

# Fiziologija za visoke zdravstvene studije

---

**Lukić, Anita**

**Authored book / Autorska knjiga**

*Publication status / Verzija rada:* **Published version / Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Publication year / Godina izdavanja:* **2015**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:144:962063>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Bjelovar University of Applied Sciences - Institutional Repository](#)

Anita Lukić

FIZIOLOGIJA ZA VISOKE ZDRAVSTVENE STUDIJE

Prvo izdanje

**Bjelovar, 2015.**

**Dr. sc. Anita Lukić, dr. med.**

Fiziologija za visoke zdravstvene studije

**Izdavač**

Visoka tehnička škola u Bjelovaru

**Za izdavača**

Prof. dr. sc. Ante Čikić

**Recenzenti**

Doc. dr. sc. Ivica Grgurević, dr. med.

Doc. dr. sc. Ivan Krešimir Lukić, dr. med.

**Lektura**

Ivana Jurković, prof.

**Tisak**

Croatiagraf d.o.o., Rovišće, [www.croatiagraf.hr](http://www.croatiagraf.hr)

**Naklada**

150 primjeraka

ISBN 978-953-7676-22-3

CIP zapis je dostupan u računalnome katalogu  
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod  
brojem 000903239.

©Niti jedan dio ove knjige ne smije se preslikavati ni umnožavati bez  
prethodne pismene suglasnosti autora.



## Predgovor

Ova je knjiga, namijenjena studentima visokih zdravstvenih studija, u početku bila osmišljena kao skripta iz fiziologije koja bi olakšala praćenje predavanja. Međutim, zbog nedostatka udžbenika iz fiziologije za visoke zdravstvene studije na hrvatskom jeziku, skripta je polako prerasla u udžbenik. Ovim sam udžbenikom nastojala obuhvatiti osnovna znanja i koncepte fiziologije čovjeka, iako mi je vrlo često bilo teško istaknuti potrebne činjenice bez zadiranja u sva znanja o složenim procesima u tijelu. Iz toga bi me razloga veselio svaki komentar i prijedlog u svrhu unaprjeđenja sadržaja udžbenika.

Zahvaljujem svima koji su mi pomogli na putu do objavljivanja ovog udžbenika. U prvom redu zahvaljujem dr. sc. Zrinki Puharić, voditeljici Stručnog studija sestrinstva Visoke tehničke škole u Bjelovaru, te mr. sc. Tatjani Badrov, prodekanici za nastavu, razvoj i unaprjeđenje Visoke tehničke škole u Bjelovaru, na ukazanom povjerenju. Zahvalna sam i gospodinu Ivici Grgureviću, docentu pri Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te gospodinu Ivanu Krešimiru Lukiću, docentu pri Katedri za istraživanja u biomedicini i zdravstvu, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, koji su mi svojim recenzijama ukazali na pogreške i propuste tijekom pisanja udžbenika. Gospođi Ivani Jurković, profesorici pri Visokoj tehničkoj školi u Bjelovaru, zahvalna sam jer se svojom lekturom potrudila da tekst bude razumljiv i u skladu s pravilima hrvatskoga standardnog jezika, a gospodinu Zoranu Vrhovskom, voditelju Stručnog studija mehatronike Visoke tehničke škole u Bjelovaru, zahvaljujem na pomoći pri izradi korica knjige. Gospodinu Svenu Kurbelu, profesoru pri Katedri za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, zahvaljujem na uzoru u pisanju i poticaju da se upustim u ovako veliki pothvat. Zahvaljujem i gospođi Mirjani Bučar, knjižničarki Visoke tehničke škole u Bjelovaru te gospođi Renati Horn, voditeljici računovodstva Visoke tehničke škole u Bjelovaru, na beskrajnom strpljenju i vodstvu kroz pravilnike, administraciju i cijeli postupak objavljivanja knjige.

Želim zahvaliti i svojoj obitelji koja me ohrabivala i poticala u pisanju te vratila na pravi put kada god bih se zaniжела čarobnim detaljima fiziologije. Osobito zahvaljujem svome ocu Franji na britkim komentarima koji su doprinijeli kakvoći ove knjige.

Varaždin, ožujak 2015.

Anita Lukić



## Sadržaj

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Stanica, homeostaza .....</b>                                 | <b>1</b>  |
| 1.1. Građa stanice .....                                            | 1         |
| 1.2. Nasljedna tvar i stanična dioba .....                          | 4         |
| 1.3. Sinteza bjelančevina .....                                     | 6         |
| 1.4. Homeostaza .....                                               | 8         |
| <b>2. Tjelesne tekućine, membranski i akcijski potencijal .....</b> | <b>11</b> |
| 2.1. Tjelesne tekućine .....                                        | 11        |
| 2.2. Prijenos tvari kroz membrane .....                             | 12        |
| 2.3. Prijenos signala preko membrane .....                          | 16        |
| 2.4. Membranski potencijal .....                                    | 16        |
| 2.5. Akcijski potencijal .....                                      | 17        |
| <b>3. Živčani sustav .....</b>                                      | <b>20</b> |
| 3.1. Živčana stanica .....                                          | 20        |
| 3.2. Širenje akcijskog potencijala živčanom stanicom .....          | 21        |
| 3.3. Komunikacija živčane stanice s okolinom .....                  | 22        |
| 3.4. Autonomni živčani sustav .....                                 | 24        |
| <b>4. Mišići .....</b>                                              | <b>30</b> |
| 4.1. Građa skeletnog mišića .....                                   | 31        |
| 4.2. Podraživanje skeletnog mišića .....                            | 32        |
| 4.3. Mehanizam kontrakcije skeletnog mišića .....                   | 33        |
| 4.4. Osobitosti kontrakcije cijelog mišića .....                    | 33        |
| 4.5. Srčani i glatki mišići .....                                   | 34        |
| <b>5. Krv .....</b>                                                 | <b>37</b> |
| 5.1. Eritrociti i krvne grupe .....                                 | 39        |
| 5.2. Leukociti i imunosni odgovor .....                             | 41        |
| 5.3. Trombociti i zaustavljanje krvarenja .....                     | 44        |
| <b>6. Srce .....</b>                                                | <b>48</b> |
| 6.1. Električne osobitosti srca .....                               | 48        |
| 6.2. Provođenje električnog impulsa kroz srce .....                 | 49        |
| 6.3. Elektrokardiogram .....                                        | 49        |
| 6.4. Kontrakcija miokarda .....                                     | 51        |
| 6.5. Srčani ciklus .....                                            | 51        |
| 6.6. Srčani minutni volumen .....                                   | 54        |
| <b>7. Krvne žile i krvotok .....</b>                                | <b>57</b> |
| 7.1. Krvne žile .....                                               | 57        |
| 7.2. Kontrola arterijskog tlaka .....                               | 58        |
| 7.3. Lokalna kontrola protoka krvi .....                            | 60        |
| 7.4. Venski sustav .....                                            | 62        |
| 7.5. Mikrocirkulacija .....                                         | 62        |
| 7.6. Krvni optoci .....                                             | 63        |
| <b>8. Dišni sustav .....</b>                                        | <b>66</b> |
| 8.1. Organizacija dišnog sustava .....                              | 66        |
| 8.2. Mehanika disanja .....                                         | 67        |
| 8.3. Difuzija plinova kroz alveolarno-kapilarnu membranu .....      | 69        |
| 8.4. Prijenos kisika i ugljik-dioksida krvlju .....                 | 70        |
| 8.5. Kontrola disanja .....                                         | 71        |

