

ODABRANA POGLAVLJA IZ OSNOVA PATOFIZIOLOGIJE

– predavanja koja je održao prof. D. ĐIKIĆ

I. POREMEĆAJI U SNADBJEVANJU KISIKOM

UKUPNA VOLUMEN (utrošak) KISIKA (pO_2) u tijelu pri mirovanju cca 0.25 L/min

VOLUMNI UDIO KISIKA U KRVI KOJI DOSPJEVA DO POJEDINIH ORGANA (potrošnja)

- mozak 21 %

-Mišići 27 %

-srce 11 %

-Bubreg 7%

-Jetra i prob. Sust. 23 %

Tolerancija pojedinih tkiva na snadbjevanje kisikom:

NAJOSJETLJIVI: – mozak (siva tvar)/već nakon 20 sek. gubitak svijesti

– srce (dilatacija nakon 1. Minute, smrt nakon 4-15 minuta)

MANJE OSJETLJIVI: – jetra i bubrezi (strukturne promjene nakon par sati hipoksije)

HIPOKSIJA je stanje nedovoljnog snadbijevanja (oksidacije) tkiva kisikom

HIPOKSEMIJA je stanje premalog dotoka arterijske krvi arterijske (kisikom bogate) krvi u tkiva

ANOKSIJA je stanje potpunog izostanka snadbjevanaj krvi kisikom

ANOKSEMIJA je potpuni nedostatak kisika u (arterijskoj) krvi

ASFIKCIJA je stanje nedostatka kisika i viška CO_2 , /**HIPERKAPNIJA** je povećana konc. CO_2 /

Posebni oblici hipoksičnog sindroma:

-VISINSKA HIPOKSEMIJA (smanjen pO_2 u krvi)

-ASFIKCIJA UZROKOVANA UTAPLJANJEM

-1/5 utapljanja „suha pluća“, zbog grča grkljana i bronhospazma pluća

-4/5 utapljanja „voda u plućima“, razlike zbog HIPOTONIČNE (slatkovodno) i

HIPERTONIČNE (morska voda) sredine

HIPOKSIJA PREMA NAČINU NASTAJANJA MOŽE BITI:

- **HIPOKSEMIČNA H.** – Smanjen pO_2 u krvi (uzrok pluća)
- **ANEMIČNA H.** – niska koncentracija hemoglobina (Hb) ili željeza u krvi
- **HISTOTOKSIČNA H.** – zbog inhibicije (trovanja) enzima staničnog disanja (KCN, CO)
- **STAZNA (ZASTOJNA) H.** – zbog insuficijencije srca ili poremećaja cirkulacije ili ISHEMIJE

II. POREMEĆAJI U LOKALNOM KRVOTOKU

ISHEMIJA je malokrvnost uzrokovana nedovoljnim snadbjevanjem nekog organa arterijskom krvi. oslabljena *oskigenacija, dotok metabolita i odstranjivanje produkata metabolizma*

- **ISHEMIJA u organima :**

- SRČANA ISHEMIJA-infarkt miokarda

- MOZAK – *akutno* - MOŽDANI UDAR;

- kronično–**VASKULARNA DEMENCIJA**

- PROBAVNI SUSTAV:

- tanko crijevo **MEZENTERIJSKA ISHEMIJA,**

- debelo crijevo, **ISHEMIČNI KOLITIS**

- UDOVI-akutna ishemija udova

- KOŽA-CIJANOZA



- **UZROCI ISHEMIJE, nastaje zbog:**

- **TRAUME KRVNIH ŽILA ili ZAČEPLJENJA ARTERIJE** (ateroskleroza, tromb ateroskleroza kod otrovanja, refleksni spazam, kompresija krvnih žila isl.

- **EMBOLUS-** slobodne mase ili uklopina (plin) koja putuje krvnim žilama i može ih začepiti

primjerice: TROMBOEMBOLIZAM, uzrok *tromb (bijeli od trombocita, crveni od fibrinske mrežice, eritrocita i leukocita); mjehurići neotopljenog plina-brzo izranjanjane; stanice masti, paraziti, tumori.*

DRUGI UZROCI: HIPOGLIKEMIJA, HIPOTENZIJA, TAHIKARDIJA, SMRZAVANJE DIJELOVA TIJELA

- **ISHEMIJA uzrokuje:**

- 1) **INFARKT (nekrozu tkiva)**

- 2) **KRVARENJE (lokalno)**

- 3) **JACĀ KRVARENJE**

simptomi : Sniženje tjelesne temperature

Bljedilo, Hladan znoj

Povećan puls

Plitko disanje

Suha usta,

Gubitak svijesti zbog ishemije mozga

Infarctus myocardii - lokalna koagulacijska nekroza dijela miokarda, najčešće u lijevoj klijetki. Najčešće počinje subendokardijalno. Zatim prodire kroz stjenku i nakon 3-6 sati zauzima cijelu debljinu stjenke klijetke. Infarkt započinje na tom mjestu jer je taj dio stjenke i inače najslabije hranjen (difuzija). Ukoliko je prodro kroz cijelu stjenku govorimo o **TRANSMURALNOM INFARKTU (vidi tamponada).**

Ad1) SRČANI INFARKT Simptomi infarkta:

-Osjećaj jake boli, slično kao kod *ANGINAE PECTORIS*, bol nije lokalizirana, neodređena u prsištu.

-Bol širi u lijevu ruku (PRENESENA BOL) i lijevi dio tijela.

-Javlja se bljedilo u licu i bolesnik (za razliku od *ANGINAE PECTORIS* gdje bolesnik ostane „kao ukopan“) hoda i vrlo je nemiran jer misli da će kretanjem smanjiti bol.

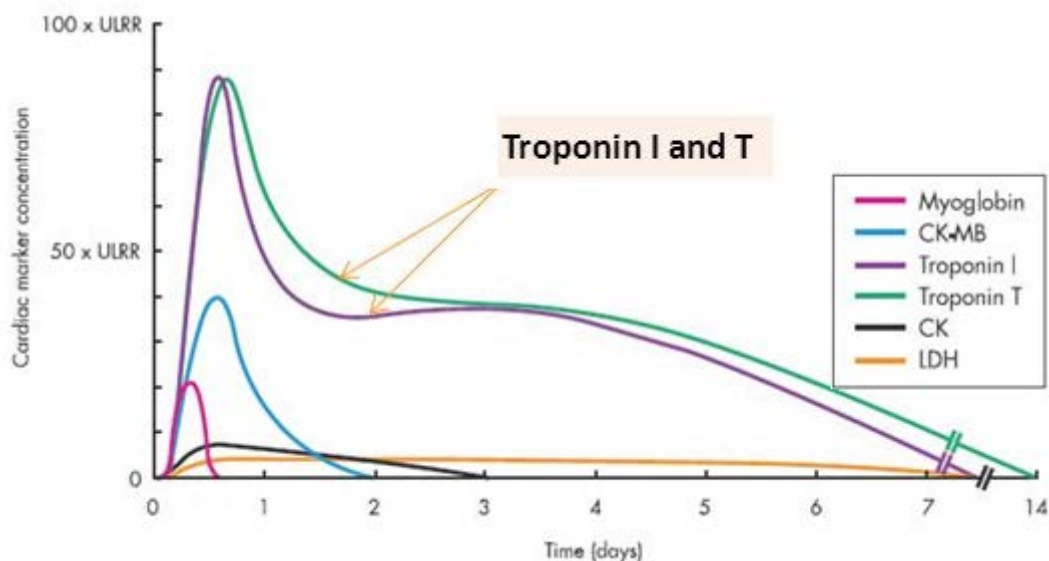
-Bolesnik pada u šok i ima vrlo slabo opipljiv puls.

