nekontrolirano ponašanje, duhovna smetenost, neuromuskularna neusklađenost, jako drhtanje ruku (tremor)

- dva glavna čimbenika su *oštećenje hepatocita i portalna hipertenzija*, kojim većina portalne krvi zaobilazi jetru pa otrovne tvari iz crijeva nepromijenjene dolaze u mozak:

1. AMONIJAK:

- krade supstrate iz Krebsovog ciklusa i smanjuje stvaranje energije u mozgu
- koči aktivnost neuronske Na-K ATP-aze i mijenja transmembranske gradijente iona nužne za normalnu neuronsku aktivnost

2. MERKAPTANI:

- koči aktivnost neuronske Na-K ATP-aze
- karakteristični slatkast zadržak iz usta

3. MASNE KISELINE:

- istiskuju triptofan iz veznog mjesta na albuminu pa dolatzi do povećanog stvaranja inhibicijskog neurotransmitera serotonina koji iz njega nastaje

4. AMINOKISELINE METIONIN, FENILALANIN I TIROZIN:

- stvaraju lažne neurotransmitere
- slabe sintezu normalnih stimulacijskih prijenosnika noradrenalina i dopamina

2. POREMEĆAJI FUNKCIJE BUBREGA:

-> HEPATORENALNI SINDROM:

- obilježje prerrenalnog zatajivanja bubrega

- vazokonstrikcija bubrežnih krvnih žila (zbog aktivacije kompenzatornih neurohormonalnih sustava koji nastoje povećati efektivni volumen plazme snižen zbog ciroze jetre)-> smanjenje protoka krvi kroz bubrege i glomerularne filtracije -> retencija soli i vode, azotemija, oligurija

3. PROMJENE U KRVI:

-> POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA:

- nedostatak čimbenika ovisnih o vitaminu K

- smanjena koncentracija fibrinogena

- trombocitopenija zbog povećane razgradnje trombocita u povećanoj slezeni

-> MIKROCITNA HIPOKROMNA ANEMIJA:

- zbog krvarenja iz probavnog sustava

-> MAKROCITNA ANEMIJA:

- zbog smanjenja unosa folne kiseline hranom u alkoholičara

-> APLASTIČNA ANEMIJA:

- zbog autoimunosti uzrokovane hepatitisom

4. POREMEĆAJI ENDOKRINOG SUSTAVA:

-> HIPOGONADIZAM U MUŠKARACA I ŽENA

-> NESTAJANJE SEKUNDARNIH MUŠKIH SPOLNIH OBILJEŽJA

-> GUBITAK LIBIDA

-> IMPOTENCIJA

-> ZNAKOVI FEMINIZACIJE U MUŠKARACA (ginekomastija i promjene krvnih žila (spider angiomi, teleangiektazije, eritem dlanova) – zbog povećane količine estrogena u plazmi koje su posljedica nemogućnosti inaktivacije u bolesnoj jetri

-> POREMEĆAJ METABOLIZMA INZULINA, GLUKAGONA I GLUKOZE – povećane koncentracije zbog nemogućnosti inaktivacije u jetri

5. POREMEĆAJI KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA:

-> POVEĆAN UDARNI VOLUMEN SRCA zbog povećanog volumena krvi i sniženog tlaka kisika u arterijskoj krvi