|                                                                         |            |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>9. Mokraćni sustav .....</b>                                         | <b>74</b>  |
| 9.1. Građa i funkcija bubrega .....                                     | 74         |
| 9.2. Protok krvi kroz bubrege .....                                     | 75         |
| 9.3. Glomerularna filtracija .....                                      | 76         |
| 9.4. Funkcija različitih kanalića nefrona .....                         | 77         |
| 9.5. Regulacija osmolarnosti plazme i volumena tjelesnih tekućina ..... | 80         |
| 9.6. Izlučivanje pojedinih tvari mokraćom .....                         | 82         |
| 9.7. Mokrenje .....                                                     | 93         |
| <b>10. Acidobazna ravnoteža .....</b>                                   | <b>85</b>  |
| 10.1. Puferi .....                                                      | 85         |
| 10.2. Regulacija acidobazne ravnoteže .....                             | 86         |
| 10.3. Poremećaji acidobazne ravnoteže .....                             | 87         |
| <b>11. Probavni sustav .....</b>                                        | <b>90</b>  |
| 11.1. Organizacija probavnog sustava .....                              | 90         |
| 11.2. Usta i gutanje .....                                              | 91         |
| 11.3. Želudac .....                                                     | 92         |
| 11.4. Tanko crijevo .....                                               | 93         |
| 11.5. Debelo crijevo .....                                              | 95         |
| 11.6. Kretanje u probavnoj cijevi .....                                 | 96         |
| 11.7. Jetra i gušterača .....                                           | 97         |
| <b>12. Žlijezde s unutrašnjim izlučivanjem .....</b>                    | <b>101</b> |
| 12.1. Hipotalamus i hipofiza .....                                      | 102        |
| 12.2. Štitnjača .....                                                   | 106        |
| 12.3. Gušterača .....                                                   | 107        |
| 12.4. Nadbubrežne žlijezde .....                                        | 108        |
| 12.5. Spolne žlijezde .....                                             | 109        |
| 12.6. Kontrola mijene kalcija i fosfata .....                           | 110        |
| 12.7. Kontrola rasta .....                                              | 111        |
| <b>13. Reprodukcijski sustav .....</b>                                  | <b>113</b> |
| 13.1. Hormonalna kontrola reprodukcije .....                            | 113        |
| 13.2. Diferencijacija spola, pubertet, spolna funkcija .....            | 115        |
| 13.3. Trudnoća .....                                                    | 117        |
| <b>14. Metabolizam i tjelesna temperatura .....</b>                     | <b>120</b> |
| 14.1. Metabolizam ugljikohidrata .....                                  | 121        |
| 14.2. Metabolizam masti .....                                           | 122        |
| 14.3. Metabolizam bjelanjčevina .....                                   | 123        |
| 14.4. Metabolizam vode .....                                            | 123        |
| 14.5. Tjelesna temperatura i termoregulacija .....                      | 125        |



# 1. STANICA, HOMEOSTAZA

## 1.1 Građa stanice

### 1.2. Nasljedna tvar i stanična dioba

### 1.3. Sinteza bjelančevina

### 1.4. Homeostaza

Temelj građe svih živih bića je jednostavna građevna jedinica, **stanica**. Stanica je, prema staničnoj teoriji, temeljna morfološka i funkcionalna jedinica u kojoj se odvijaju svi procesi potrebni za život. Ljudsko tijelo ima oko 100 bilijuna stanica ( $10^{14}$ ), međutim, one nisu nasumično razbacane po organizmu, nego istovrsne stanice čine **tkiva**. Dva ili više tkiva koja obavljaju jednu funkciju čine **organe**, a različiti organi mogu biti udruženi u obavljanju iste zadaće, primjerice srce i krvne žile, te tako čine pojedini **organski, fiziološki sustav**. Fiziološki sustavi međusobno su usklađeni i kontrolirani različitim homeostatskim mehanizmima, a znanost koja proučava normalno djelovanje organizma te nastoji razjasniti specifične značajke i mehanizme ljudskog tijela naziva se **fiziologija**.

## 1.1. Građa stanice

Stanicu možemo zamisliti kao sićušan vodeni balon koji je od svoje okoline odijeljen staničnom membranom, **plazmalemom**. Unutar stanice nalazi se **stanična tekućina (citosol)** s brojnim staničnim organelima. Susjedne stanice svojim se membranama naslanjaju jedna na drugu te su povezane posebnim spojevima.

### 1.1.1. Stanična membrana

Iako plazmalema u potpunosti obavija stanicu, stanica nije potpuno zatvoren sustav, nego, zahvaljujući polupropusnosti plazmaleme, kroz plazmalemu postoji stalna izmjena tvari između citosola i **izvanstanične (intersticijske) tekućine** te susjednih stanica.

Stanična membrana građena je od masti i bjelančevina. Najzastupljenije masti su **fosfolipidi**: njihova molekula ima polarni dio (tj. električki nabijen) i

nepolarni dio (električki neutralan). Polarni dio molekule topljiv je u vodi (hidrofilan), a nepolarni je dio slabo topljiv u vodi (hidrofoban). U vodenoj otopini molekule fosfolipida spontano oblikuju **lipidni dvosloj**: u vodi netopljivi nepolarni dijelovi molekule okreću se prema unutrašnjosti dvosloja jedan prema drugom, a u vodi topljivi polarni dijelovi molekula okreću se prema van.