-Nakon nekroze tkiva u serumu povisuje koncentracija *MARKERSKIH ENZIMA*: pr.

- **kreatin-kinaza- (CK)**, budući da je prisutan i u ostaloj muskulaturi, mozgu i plućima nije specifičan)
- **laktat dehidrogenaza (LDH)**, također nije specifičan).
- **serumski troponin** (detektibilan i 5-7 dana nakon infarkta) zbog destrukcija srčanih mišićnih vlakana. inače nije moguće registrirati u serumu, ali nakon infarkta količina troponina je razmjerna veličini raspadu tkiva.

troponin T (TnT)

troponin I (TnI)



Enzimski markeri u serumu (uobičajene pretrage u medicnsko-biokemijskom laboratoriju), donekle su specifični i mogu dati smjernice oštećenja stanica pojedinih organa.

Najčešće pretrage u serumu u medicnsko biokemijskom laboratoriju

Bilirubin – ukupni, konjugirani i nekonjugirani

Albumin

AST – aspartat aminotransferaza

ALT – alanin aminotransferaza

AF – alkalna fosfataza

Amilaza

C-reaktivni protein

Glukoza

Urea

Kreatinin

Laktat

LDH – laktat-dehidrogenaza

CK – kreatin-kinaza

CK-MB – kreatin-kinaza izoenzim-MB (srčani)

CHE – kolinesteraza

GGT-gama glutamil transferaza

Uz ishemije tkiva (osim infarkta srčanog mišića) vežu se patofiziološke promjene i pojmovi:

SINKOPA – privremeni i prolazni gubitak hodanja i svijesti zbog anoksije mozga (popratno: mučnina, slabost, blijedilo)

PREKARDIJALNA – zbog usporenog vraćanja venske krvi u srce

KARDIJALNA – zbog usporavanja frekvencije srca (manji minutni volumen)

POSTKARDIJALNA – zbog konstrikcije moždanih arterija

OSTALI RAZLOZI – neurogeni-strah, gađenje (igla, krv); pad razine glukoze-

hipoglikemija

EDEM – Poremećaj prometa tekućine kroz staničnu membranu, „izljev“ tekućine iz kapilara u međustanični intersticij i nakupljanje bez mogućnosti dostatnog povratka uzroci:

poremećaj omjera hidrostatski tlak (tjera tekućinu iz žila van) i

koloidno-osmotskog tlaka (navlači vodu u žile)

prema tipu organa srce, srčani edem; jetra, jetreni edem; bubrezi, bubrežni edem

Postoji:

1. **hemodinamski tip edema**, edem koji nastaje zbog povišenja kapilarnog tlaka na venskom kraju kapilare koje dovodi do nemogućnosti povratka tekućine u kapilaru. Obično nastaje zbog bilo kojeg zastoja venske krvi (noge), a i zbog srčane dekompenzacije (\uparrow tlak u *v.cavi*)
2. **onkodinamski tip edema**, edem koji nastaje zbog smanjenja količine proteina plazme. Nastaje ili zbog prevelikog gubljenja (nefrotski sindrom, opekline) ili zbog premalog stvaranja proteina plazme u jetri (hipoalbuminemija)
3. **limfodinamski tip edema**, edem koji nastaje zbog opstrukcije limfnih žila. Obično se javlja na okrajinama \rightarrow elefantijaza ruke (dojka!) i noge
4. **angiomuralni tip edema**, edem koji nastaje zbog povećanja fenestri (pora) na kapilarama. Povećanje dovodi do „curenja“ i proteina, pa to nije više transudat kao kod ostalih tipova nego eksudat (upala!).

ASCITES - Nakupljanje tekućine u tjelesne šupljine (hidroperitoneum, hidroperikard, hidrotoraks...).

III. POREMEĆAJI U KARDIOVASKULARNOM SUSTAVU:

A) srca; B) krvnih žila-hipertenzija, hipotenzija

A) POREMEĆAJI SRCA

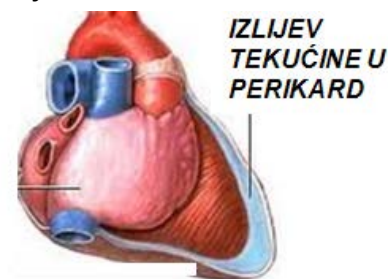
POREMEĆAJI PUNJENJA SRCA zbog:

- **BOLESTI PERIKARDA**
- **BOLESTI MIOKARDA**
- **FUNKCIJE SRČANIH ZALISTAKA**

➤ **BOLESTI PERIKARDA**

Konstriksijski perikarditis - PERIKARD kalcificiran („sadrženo srce“); smanjena dijastoličke faze srčanog ritma i zastoja krvi ispred srca i manjka iza; ; manja plućna hipertenzija; poremećaj se uspješno kompenzira TAHIKARDIJOM

Efuzijsko-konstriksijski uz perikarditis izljev TEKUĆINE u perikardijalnu šupljinu (efuzija) koja doprinosi stlačenju srca; najčešći su uzroci tuberkuloza, zračenja i li metastaze.



➤ **BOLESTI MIOKARDA**

restriksijska miokardiopatija, smanjena rastezljivost m.
infiltracijske bolesti m.,
hipertrofija m.

➤ **FUNKCIJE SRČANIH ZALISTAKA**)– SRČANI REFLUKS – povrat krvi

I. INSUFICIJENCIJE ZALISTAKA (VALVULARNA INSUFICIJENCIJA

mane zalistaka(nedostatnost, nemogućnost brtvljenja) :

1. Mitralna insuf.,- dolazi do istiskivanja krvi (u sistoli) umjesto u aortu, natrag u lijevi atrij; manjka krvi iza srca, tj. na periferiji, a do prestlačivanja lijevog atrija i cijelog „lanca“ ispred toga (pluća, desno srce); važan je pokazatelj i karakterističan ŠUM NAD APEKSOM SRCA.

2. Aortna insuf.,- dolazi do povrata krvi iz aorte u lijevi ventrikul u dijastoli; karakterističan je i pulsus altus et celer (kratki sistolički ton i tahikardija); POSLJEDICA JE vrlo jaku dilataciju srca (**cor bovinum, goveđe srce**) uslijed kompenzacije Inormalizaci tlaka; javlja se i šum SRCA NA BAZI .

II. STENOZE

-STENOZA ZALISTAKA – suženje prolasku krvi

-MITRALNA STENOZA – u lijevom srcu (atrij-ventrikul)--HIPERTROFIJA lj. atrija

-AORTALNA STENOZA–suženje protoka krvi kroz aortu; HIPERTROFIJA lj. ventrikula

-STENOZA PLUĆNE ARTERIJE - opterećeno desno srce

INSUFICIJENCIJA SRCA :

➤ LIJEVOG SRCA

- **SMANJEN MINUTNI VOLUMEN SRCA:**

Simptomi: smanjena PERFUZIJA TKIVA, CIJANOZA

- **EDEM PLUĆA:**

Simptomi: DISPNEJA- „glad za kisikom“(zaduha), APNEA, CIJANOZA, KAŠALJ (srčani tip)

- **HIPOKSIJA-CIJANOZA /MANJAK OKSIHEMOGLOBINA/**

➤ DESNOG SRCA: Simptomi:

- **HiPERVOLEMIJA („bubrezi čuvaju vodu“),**

RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON EDEMI, -

limfne žile ne odvode vodu zbog zastoja krvi u venama

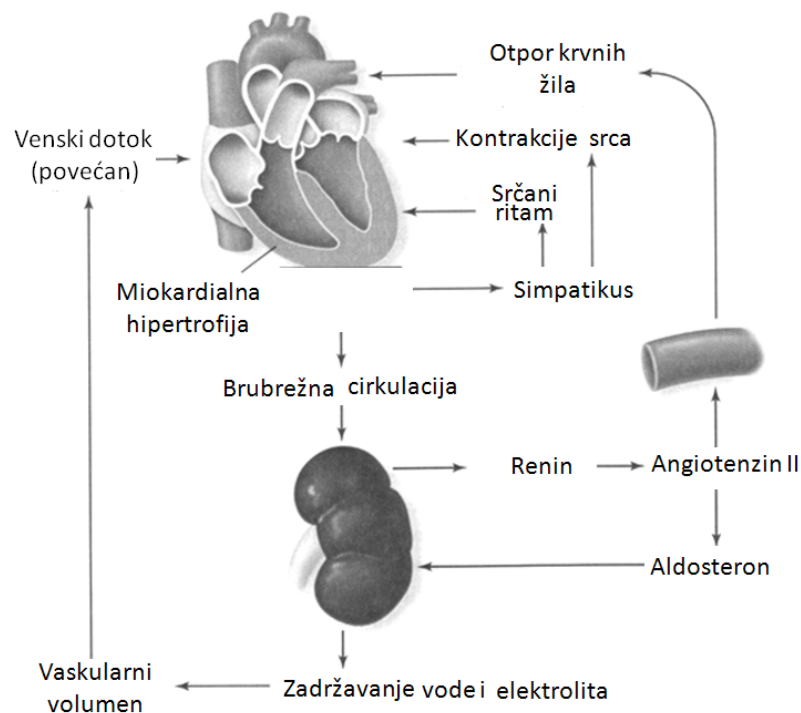
- **HIPERTENZIJA** venskog sustava

- **USPOREN PROTOK KRV IZ DESNOG SRCA** ka JETRI I Probavilu

- **HEPATOMEGALIJA** –povećana jetra

- **HIPERALDOSTERONIZAM**- jetra ne razgrađuje aldosteron i ADH

- **Zastoj (KONGESTIJA)** probavnog sustava---gubitak težine



KOMPENZACIJSKI MEHANIZMI INSUFICIJENCIJE SRCA:

➤ POREMEĆAJI SRČANOG RITMA

- **TAHIKARDIJA** je ubrzanje frekvencije srca
- **BRADIKARDIJA** je usporen rad srca (manje od 60 x /minuti)

➤ **DILATACIJA SRCA** je proširenje volumena šupljih prostora srca

- FIZIOLOŠKA – istiskivanje zaostale krvi (oko 50 ml)
- TONOGENA (aktivna u sportaša) – pojačana kontraktilnost

➤ **HIPERTROFIJA** je porast mase miokarda (lijevi ventrikul tl **DILATACIJA SRCA**, kod kroničnog opterećenja (sportaši))

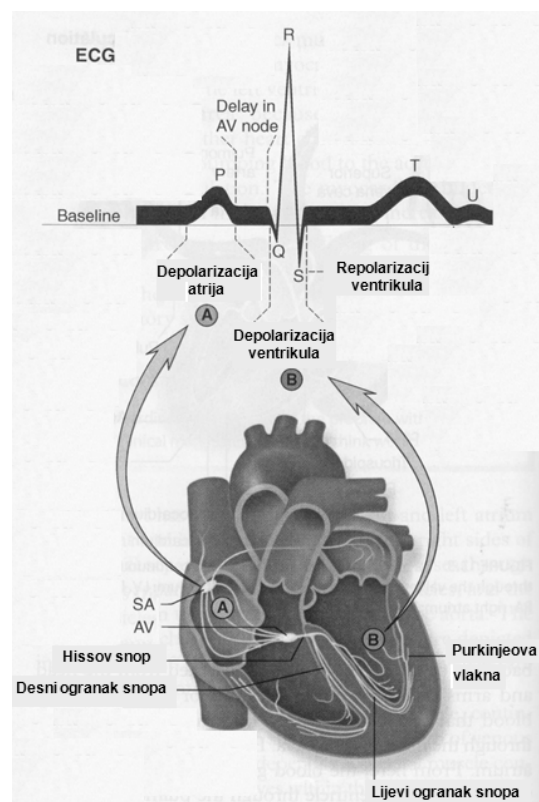
Poremećaji srčanog ritma mogu nastati na tri načina:

1. **promjenom brzine stizanja do praga nastanka akcijskog potencijala**
2. **promjenom potencijala mirovanja (startne pozicije)**
3. **promjenom potencijala praga (ciljne pozicije)**

SA čvor- 60 do 100 impulse, tj. akcijske potencijale/min = broj kontraktacija normalnog srca.

AV čvor može stvarati akcijske potencijale 40-60 puta u minuti, u normalnom srcu nikad ne dođe na red da potakne depolarizaciju.

Hissov snopić - 20-40 puta akcijskih poten./min tek ako zakažu i SA čvor i AV čvor



Nakon depolarizacije u svakom čvoru dolazi do repolarizacije i ponovnog približavanja potencijala *pragu akcijskog potencijala*

SA čvor taj prag prvi dostigne i potakne depolarizaciju AV čvora i hissovog snopa

Ako impulsi ne stignu iz SA čvora, onda će AV čvor sam stići do praga i on uzrokovati depolarizaciju (nešto kasnije, stoga manje okidanja u minuti). Ako izostanu impulsi SA i AV čvora, slijedi Hissov snopić za poticanje depolarizacije.

-Ubrzanje SA čvora-sinusna tahikardija

-Usporenjem Sa čvora dolazi do aktivacije AV čvora ili izbijanja ekstrasistola iz bilo kojeg dijela muskulature.

-AutNS (simpatikusom i parasimpatikus) djeluje samo samo na SA čvor, djelovanja vagusa dolazi do hiperpolarizacije SA čvora što uzrokuje sinusnu bradikardiju i može dovest do spomenutog aktiviranja drugih centara, „bijeg od vagusa“ ili „escape“ ekstrasistola.

-U slučajevima ishemije nekog dijela mišićne, metaboličke acidoze ili povećane konc. katekolamina dolazi do nemogućnosti repolarizacije.