U membranskom lipidnom dvosloju nalaze se i različite bjelančevine. Neke bjelančevine tvore kanale (pore) cijelom debljinom membrane kroz koje difundiraju molekule vode i tvari otopljene u vodi. Neki se kanali otvaraju samo kad prime podražaj, dok su drugi stalno otvoreni. Usto, ne propuštaju svi kanali sve molekule; kanali su specifični za pojedine molekule ili otopljene tvari. Nadalje, membranske bjelančevine mogu imati ulogu receptora koji prenose signale u stanicu, dok periferne bjelančevine vezane samo na unutrašnju ili vanjsku površinu membrane mogu imati regulacijsku ulogu.

### 1.1.2. Stanični organeli

U citosolu se nalaze stanične podjedinice, **stanični organeli**, primjerice **jezgra, glatka i zrnata endoplazmatska mrežica, Golgijev aparat, lizosomi, mitohondriji**, ali i stanični strukturni elementi (**citoskelet**) (Tablica 1.1.). Stanična tekućina nije samo voda, nego se radi o vodenoj otopini u kojoj se nalaze različiti ioni i bjelančevine. Citosol sa staničnim organelima naziva se **citoplazma**.

**Tablica 1.1. Dijelovi stanice i stanični organeli**

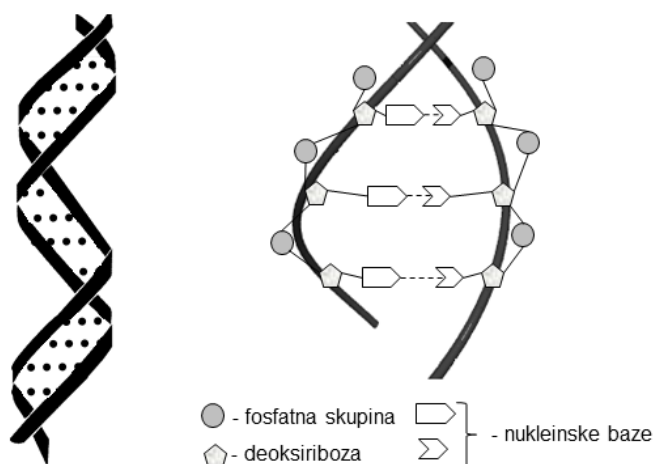
| Stanični organel          | Funkcija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Plazmalema                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- stanična ovojnica građena od dva lipidna sloja (lipidni dvosloj), polupropusna: mjesto prijenosa tvari</li> <li>- <b>bjelančevine</b> - tvore receptore i strukturne kanale kroz plazmalemu – pore – kroz koje difundiraju molekule vode i tvari otopljene u vodi</li> <li>- <b>ugljikohidrati</b> izvana pričvršćeni na plazmalemu tvore glikokaliks - labavi omotač oko membrane - pričvršćuje jednu stanicu uz drugu - djeluju kao receptor za hormone</li> </ul>                                                             |
| Citosol                   | - vodena otopina, sadrži ione i organske molekule                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Organeli s membranom      | - dijelovi stanice obavijeni membranom (lipidni dvosloj) koji imaju specifičnu funkciju                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Jezgra                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- obavijena je dvostrukom ovojnicom u kojoj postoje otvori, jezgrine pore</li> <li>- upravlja staničnom aktivnošću, sadrži nasljednu tvar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Endoplazmatska mrežica    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- mreža međusobno povezanih cjevastih i plosnatih vezikularnih struktura u citoplazmi</li> <li>- na vanjskim površinama nekih dijelova mrežice pričvršćeni su ribosomi = <b>zrnata</b> endoplazmatska mrežica – sinteza novih <b>bjelančevinskih</b> molekula</li> <li>- dijelovi bez ribosoma = <b>glatka</b> endoplazmatska mrežica - sinteza <b>lipidnih</b> tvari i mnogi drugi enzimski stanični procesi</li> </ul>                                                                                                           |
| Golgijev aparat           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- srodan je endoplazmatskoj mrežici; 4 ili više slojeva tankih plosnatih mjehurića smještenih blizu jezgre</li> <li>- sudjeluje u stvaranju sekrecijskih mjehurića i obradi bjelančevina i lipida</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Lizosomi                  | - vezikularne organele; stanični probavni sustav - nastaju otkidanjem od Golgijevog aparata i rasprše se po citoplazmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Mitohondriji              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- energetske centrale stanice</li> <li>- promjenjiv broj - varira u pojedinoj stanici od manje od 100 do više tisuća</li> <li>- umnožavaju se sami - prema potrebi za energijom</li> <li>- sadrže <b>mitohondrijsku DNA!</b> – nasljeđuje se od majke</li> <li>- energija oslobođena procesom oksidacije hranjivih tvari upotrebljava se za sintezu energijom bogatog spoja – <b>ATP (adenozin-trifosfat)</b> koji se prenosi iz mitohondrija i difundira kroz stanicu kako bi oslobodio energiju tamo gdje je potrebna</li> </ul> |
| Organeli bez membrane     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Cilije                    | - membranski izdanci koji sadrže mikrotubule                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Mikrovili                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- membranski izdanci koji sadrže mikrofilamente</li> <li>- povećana površina stanične membrane omogućava učinkovitiju apsorpciju</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Funkcionalne bjelančevine |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Slobodni ribosomi         | - sinteza staničnih bjelančevina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Citoskelet                | - omogućava održavanje oblika stanice i kretanje organela                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Centrosom                 | - organizator mikrotubula, regulator staničnog ciklusa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## 1.2. Nasljedna tvar i stanična dioba

### 1.2.1. Nasljedna tvar

Stanična jezgra kao najveći stanični organel upravlja zbivanjima u stanici te je obavijena lipidnom membranom. Jezgra u sebi nosi nasljednu tvar u obliku **dezoksiribonukleinske kiseline (DNA)**, prema engl. *deoxyribonucleic acid*).

Svaka *DNA* molekula sastoji se od dva lanca koji su međusobno isprepleteni u dvostruku uzvojnicu, a svaki od dva lanca sastoji se od nizova **nukleotida** (Slika 1.1.). Svaki nukleotid sastavljen je od tri međusobno povezane molekule: šećera **deoksiriboze**, fosfatne skupine i jedne od četiriju **nukleinskih baza**: **adenina**, **timina**, **gvanozina** ili **citozina**. Nukleotidi su u lanac povezani svojim fosfatnim skupinama (Slika 1.1.).



**Slika 1.1. Deoksiribonukleinska kiselina (DNA)**

Točno određeni niz nukleotida u molekuli *DNA* temeljem kojeg će se u budućnosti sintetizirati bjelančevina naziva se **gen**.