B) POREMEĆAJI KRVNI ŽILA

Tlak u krvnim žilama

HIPERTENZIJA – visoi tlak

HIPOTENZIJA-niski tlak

HIPERTENZIJA:

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA – iznad vrijednosti 140/90 mmHg (19/12 kPa)

-ESENCIJALNA (PRIMARNA)

-SEKUNDRNA–uzrok druge bolesti:.(tumor kore nadbubrežne ž -povišeni mineralokortikoidi); suženje aorte; bubreg (renin –angiotenzin)

PLUĆNA HIPERTENZIJA – porast tlaka u plućnoj arteriji

-zbog povećanog dotoka krvi u plućni optok

-zbog suženja (SPAZMA)plućne rterije

-otpora u plućnim žilma (EMFIZEM, EMBOLIJA v. Patofiz pluća -)

-opterećenja desne klijetke

HIPOTENZIJA

- sistolički tlak manji od 100 -110 mmHg:

-ESENCIJALNA (PRIMARNA)

-SEKUNDRNA

–npr. proširene vene,

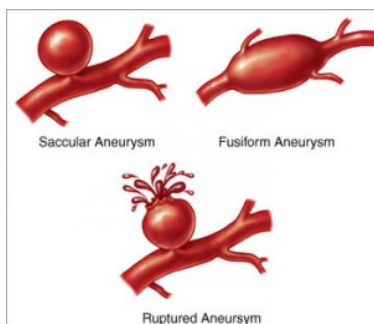
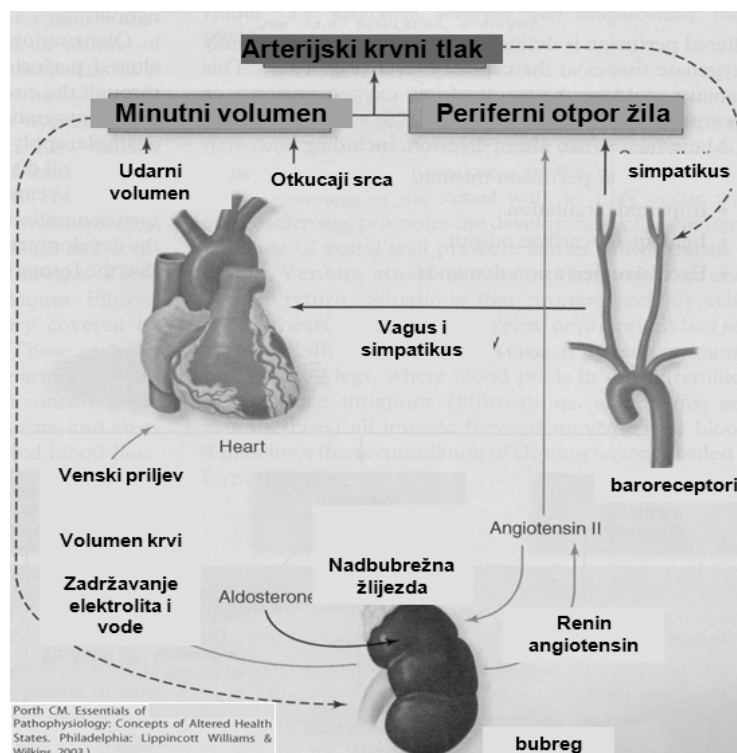
-znojenje,

-diuretčki lijekovi,

-HIPOVOLUNEMIJA, manji volumen tekućine (krvi)

-KRONIČNA ORTOSTATSKA

HIPOTENZIJA : pojava sinkope zbog promjene položaja tijela /slabost vazokonstriksijskog refleksa, niski



tonus u kapilarama, aktivacija simpatikusa.

Na slici (desno): mehanizmi regulacije tlaka u kapilarama

Aneurizme -nenormalna proširenja arterija uzrokovana slabljenjem arterijskog zida. Među česte uzroke spadaju hipertenzija, ateroskleroza, infekcije, trauma te stečene ili prirođene bolesti vezivnog tkiva. Aneurizme su obično asimptomatske, mogu uzrokovati bol i dovesti do ishemije, tromboembolizma, spontane disekcije i rupture žile (slika lijevo)

IV. PATOGENEZA RESPIRACIJSKE INSUFICIJENCIJE I BOLESTI PLUĆA

RESPIRACIJSKA INSUFICIJENCIJA je poremećaj funkcije pluća kada ona nisu u stanju održati normalne parcijalne tlakove kisika i CO₂ u krvi.

Uzrokuje hipoksemiju, ponekad popraćena hiperkapnijom

Parcijalni tlak u kisika u **arterijama** $p_{art.}(O_2)$ vrijednost od **6.7 kPa ili niže**

Popraćena hiperkapnijom arterijski parcijalni tlak CO₂, $p_{art.}(CO_2)$ iznosi **6,7 kPa ili više**

Resp. Insufic. Uzrokuju:

- **Restriksijski poremećaji**- smanjena respiratorna površina pluća, Smanjuju se vitalni kapacitet i ukupni plućni kapacitet
- **Opstruktivski poremećaji**- sužen promjer traheobronhalnog stabla i povećavaju otpor strujanju zraka kroz te prostore.
- **Poremećaji difuzije plinova u plućima**

-zbog zadebljanja alveolokapilarne membrane (ometa normalnu difuziju)

- zbog eksudat, druge stanice, kolagen, strana tvar između pulmocita i endotelne stanice

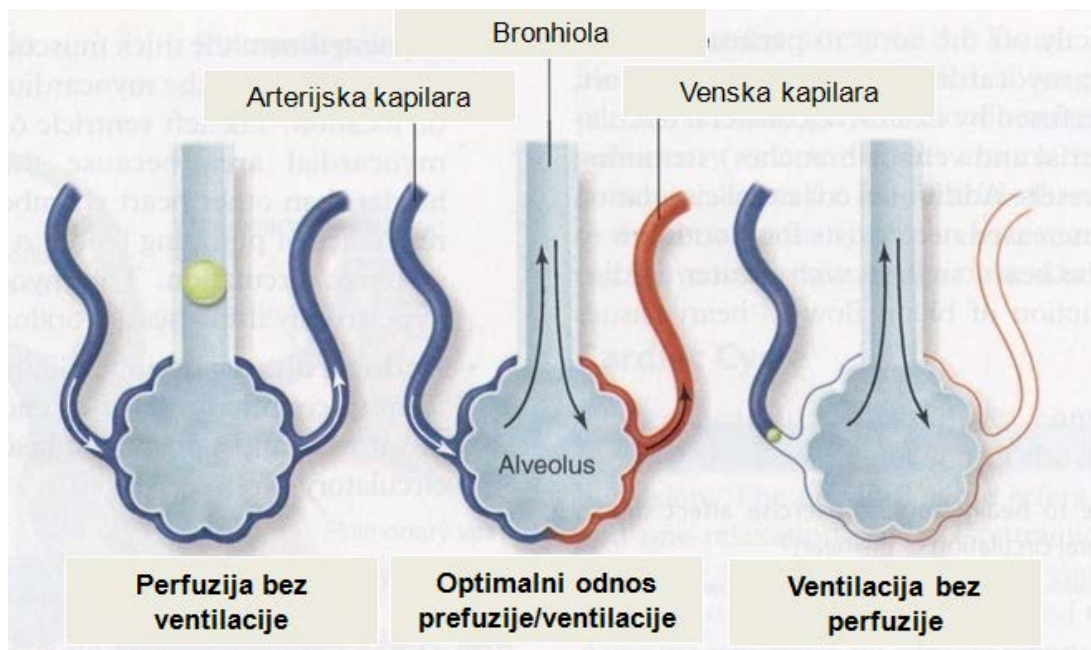
- **Poremećaji prometa tekućine i cirkulacije krvi u plućima**

Plućni edem - abnormalno nakupljanje vode u plućima (intersticij i alveole)

Plućna embolija- 5-10% naglih smrti, mala embolija, obično se ne prepoznaje i s malim je simptomima ili bez njih; srednja embolija, često se zamijeni s infarktom miokarda, i uzrokuje hemoragijski infarkt pluća; velika embolija, uzrokuje zastoj cirkulacije zbog nagle opstrukcije protoka krvi (velike aa.)

- **Plućna hipertenzija**

Resp insuficijencija nastaje ako je poremećen odnos ventilacije/perfuzije (norm. omjer=0.8)



Primjer za povećanje odnosa je plućna embolija, pa se ventilacija dodatno povećava, jer je dio pluća (infarkt) ostao bez perfuzije i postao mrtvi prostor. Smanjenje odnosa predstavlja beskorisnu perfuziju (atelektaza, opstruktivne bolesti) i uzrokuje kompenzatornu hiperventilaciju u zdravim djelovima pluća. Na RTG-u sevidi kao kompenzatorna hiperinflacija (prosvjetlj.).