Geni imaju dvije osnovne funkcije: nadziru nasljeđivanje osobina od roditelja na djecu te nadziru staničnu funkciju putem nadzora sinteze tvari u stanicama.

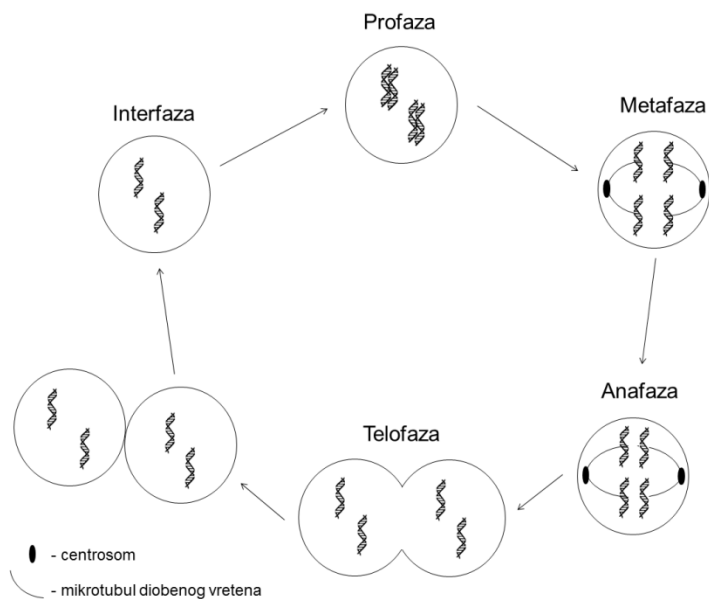
Zbog svoje dužine *DNA* je pomoću posebnih bjelančevina sabijena u **kromosome**. Neposredno pred diobu stanice jednostruki se kromosomi dodatno sabijaju i dupliciraju te se postojeći kromosom na sredini spoji s novonastalom dvostrukom molekulom *DNA* i tvori kromosom tipičnog oblika slova „X“. Sve ljudske stanice, **osim spolnih**, u svojoj jezgri imaju **46 kromosoma** (dakle, 23 para kromosoma) koji čine humani **genotip**. U svim stanicama (osim spolnih stanica) svaki kromosom postoji u dvije kopije: jednu dobivamo od oca, a drugu od majke. Dakle, od ukupno 46 kromosoma u stanici, 23 kromosoma smo naslijedili od majke, a 23 od oca. Takve se stanice sa po dvije kopije svakog kromosoma (po jedna od svakog roditelja) se nazivaju **diploidne stanice**. Za razliku od diploidnih stanica sa 46 kromosoma, spolne stanice imaju 23 kromosoma te se nazivaju **haploidnim stanicama**.

### 1.2.2. Stanična dioba

Stanični ciklus je pojam koji podrazumijeva niz procesa u životu nespolne (somatske) stanice, a može se podijeliti u dugačku interfazu i kratku fazu stanične diobe. U **interfazi** stanica obavlja svoju funkciju u tijelu te se priprema za diobu udvostručujući svoj genski materijal tako da se pred samu diobu svaki kromosom sastoji od dvije dvostruke molekule *DNA* (po jedan istovjetan kromosom za svaku buduću stanicu).

Nakon interfaze slijedi faza stanične diobe. Dioba somatskih stanica naziva se **mitoza**, a dioba spolnih stanica **mejoza**. Mitoza i mejoza se razlikuju.

**Mitoza** se odvija u četiri faze: profaza, metafaza, anafaza i telofaza (Slika 1.2.). **Profaza** je zapravo nastavak interfaze te se u njoj završava udvostručavanje genskog materijala, odnosno stvaranje kromosoma koji se sastoje od dvije molekule *DNA*. Usporedno se centrosomi pomiču na suprotne strane stanice te se pomoću mikrotubula spajaju s kromosomima tvoreći diobeno vreteno. U **metafazi** se kromosomi smještaju u sredinu stanice, da bi se u sljedećoj fazi, **anafazi**, istovjetni parovi kromosoma razdvojili i skraćivanjem niti diobenog vretena krenuli prema suprotnim stranama stanice. U završnoj fazi diobe, **telofazi**, kromosomi se nalaze na suprotnim polovima stanice, te se usporedno odvija dioba citoplazme prstenastim uvlačenjem stanične membrane. Na taj način svaka od novonastalih stanica kćeri sadrži polovinu citoplazme i polovinu organela iz početne stanice, ali i istovjetan genski materijal. Prisjetimo se, neposredno prije diobe, svaki od 46 kromosoma se umnožio kako bi svaka od stanica kćeri dobila po jedan istovjetni kromosom. Dakle, mitozom nastaju ponovo diploidne stanice.



**Slika 1.2. Mitoza stanice s 2 kromosoma**

**Mejoza** je stanična dioba u kojoj nastaju spolne stanice, **gamete**, a sastoji se od dvije susljedne stanične diobe, mejoze I i mejoze II. Mejoza započinje s jednom diploidnom stanicom (46 kromosoma), a u konačnici završava s četiri gamete koje sadrže po jedan set kromosoma (23 kromosoma). Stanice koje sadrže po jedan set kromosoma se nazivaju **haploidne stanice**. Mejoza mora završiti s haploidnim stanicama jer se prilikom oplodnje spajaju po jedna haploidna gameta od svakog roditelja (spermij i jajna stanica) kako bi nastala jedna dioploidna stanica, **zigota**.

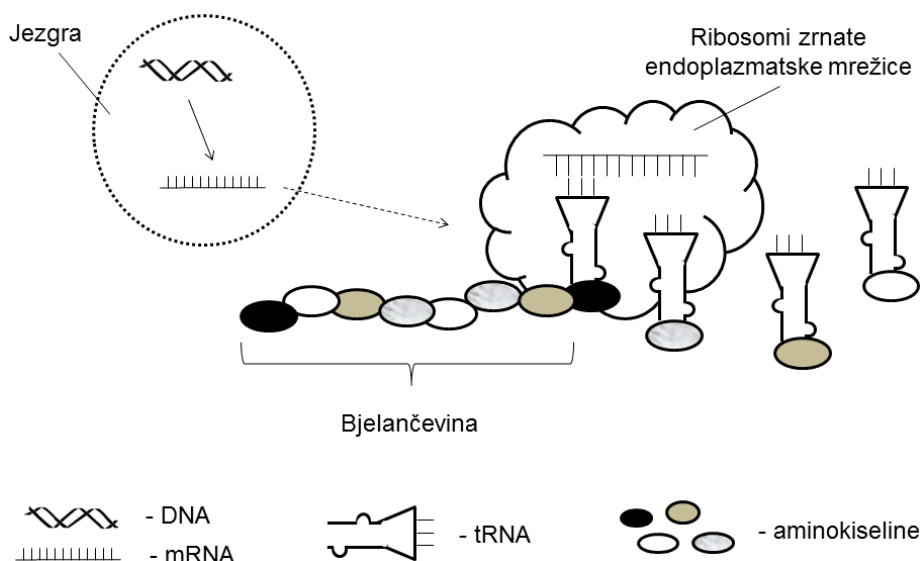
### 1.3. Sinteza bjelančevina

Sinteza bjelančevina je postupak „prevođenja“ genskog zapisa *DNA* u niz aminokiselina koji čini bjelančevinu, a sastoji se od dvije temeljne faze: **transkripcije** i **translacije**.