POREMEĆAJI VENTILACIJE ALVEOLA

Poremećaje ventilacije alveola dijelimo na:

- **hiperventilaciju**
- **hipoventilaciju**

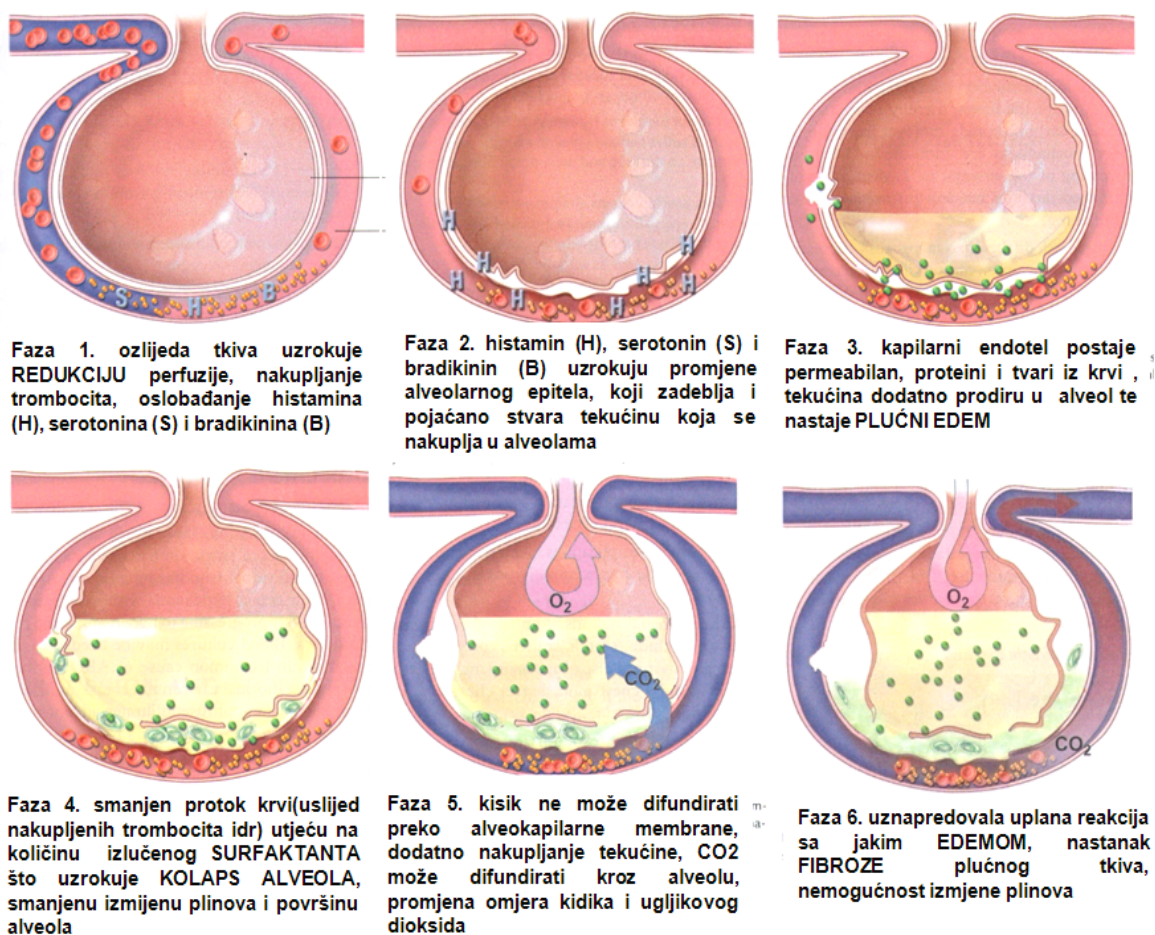
Hiperventilacija alveola

veća ventilacija alveola od potrebe za odstranjenjem nakupljanog CO_2 koja posljedično uzrokuje **RESPIRACIJSKU ALKALOZU**.

Hipoventilacija alveola

alveolarni prostori ne pune se sa dovoljno svježeg zraka, posljedica-poremećena oksigenacija krvi i odstranjivanje CO_2 u plućnim kapilarama nastaje **RESPIRACIJSKA ACIDOZA-zboghiperkapnije**. Hipoksemija dalje uzrokuje vazokonstrikciju u plućima i plućnu hipertenziju, zatajenje desnog srca, a zbog oštećenja oksigenacije koronarne krvi nastaje bilateralno oštećenje srca.

najčešći je uzrok relativne alveolarne hipoventilacije **KRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA (COPD, eng. = Chronic Obstructive Pulmonary Disease)**, jer dolazi do propadanja alveolarnih pregrada, smanjuje se perfuzija i povećava mrtvi prostor



EMFIZEM plućni- promjena u volumenu alveolarne vrećice uz istovremeni gubitak elastičnosti alveola. trajno razaranje plućnog parenhima što vodi do proširenja zračnih prostora distalno od terminalnih bronhiola. Gubitak elastičnih vlakana i alveolarnih pregrada te zrakasto povlačenje dišnih putova povećava sklonost bronha kolapsu. Posljedice su hiperinflacija pluća, ograničenje protoka zraka kroz dišne putove i zarobljavanje zraka.

PLUĆNA EMBOLIJA ili Plućni embolizam je okluzija jedne ili više grana plućne arterije trombima koji se stvaraju bilo gdje u tijelu, u pravilu u velikim venama donjih udova ili zdjelice. Faktori rizika su stanja koja otežavaju povratak venske krvi, dovode do oštećenje endotela krvne žile ili njegove disfunkcije, posebno u pacijenata sa hiperkoagulabilnim stanjem krvi. Najčešći simptomi su nagla pojava dispneje, pleuralna bol u prsima, kašalj, a u teškim slučajevima, sinkopa ili kardiorespiratorni zastoj.

FIBROZA PLUĆA - Zadebljanje prostora oko alveola (zračnih mjehurića) i stvaranje ožiljaka uzrokuje smanjenje količine kisika koji prolazi iz zračnih mjehurića u krvne žile.

ASTMA - Astma je difuzna upala dišnih putova izazvana različitim pokretačkim podražajima koji dovode do djelomično ili potpuno reverzibilne bronhoopstrukcije. Razvoj astme je

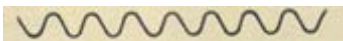
multifaktorijski a ovisi o međudjelovanju većeg broja osjetljivih gena i vanjskih faktora. U osjetljive gene se ubrajaju oni za T2-pomoćničke stanice (T_H2) i njihove citokine (IL-4, -5, -9 i -13) te nedavno otkriven gen *ADAM33*, koji može stimulirati glatke mišiće dišnih putova i proliferaciju fibroblasta ili regulirati proizvodnju citokina.