**Transkripcija**, odnosno prepisivanje, odvija se u jezgri. Enzim *RNA polimeraza II* „čita“ genski kod na raspletenoj molekuli *DNA* i stvara novu

molekulu, **glasničku ribonukleinsku kiselinu (*mRNA*)**, prema engl. *messenger ribonucleic acid*). Za razliku od *DNA*, *RNA* umjesto šećera deoksiriboze ima **ribozu**, a umjesto baze timin ima bazu **uracil**. Prepisivanje *DNA* u *mRNA* odvija se pomoću specifičnog sparivanja baza pa je *mRNA* „zrcalna slika“ *DNA*, odnosno komplementarna je s *DNA*. Niz od tri baze (triplet) koji nosi kod za jednu aminokiselinu se zove **kodon**. Po sintezi i obradi iz početnog oblika, *mRNA* izlazi iz jezgre u citoplazmu i veže se na ribosome zrnate endoplazmatske mrežice (Slika 1.3.). Dakle, *mRNA* prenosi gensku informaciju iz jezgre u citoplazmu. Kad *mRNA* dođe do ribosoma, potakne vezanje druge vrste *RNA* molekule, **transfer *RNA* (*tRNA*)** i tako započinje **translacija (prevođenje)**. Na jedan dio *tRNA* veže se aminokiselina (Slika 1.3.). Drugi dio *tRNA* specifičan je niz triju baza (triplet) koji kodira aminokiselinu koju *tRNA* veže (**antikodon**) i taj je dio komplementaran kodu na *mRNA* (kodonu) za tu aminokiselinu. Svojim antikodonom svaka *tRNA* (koja nosi svoju aminokiselinu) prepoznaje komplementarni kodon na *mRNA* i veže se na njega (Slika 1.3.). Na taj način postupno nastaju nizov aminokiselina, odnosno peptidi i bjelančevine. Bjelančevina potom ulazi u endoplazmatsku mrežicu gdje se uklanja signalni slijed i nastaje, primjerice, prohormon (proinzulin) koji se potom obrađuje u Golgijevom aparatu u funkcionalni hormon (inzulin).

Osim *mRNA* i *tRNA*, postoji i treća vrsta *RNA*, **ribosomska *RNA* (*rRNA*)**, koja, uz bjelančevine, izgrađuje ribosome.



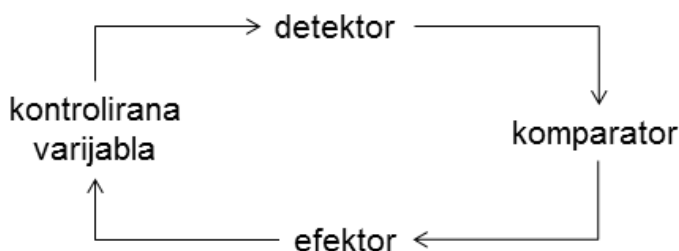
**Slika 1.3. Sinteza bjelančevina**

## 1.4. Homeostaza

Životni procesi u organizmu zahtijevaju visoku razinu usklađenosti rada svih organskih sustava, odnosno stanica te održavanje relativno stalnih uvjeta u tijelu. Sposobnost fizioloških sustava za održavanje relativno stalnih uvjeta naziva se **homeostaza**, a održavanje homeostaze temelji se na različitim **kontrolnim mehanizmima** koji djeluju na različitim razinama: na razini stanice, unutar organa te na razini cijelog tijela.

### 1.4.1. Negativna povratna sprega

Osnovni kontrolni mehanizam u tijelu je **negativna povratna sprega**. Ovim se mehanizmom neka varijabla stalno nadzire te se detektirane trenutne vrijednosti uspoređuju sa „zadanim“ vrijednostima tijela. Ako se trenutne vrijednosti razlikuju od zadanih, negativna povratna sprega aktivira mehanizme koje trenutnu vrijednost dovode što bliže zadanoj vrijednosti (Slika 1.4.). Primjerice, sustav za nadzor krvnog tlaka (kontrolirana varijabla) pomoću **detektora** (u ovom slučaju receptora za krvni tlak) očitava trenutnu vrijednost tlaka. Detektor (receptor) šalje aferentni signal u **komparator** (u središnjem živčanom sustavu) koji trenutnu vrijednost krvnog tlaka uspoređuje s poželjnom („zadanom“) vrijednosti („*set point*“). Ukoliko se vrijednosti značajno razlikuju, komparator šalje eferentne signale u **efektor**, odnosno efektorska tkiva (primjerice, mišićna ili žljezdana tkiva) kako bi se vrijednost krvnog tlaka „popravila“ i dovela do razine što sličnije zadanoj.



Slika 1.4. Mehanizam negativne povratne sprege

Dakle, mehanizam negativne sprege sastoji se od detektora, komparatora i efektor. Pojam „negativna“ sprega proizlazi iz činjenice da efektori vrijednosti kontrolirane varijable uvijek reguliraju u smjeru suprotnom od vrijednosti koja je detektirana. Dakle, ako su receptori detektirali povišen krvni tlak, efektorska tkiva primila su eferentni signal za snižavanje krvnog tlaka. Iako za svaku varijablu postoji zadana vrijednost („*set point*“) kojoj mehanizam negativne povratne sprege teži, u svim fiziološkim sustavima postoji određena tolerancija pa „*set point*“ svakog sustava zapravo nije jedna jedina vrijednost nego uzak raspon vrijednosti u kojem taj fiziološki sustav djeluje. Primjerice, normalna vrijednost glukoze u krvi nije samo 5,1 mmol/L, nego raspon od 4,0 do 5,9 mmol/L. Dakle, konačne vrijednosti varijable koju regulira negativna povratna sprega osciliraju unutar tog uskog raspona vrijednosti.

Mehanizam negativne povratne sprege ima još jedno važno obilježje, samodostatnost. Naime, negativna povratna sprega kontrolira samu sebe i ne treba dodatan izvanjski mehanizam kontrole. Primjerice, ako efektorski sustavi previše snize koncentraciju glukoze ili krvni tlak u krvi, detektor to primijeti te aktivira mehanizme koji djeluju u suprotnom smjeru te dolazi do povećanja koncentracije glukoze u krvi ili krvnog tlaka.

#### 1.4.2. Pozitivna povratna sprega

Nasuprot negativnoj povratnoj sprezi, neke sustave, odnosno događaje, kontrolira **mehanizam pozitivne povratne sprege**. Osnovna odlika ovog mehanizma naglo je i vrlo brzo pojačavanje početnog stanja pa je pozitivna povratna sprega uključena u regulaciju događaja koji se moraju dogoditi vrlo brzo, primjerice poroda, ovulacije ili akcijskog potencijala gdje ulazak iona natrija u stanice potiče otvaranje drugih natrijskih kanala te daljnju progresiju akcijskog potencijala.

Međutim, dok mehanizam negativne povratne sprege na neki način kontrolira sam sebe, mehanizam pozitivne povratne sprege znatno je nestabilniji te zapravo unosi neravnotežu u cijeli sustav, zbog čega ga češće nalazimo u razvoju nekih patoloških stanja. Zbog svoje nestabilnosti, mehanizam povratne sprege traži neki događaj ili drugi mehanizam koji će ga prekinuti, primjerice porod, ovulacija ili vremensko ograničenje otvorenosti natrijskih kanala.



## 2. TJELESNE TEKUĆINE, MEMBRANSKI I AKCIJSKI POTENCIJAL

### 2.1. Tjelesne tekućine

### 2.2. Prijenos tvari kroz membrane

### 2.3. Prijenos signala preko membrane

### 2.4. Membranski potencijal

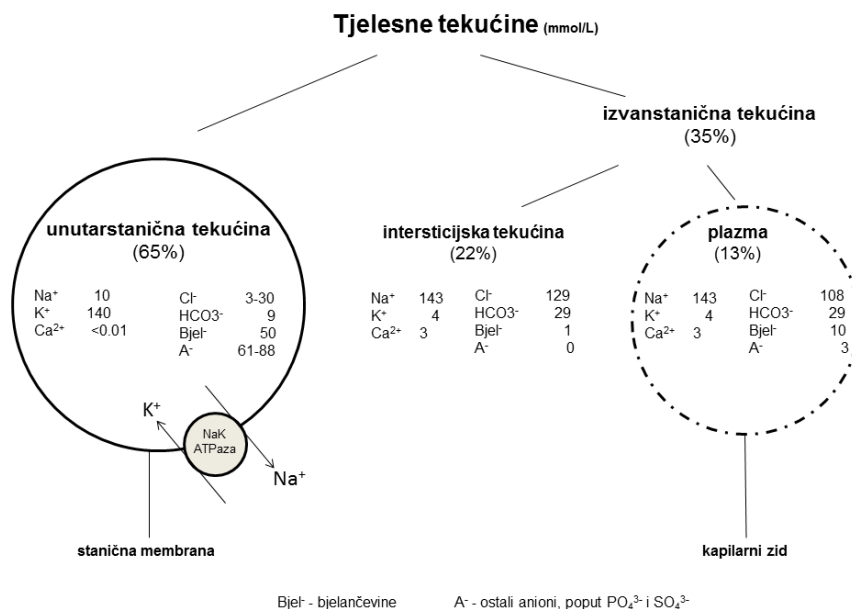
### 2.5. Akcijski potencijal

### 2.1. Tjelesne tekućine

Više od polovine mase ljudskog tijela čini voda (50-70 %) te se gotovo svi biološki procesi odvijaju u vodi (drugi medij su membranski lipidi), zbog čega se za ljude često kaže da su vodene otopine. Međutim, iako se voda nalazi u svim dijelovima tijela, sastav vodene otopine ovisi o tjelesnom odjeljku, odnosno radi li se o citosolu, intersticijskoj tekućini ili krvnoj plazmi.

Dva su osnovna tjelesna odjeljka vode: **unutarstanična tekućina** (citosol) i **izvanstanična tekućina**. Unutarstanična tekućina (65 % ukupne količine vode u tijelu) od izvanstanične je tekućine odijeljena staničnom membranom koja je propusna za vodu, ali nije slobodno propusna za ione, nego ioni kroz staničnu membranu prolaze kroz posebne ionske kanale. Dakle, sastav unutarstanične i izvanstanične tekućine dramatično se razlikuje, i to većinom zbog velike razlike u količini i vrsti kationa i aniona. Međutim, mora se naglasiti da svaki odjeljak zasebno ima podjednaku količinu aniona i kationa te je električki neutralan (Slika 2.1.).

Izvanstanična tekućina može se podijeliti na tekućinu koja se nalazi između stanica (**međustanična, intersticijska tekućina**, čini 65 % izvanstanične tekućine) i krvnu **plazmu** koja čini tekuću sastavnicu krvi (Slika 2.1.). Intersticijska tekućina i plazma odijeljene su kapilarnom stjenkom koja je, za razliku od stanične membrane, propusna i za vodu i za gotovo sve otopljene tvari, osim za plazmatske bjelančevine, tako da je sastav intersticijske tekućine i plazme vrlo sličan.



**Slika 2.1. Tjelesne tekućine i njihov sastav**

## 2.2. Prijenos tvari preko stanične membrane

Osim što odvaja stanicu o njezine okoline, stanična membrana ima još jedno važno svojstvo: ona je **selektivno polupropusna**, što znači da selektivno može propuštati tvari. Međutim, tvari se kroz membranu ne kreću slobodno i nasumično nego slijede određene zakonitosti i koriste se različitim mehanizmima, primjerice difuzijom, osmozom, pasivnim i aktivnim prijenosom ili vezikularnim prijenosom.