Apsces pluća - ograničena gnojna upala pluća s nekrozom i kolikvacijom plućnog tkiva. Često nastaje aspiracijom sekreta iz orofarinksa u bolesnika u besvjesnom stanju; nastaje nakon aspiracije sekreta iz usta u bolesnika sa gingivitisom ili lošom higijenom usne šupljine, koji su u besvjesnom stanju ili pijani, predozirani lijekovima, u anesteziji, pod sedativima ili opijatima. Simptomi kašalj, vrućica i mršavljenje. Liječi se obično klindamicinom ili kombinacijom β -laktam/inhibitor β -laktamaze

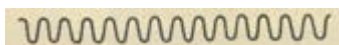
Plućna hipertenzija- povećan tlak u plućnoj cirkulaciji; mnogo sekundarnih uzroka. stanje kada je srednji tlak u plućnoj arteriji ≥ 25 mmHg u mirovanju ili ≥ 35 mmHg u naporu. Primarna plućna hipertenzija (PPH) – naziv ako je uzrok nepoznat, krvne žile u plućima postaju sužene, hipertrofične i fibrozirane. Nastaje opterećenja desne klijetke i popuštanje desnog srca. Simptomi: umor, dispneja u naporu, povremeno pritisak u prsima i sinkopa. Dijagnoza se postavlja mjerenjem tlaka u plućnoj arteriji. 2 puta češće pogađa žene nego muškarce. Liječi se vazodilatatorima a, u odabranim uznapredovalim slučajevima, vrši se transplantacija pluća. Prognoza je općenito loša, pogotovu ako se sekundarni uzroci ne pronađu. Bolest može biti obiteljska ili sporadična. Sporadični slučajevi su oko 10 puta češći. Najveći broj obiteljskih slučajeva ima mutacije gena za koštani morfogenetski proteinski receptor tip 2 (*BMPR2*), pripadnika receptora iz obitelji TGF- β . Oko 20% sporadičnih slučajeva također ima mutacije *BMPR2*. Većina ljudi sa PPH ima povišenu razinu angiopoietina-1. Čini se da angiopoietin-1 smanjuje broj (gasi) *BMPRIA*, sestrinski receptor za *BMPR2* a može stimulirati stvaranje serotonina (serotonin potječe iz trombocita i pulmonalni je vazokonstriktor koji utječe na rast i proliferaciju krvnih žila; op. prev.) i proliferaciju glatkog mišićnog sloja endotela. Mnoga stanja i lijekovi dovode do SEKUNDARNE PLUĆNE HIPERTENZIJE

DISANJE – RITAM UDISAJA :

- **EUPNEA** – očekivani uzorak disanja; stopa 10-20 udah/min. 500-800 ml zraka



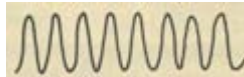
- **TAHIPNEJA** –brzo, plitko disanje; preko 24 udah/min. Zbog povećanja CO₂, simpatikusa, respiratorne insuficijencije, oštećenja resp. Centra u medulli oblongati



- **APNEA**- prestanak disanja do 10 sekundi



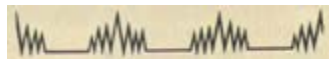
- **HIPERPNEA (KUSSMAULOVO DISANJE), HIPERVENTILACIJA**—povećanje u stopi i dubini disanja slični uzroci kao i kod tahipneje



- **BRADIPNEJA, HIPOVENTILACIJA** usporen ritam i dubina udisaja neadekvatna ventilacija, dijabetička koma, povećan intrakranijalni tlak



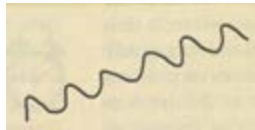
- **Cheyne-Stoksovo disanje** – ritam u kojem se izmjenjuje hiperpnea i usporavanje disanja sa dužim pauzama, uzroci oštećenja mozga, prestanak rada srca, uremia



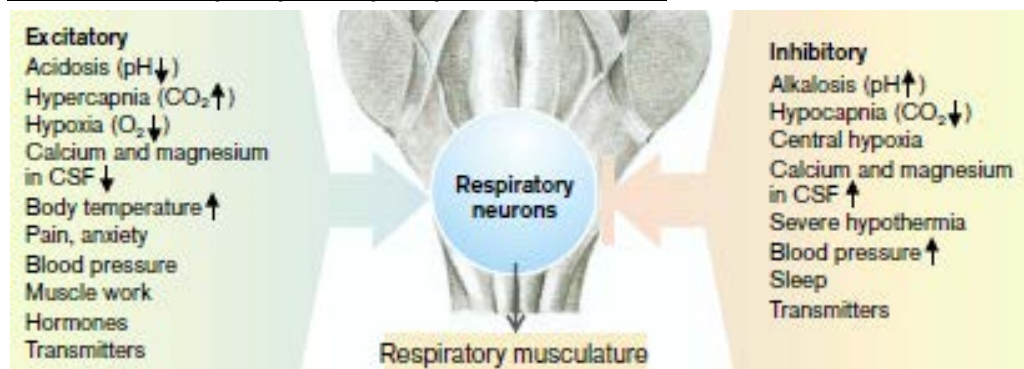
- **ATAKSIČNO DISANJE** – nepredvidiv, nepravilan ritam i izmjene udaha i izdaha



- **OBSTRUKTIVNO DISANJE** – produljena i nekompletni izdisaji da bi se savladao otpor izlaska zraka i izbjegao zarobljen zrak u plućima, asthma, bronhitis, kronična bstruktivna bolest pluća



Kontrola disanja u produljenoj leđnoj moždini



V. PATOFIZIOLOGIJA PROBAVE I METABOLIČKE BOLESTI

1. POREMAĆAJI GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA

POREMEĆAJI PERISTALTIKE (MOTORIKE)

- **GUTANJA/SISANJA**

- **usna faza (disfagija)**

- **ždrijelna faza i faza jednjaka**

- **AHALASIA** (prejaka kontrakcija mišića jednjaka)

- **SKLERODERMA** autoimuna bolest i atrofija mišića jednjaka, nedovoljna kontrakcija mišića

- posljedica → (REFLUKS želučanog sadržaja)

- **ŽELUCA**

- **pražnjenje** (pojačana neuralna aktivnost i gastrin)

- **povraćanje** (središte za povraćanje - produljena leđna moždina)

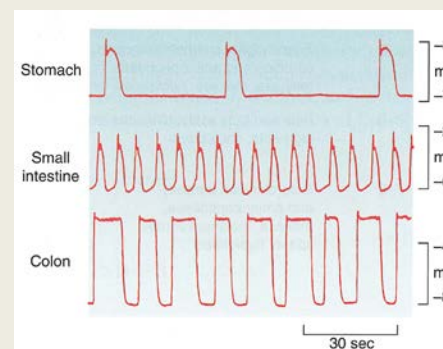
- **CRIJEVA**

- **hiperperistaltika (DIJAREJA)**

- **hipomotilitet (zatvor, KONSTIPACIJA)**

- **akutno začepljenje crijeva**

Električna aktivnost i broj kontrakcija različiti su u različitim dijelovima probavnika što izravno utječe na VRIJEME ZADRŽAVANJA hrane i bolusa u probavilu



2. POREMEĆAJI PROBAVE

- **IZLUČIVANJE SLINE** - parasimpatikus;

- **SALIVACIJA-PTIJALIZAM**, povećano stvaranje sline

- **APTIJALIZAM** (suhoća usta)

- **IZLUČIVANJE ŽELUČANOG SOKA i HCl-a**

- **ŽELUČANI ULKUS (vijed)**

3. POREMEĆAJI REAPSORPCIJE

- oštećenje sluznice epitela crijeva
- bakterijske infekcije
- gušteraća
- jetra i žuč

4.POREMEĆAJI METABOLIZMA

Hipermetabolizam

Hipometabolizam

Gladovanje,

Pothranjenost

- **I stupanj= blaga HIPOTROFIJA= MALNUTRICIJA**
 - *reducirano masno tkivo na trupu prsima i leđima, očuvano na udovima*
- **II stupanj = teška hipotrofija**
 - *reducirano masno tkivo na trupu i udovima*
- **III stupanj = ATROFIJA**
 - *masno tkivo je u potpunosti iščezlo s čitavog tijela*
 - *dijete zaostaje i u rastu*

KAHEKSIJA - stanje krajnje iscrpljenosti organizma (gotovo bez povratka u normalno metaboličko stanje). Posljedica tuberkuloze, raka, poremećaja u funkciji hipofize, gladovanja, starosti itd. Do kaheksije dolazi, s jedne strane, usljed stlano pojačanog raspadanja tkiva (NEKROZA ATROFIJA), i usljed smanjenog unošenja ili probave hrane.

Neadekvatna prehrana

- *kvantitativni uzroci*
 - *hipogalaktija*
 - *namjerno gladovanje- poremećaji u hranjenju*
- *kvalitativni uzroci - loš sastav hrane :*
 - *obrano kravlje mlijeko*
 - *brašnasta hrana*
 - *-MANJAK*
 - *PROTEINA...KVAŠIORKOR*
 - *manjak vitamina*

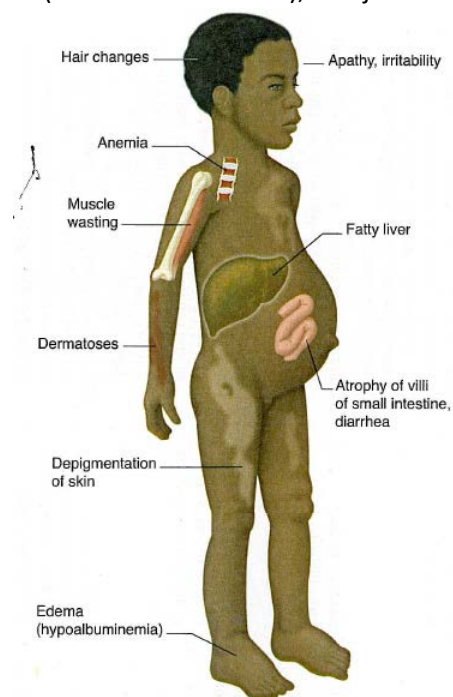


FIGURE 14.8 Manifestations of kwashiorkor. (Image modified from Rubin E, Farber JL. Pathology. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.)

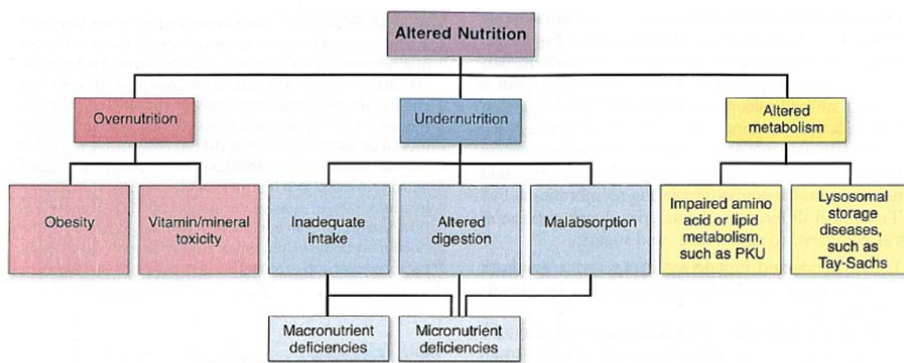


FIGURE 14.7 Concept map. Altered nutrition. PKU, phenylketonuria.

Adipoznost- Pretilost

METABOLIČKI

SINDROM - Metabolički sindrom je skupina metaboličkih poremećaja koji se očituju kao inzulinska rezistencija, nakupljanje masnog tkiva u području trbuha (abdominalna ili centralna pretilost), visoka razina kolesterola i povišen krvni tlak.

DISLIPIDEMIJA- povišenje razine triglicerida i LDL-kolesterola te sniženje razine HDL-kolesterola i uporno smatra da inzulinska rezistencija nije poseban metabolički poremećaj, pa zato ustraje na nazivu sindrom X i bori se protiv naziva metabolički sindrom, koji je uvriježen u Europi. Za sve spomenute tegobe karakteristična je rezistencija na inzulin, a poremećaji su učestaliji u starijoj životnoj dobi.

LDL kolesterol - Lipoproteini male gustoće (LDL) prenose kolesterol iz jetre krvlju do stanica.

Višak kolesterola kojega stanica ne koristi može se taložiti na stijenkama arterija koje nose krv do srca i mozga.

Na nastale naslage kolesterola mogu se taložiti i neke druge tvari te se stvara plak koji s vremenom može uzrokovati začepljenje krvni žila. Protok krvi do srca i mozga je reducirana, a kada plak naraste do te mjere da zablokira krvne žila, dolazi do srčanog ili moždanog udara.

Ovo je razlog zašto se LDL kolesterol naziva "loš" kolesterol. Visoka razina ovog tipa kolesterola povećava rizik od različitih kardiovaskularnih bolesti.

Dijabetes

Tip 1 - dijabetes ovisan o inzulinu

- kod dijabetesa tipa 1 dolazi do oštećenja β stanica gušterače koje proizvode inzulin, zbog čega dolazi do nemogućnosti unosa glukoze u stanicu
- autoimuna bolest koja se javlja u djetinjstvu ili mladosti, pa se naziva i juvenilni diabetes mellitus
- faktori rizika za tip 1 šećerne bolesti još nisu dovoljno definirani, ali kombinacija nasljeđa i utjecaja okoliša (virusne infekcije, stres) mogu potaknuti razvoj bolesti

- liječi se intravenoznim unosom inzulina u organizam

Tip 2 - dijabetes neovisan o inzulinu

- **tip 2 šećerne bolesti (adultni ili inzulin ovisni) najčešći je oblik dijabetesa s učestalošću od oko 90%**
- **gušterača nije sposobna stvarati dovoljnu količinu inzulina za potrebe organizma ili se proizvedeni inzulin ne koristi učinkovito**
- **kombinacija nasljedne sklonosti i okolišnih utjecaja (debljina, tjelesna neaktivnost, starija životna dob)**

Mehanizmi zatajenja β stanica

• **Glukotoksičnost**

- Koncentracija glukoze – glavna determinanta za regulaciju mase i funkcije β stanica
- Kratkotrajno povećanje razine glukoze unutar fizioloških granica inducira sekreciju inzulina i potencijalno dobroćudne signale
- U suprotnom, glukotoksičnost inducirana produljenom hiperglikemijom je uzrok disfunkcije i promjene mase
- Nevjerojatna sposobnost prilagodbe, no ne zauvijek! → niska frekvencija replikacije, smanjena masa zbog povećane apoptoze
- Kronično povećanje konc. glukoze → povećan metabolizam glukoze putem oksidativne fosforilacije → disfunkcija mitohondrija → produkcija ROS
- Ograničena zaštita β stanica zbog niske razine zaštitnih enzima

• **Lipotoksičnost**

- Povećanje cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina (FFA) – jedna od glavnih abnormalnosti u lipidnom profilu dijabetičara
- Zdrave osobe → stimulirajući učinak na sekreciju inzulina
- Genetska predispozicija za dijabetes → progresivno zatajenje
- Štetan učinak lipida uočen najčešće uz prisutnost visokih koncentracija glukoze