### 2.2.1. Difuzija

Difuzija je kretanje **tvari** (ne vode!) iz **područja veće koncentracije u područje manje koncentracije (koncentracijski gradijent)** sve dok se koncentracije molekula s obje strane membrane ne izjednače. Na ovaj način kroz membranu bez posebnih nosača ili kanala prolaze molekule topljive u mastima i male nepolarne molekule, uključujući kisik i ugljični dioksid. Međutim, neke molekule, primjerice glukoza, ne mogu samostalno

difundirati kroz membranu, nego im je potreban neki nosač. Vezivanjem glukoze na nosač na izvanstaničnoj strani membrane, nosaču se promijeni oblik (konformacija) te glukozu prebaci u stanicu. Ovaj se način difuzije naziva **olakšana difuzija**. Budući da se u oba oblika difuzije tvari prenose s područja veće u područje manje koncentracije, ne troši se energija u obliku energijom bogatog spoja adenozin trifosfata (ATP-a) zbog čega difuziju i olakšanu difuziju nazivamo **pasivni transporti**.

Osim razlike u koncentraciji, sila koja tvari može „vući“ kroz membranu je i **električki gradijent**: ova sila djeluje na električki nabijene čestice (ione). Tako će, osim koncentracijskog gradijenta, na katione (kojih ima više izvan stanice) djelovati i električki gradijent i privlačit će ih u unutrašnjost stanice koja je električki negativna, dok će se anioni kretati u suprotnom smjeru. Ioni ne prolaze izravno kroz lipidni dvosloj, nego kroz **ionske kanale** koje izgrađuju bjelančevine koje se protežu kroz cijelu debljinu membrane. Osnovno svojstvo ionskih kanala je njihova selektivnost. Dakle, ne propuštaju svi ionski kanali sve ione, nego postoje posebni kanali za pojedini ion (primjerice, natrijski, kalijski, kalcijski, kloridni kanali). Drugo ključno svojstvo ionskih kanala je **otvaranje na podražaj**, engl. **gating**. Naime, ionski kanali nisu stalno otvoreni za prolaz iona, nego se otvaraju na točno određeni podražaj. Tako se neki ionski kanali, poput natrijskih kanala u živčanim stanicama, otvaraju zbog promjene membranskog električkog potencijala (**voltažni kanali**), dok se drugi otvaraju vezivanjem neke molekule na njih (**liganda**), **receptorski**, odnosno **ligandom-kontrolirani kanali**, poput natrijskih kanala na mišićnoj stanici koji su povezani s receptorima za acetilkolin i otvaraju se nakon vezivanja acetilkolina na receptore.

### 2.2.2. Osmoza

Osmoza je pasivno (ne troši energiju) kretanje **vode** (ili nekog drugog otapala) kroz polupropusnu membranu iz područja manje koncentracije otopljenih tvari (dakle, rjeđe otopine koja ima relativno veći udio vode) u područje veće koncentracije otopljenih tvari (dakle, gušće otopine koja ima relativno manji udio vode). Ono što vodu vuče iz područja rjeđe u područje gušće otopine jest **osmotski gradijent** koji nastaje kao posljedica polupropusnosti membrane, odnosno njene nepropusnosti za velike molekule poput šećera i bjelančevina. Dakle, jedini način ujednačavanja gustoće dviju otopina s različite strane membrane je putovanje molekula vode.

Voda prolazi kroz polupropusnu membranu dok je ne zaustavi **osmotski tlak**, minimalan tlak otopine koji je potreban da se zaustavi ulazak vode. Osmotski tlak ovisi samo o **broju** otopljenih molekula i opisuje koliko jako neka

otopina „vuče“ vodu, što znači da se voda kreće iz otopine s nižim u otopinu s višim osmotskim tlakom. Što otopina ima više molekula (što je gušća), više vuče vodu i potreban je veći osmotski tlak za zaustavljanje dotoka vode. Broj molekula koje ne mogu proći kroz membranu, i čine osmotski tlak, izražava se kao **osmolarnost** (osmol/L, broj mola osmotski aktivne tvari u jednoj litri tekućine) ili **osmolalnost** (osmol/kg, broj mola osmotski aktivne tvari u jednom kilogramu tekućine).

Dvije otopine koje imaju jednaku osmolalnost nazivaju se **izotonične** otopine. U ljudskom tijelu (i medicini) sve se otopine uspoređuju s osmolalnosti krvi, odnosno plazme, čija osmolalnost iznosi **290 mosmol/kg**. Tekućine manjeg osmotskog tlaka su **hipotonične**, a većeg osmotskog tlaka **hipertonične**. Ako se stanica nađe u hipotoničnoj otopini, voda ulazi u stanicu i stanica bubri te se može rasprsnuti (Tablica 2.1.). Nasuprot tome, ako se stanica nađe u hipertoničnoj otopini, voda izlazi iz stanice te se stanica skuplja (Tablica 2.1.).

**Tablica 2.1. Promjene u stanici i intersticiju kod primjene otopina različite osmolalnosti u odnosu na krvnu plazmu**

| Vrsta otopine                                   |                                                                      |                                                                 |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Hipertonična                                    | Izotonična                                                           | Hipotonična                                                     |
| – povećanje volumena plazme                     | – povećanje volumena plazme                                          | – razrjeđivanje plazme                                          |
| – plazma postaje koncentrirana                  | – prelazak iona i vode u intersticij                                 | – smanjenje osmotskog tlaka                                     |
| – prelazak iona i vode iz krvi u intersticij    | – povećanje volumena intersticija                                    | – prelazak vode u intersticij                                   |
| – povećanje volumena intersticija               |                                                                      | – povećanje volumena intersticija                               |
| – intersticij postaje koncentriran              | – intersticiji je izotoničan                                         | – razrjeđivanje intersticija                                    |
| – osmotski potencijal navlači vodu              | – nema stvaranja osmotskog potencijala između intersticija i stanica | – stvaranje osmotskog potencijala između intersticija i stanica |
|                                                 |                                                                      | – voda ulazi u stanice                                          |
| – stanice gube vodu i skupljaju se              | – nema promjene intracelularne tekućine                              | – unutarstanična tekućina postaje razrijeđena                   |
| – unutarstanična tekućina postaje koncentrirana |                                                                      | – stanice navlače vodu i bubre                                  |

Tekućina koja je izotonična s plazmom naziva se **fiziološka tekućina** (primjerice, 0,9%-tna otopina NaCl ili 5%-tna otopina glukoze). Hipotonične otopine su primjerice 0,45%-tna otopina NaCl ili 2,5%-tna otopina glukoze, dok su hipertonične otopine 3,5%-tna otopina NaCl ili 10%-tna, odnosno 30%-tna otopina glukoze.