• **Glukolipotoksičnost**

- Toksično djelovanje FFA na tkiva postaje očito u kontekstu hiperglikemije
- Visoka koncentracija glukoze sprječava oksidaciju masti (detoksifikaciju) te potiče razgradnju FFA na toksične komplekse lipida koji pak induciraju disfunkciju β stanica i apoptozu
- Potvrđeno tretiranjem inhibitorom oksidacije masti koje je dovelo do smrti β stanica, dok je tretiranje stanica AMPK aktivatorom dovelo do povećane oksidacije FFA → zaštita β stanica
*AMPK – AMP activated protein kinase

• **ER stres**

- ER stres predložen za stanični/molekularni mehanizam koji povezuje pretilost i otpornost na inzulin
- Rezultat je povećane biosintetske potražnje koju induciraju visoke koncentracije FFA i glukoze, pretjerana razina nutrijenata i povećana potražnja sekrecije inzulina
- Učinci: odgođeno procesuiranje i izvoz novo sintetiziranih proteina, zasićeni trigliceridi

Bolesti koje prate kronični dijabetes

Akutne komplikacije:

Hipoglikemija –

Hiperglikemija

Kronične komplikacije

Makroangiopatija

Mikroangiopatije

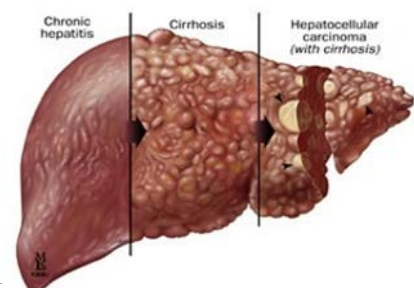
Mikroangiopatske promjene na mrežnici-dijabetička retinopatija, zbog oštećenja stjenke krvnih žila - **mikroaneurizme** - sitna vrećasta proširenja krvnih žila koja propuštaju tekućinu, te se stvaraju eksudati, ili prskaju i stvaraju sitna krvarenja. Ovaj period nazivamo **neproliferativna retinopatija**, kada još ne mora postojati oštećenje vida.

Daljnje pogoršanje -stvaranja novih krvnih žila koje su još osjetljivije i sklonije jačem krvarenju, i propuštanju tekućine, što dovodi do pogoršanja vida, a onda do krvarenja u staklastom tijelu oka i **odignuća (ablacije) mrežnice**, što dovodi do sljepoće. Edem žute pjege oka (makula lutea) dovodi do iskrivljenosti slike,zamagljenja slike, oslabljenog noćnog vida. Kod dijabetičara se mrena (katarakta) javlja puno češće i ranije nego kod nedijabetičara.

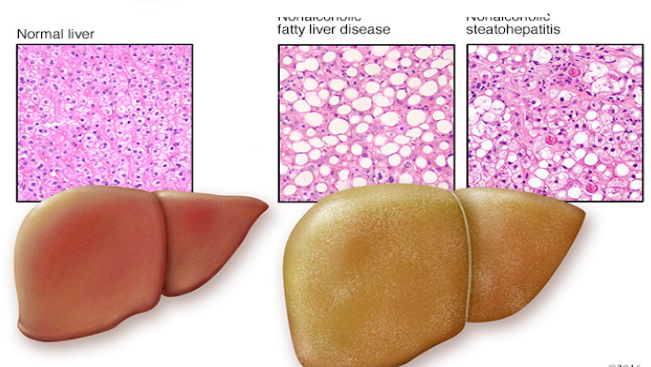
Mikroangiopatske promjene sitnih krvnih žila bubrega dovode do **dijabetičke nefropatije**. Prvi znak je pojava malih količina albumina u mokraći - **mikroalbuminurija**, bez drugih znakova bolesti bubrega, a kako bolest dalje napreduje, javlja se sve veća količina proteina u mokraći - **makroalbuminurija i proteinurija**, porasta tlaka, dolazi i do **zatajenja bubrežne funkcije**

BOLESTI JETRE I ŽUĆI

-Ciroza jetre :



-MIKRO I MAKROVEZIKULARNA STEATOZA-nakupljanje masti u obliku kapljica



-Hepatobilijarna opstrukcija

-Virusni hepatitis-virusna upala jetre;

uzročnici - virusi hepatitisa (A, B, C, D, E)

Neke genetski uzrokovane metaboličke bolesti:

- **Fenilketonurija-** *Genetski poremećaj- nefunkcionalan enzim za katalizu fenilalanina u tirozin; dolazi do nakupljanja fenilalanina koji prelazi u fenilketone, koji se mogu otkriti u urinu. Nakupljeni fenilalanin u stanicama onemogućava metabolizam drugih aminokiselina*
- **Galaktosemija** - *nedostatak enzima fosfogalaktoze uridil-transferaze (katalizira prelazak fosfat-galaktoze u fosfat-glukozu). Bitan za metabolizam ugljikohidrata u jetri. Ne može se probaviti galaktoza iz mlijeka LAKTOZA=galaktoza+glukoza), što je ranije dovodilo do smrti novorođenčadi.*
- **Hipolaktazija**- *NETOLERANCIJA NA LAKTOZU – drugi poremećaj, nedovoljno enzima laktaze*
- **Celijakija** *je nasljedna bolest uzrokovana osjetljivošću na glijadin, frakciju glutena, bjelančevine koji se nalazi u pšenici. Slične bjelančevine nalazimo u riži i ječmu. U genetski osjetljivih osoba, T-limfociti osjetljivi na gluten aktiviraju se u prisustvu bjelančevina proisteklih iz glutena. Upalni odgovor dovodi do vilozne atrofije sluznice tankog crijeva.*

Rjeđi (epidemiološki) poremećaji

- **Fabry-eva bolest** - *poremećaj koji rezultira stvaranjem određenog tipa masti u stanicama tijela, GLA gen alfa-galaktozidaza A → razgrađuje masne tvari koje se zovu globotriaosilceramidi (u lizosomima)*
- **Galaktosijalidoza-** *CTSA gen; protein katepsin A (u lizosomima); radi zajedno s 2 enzima: neuraminidazom 1 i beta-galaktozidazom da bi nastao proteinski kompleks (kida oligosaharide prikačene na proteine ili masti)*
- **Malapsorpcija glukoze-galaktoze** - *stanice koje okružuju crijevo ne mogu uzimati šećere glukozu i galaktozu (saharoza se kida na glukozu i fruktozu, a laktoza se kida na glukozu i galaktozu); laktoza, saharoza i drugi spojevi od šećernih molekula ne mogu se provariti; SLC5A1 gen-kotransporterski protein za*

natrij i glukozu SGLT1 (u probavnom traktu i manje u bubrezima) → za transport glukoze i galaktoze preko membrane

- **Pompeova bolest-** *GAA gen, enzim kisela alfa-glukozidaza (kisela malteza) → kida glikogen u jednostavni šećer glukozu (enzim je aktivan u lizosomima)*
- **Sialurija** *- enzim koji nastaje iz GNE gena kontroliran je pažljivo kako bi osigurao da stanice proizvode odgovarajuću količinu sijalične kiseline*
- **Wolmanova bolest** *- rijetki nasljedni poremećaj koji uključuje kidanje i korištenje masti i kolesterola u tijelu (metabolizam lipida), LIPA gen, enzim lizosomalna kisela lipaza (u lizosomima) → obrađuje lipide kao što su kolesterol i trigliceridi*
- **Newman Pickov sindrom-** *poremećaj nakupljanja intracelularnog kolesterola u stanicama tijela, rana smrt u djetinjstvu NPC gen*
- **Wilsonova bolest-** *nakupljanje bakra u stanicama, genetski poremećaj, mehanizam nakupljanja nerazjašnjeno u potpunosti*