### 2.2.3. Aktivni transporti kroz membranu

Za razliku od pasivnog transporta poput difuzije i osmoze, kojima tvari kroz membranu prolaze iz područja veće u područje manje koncentracije bez utroška energije, prijenos tvari kroz membranu moguć je i u suprotnom smjeru, **iz područja manje u područje veće koncentracije**. Međutim, kako se tvari dodatno „naguravaju“ u već postojeću „gužvu“, za ovaj oblik prijenosa nasuprot koncentracijskom gradijentu nosači moraju utrošiti energiju u obliku energijom bogatog spoja adenzin trifosfata (ATPa), što se naziva **aktivni transport**. Postoje dva oblika aktivnog transporta, primarni i sekundarni aktivni transport.

U **primarnom aktivnom transportu** nosač koji prenosi tvari na sebe veže ATP i enzimatski ga hidrolizira u adenzin difosfat (ADP) oslobađajući fosfatnu skupinu pri čemu se oslobađa energija. Oslobodenu energiju nosač koristi kako bi tvar, primjerice ion, prebacio kroz membranu iz područja manje u područje veće koncentracije ili nasuprot električnom gradijentu. Nosač, enzim koji razlaže ATP u ADP i fosfat uz oslobađanje energije, naziva se ATPaza, a najpoznatija ATPaza je **Na/K ATPaza**, odnosno **Na/K crpka** koja izbacuje tri iona Na iz stanice uz istodoban prijenos dva iona K u stanicu.

U **sekundarnom aktivnom transportu istodobno** se događa prijenos jedne tvari niz koncentracijski gradijent, a druge nasuprot koncentracijskom gradijentu, bez izravnog iskorištavanja ATPa. Naime, prijenos tvari niz koncentracijski gradijent oslobađa energiju koja omogućuje prijenos tvari nasuprot koncentracijskom gradijentu. Primjerice, u ovakvom **kontransportu** nosač koristi energiju oslobodenu difuzijom natrija u stanice crijeva niz koncentracijski gradijent kako bi glukozu ili aminokiseline iz lumena crijeva ubacio u stanice čak i kada je koncentracija glukoze, odnosno aminokiselina u stanicama crijeva već visoka. Međutim, mora se imati na umu da iako sekundarni aktivni transport ne troši ATP izravno, ATP se troši posredno za kasnije izbacivanje natrija iz stanica crijeva nasuprot koncentracijskom gradijentu.

#### 2.2.4. Vezikularni prijenos tvari kroz membranu

Velike se molekule kroz staničnu membranu prenose u mjehurićima nastalima odvajanjem dijelova membrane, **vezikulama**: stanična membrana obavije česticu, udubljuje se i stvara mjehurić koji se odvaja od membrane. Na ovaj se način tvar može unijeti u stanicu (**endocitoza**) ili izbaciti iz stanice (**egzocitoza**).

#### 2.3. Prijenos signala preko stanične membrane

Stanice ljudskog tijela međusobno komuniciraju pomoću različitih tvari, poput hormona, neurotransmitora ili citokina, i to tako da ih jedna stanica izluči te se oni vežu na **receptor** druge stanice (tvar koja se veže na receptor naziva se **ligand**). Receptor se može nalaziti na površini stanične membrane ili unutar stanice.

Ako se receptor nalazi na površini stanične membrane, on signal mora prenijeti dalje. Signal se s receptora može prenijeti na bjelančevinu koja je u neposrednoj blizini receptora i s kojom je receptor izravno povezan, primjerice ionski kanal, kao što je to slučaj s receptorima za acetilkolin koji su povezani s natrijskim kanalima. Nadalje, vezanje liganda na receptor može potaknuti enzimatsku aktivnost i stvaranje unutarstaničnog **drugog glasnika**, primjerice cikličkog adenozin monofosfata ili gvanozin monofosfata (**cAMP**, **cGMP**) koji se dalje vežu na unutarstanične bjelančevine i kontroliraju unutarstanične procese.

Ako se receptor nalazi unutar stanice, njegov ligand prolazi kroz staničnu membranu te vezivanjem na receptor aktivira mehanizme koji su obično povezani sa sintezom bjelančevina ili izražajem gena, poput hormona štitnjače, vitamina D ili spolnih hormona.

#### 2.4. Membranski potencijal

**Membranski potencijal** je razlika u električnom potencijalu između unutrašnjosti stanice i njezine okoline. Naime, na membranama svih stanica može se izmjeriti razlika u potencijalu između unutrašnje i vanjske strane membrane, no kod nekih stanica on iznosi oko -10 mV (**ne-ekscitabilne stanice**), dok kod drugih iznosi između -60 i -90 mV (**ekscitabilne stanice**).

poput živčanih ili mišićnih stanica koje su sposobne proizvesti smisleni električni signal).

Membranski potencijal nastaje zbog razlike u koncentraciji iona, prvenstveno kalija i natrija, s različitih strana stanične membrane. Kalij se nalazi poglavito unutar stanice, dok se natrij nalazi izvan stanice, a ovu distribuciju iona održava Na/K crpka. Međutim, postoje transmembranski kalijски kanali kroz koje kalij stalno „curi“ niz koncentracijski gradijent iz stanice u intersticij te natrijski kanali kroz koje natrij stalno „curi“ niz koncentracijski gradijent iz intersticija u stanicu. Kako je kalijских kanala kroz koje kalij curi iz stanice mnogo više nego natrijskih kojima natrij ulazi u stanicu, u stanici nastaje „manjak“ kationa te unutrašnjost stanice postaje negativnija u odnosu na intersticij te se može izmjeriti razlika u naponu preko membrane. (Mora se istaknuti da je ova polarizacija stanične membrane ograničena samo na uzak pojas uz membranu, a da je stanica u cjelini elektronegativna.)

## 2.5. Akcijski potencijal

Osim membranskog potencijala, neke stanice, poput mišićnih i živčanih, mogu razviti i **akcijski potencijal** koji predstavlja smisleni električni signal.

Naime, vezivanje liganda, poput acetilkolina iz živčanih završetaka na mišićnim stanicama, uzrokuje otvaranje ligandom kontroliranih natrijskih kanala, što povećava propusnost membrane za natrij te membranski potencijal postaje manje negativan, odnosno pozitivniji. Nadalje, novonastali pozitivniji membranski potencijal potiče otvaranje voltažnih natrijskih kanala. Kada membranski potencijal dosegne -50 do -45 mV, dolazi do otvaranja brojnih brzih natrijskih voltažnih kanala što dovodi do daljnjeg povećanja propusnosti membrane za natrij te naglog ulaska velike količine natrija u stanicu. Zbog brzog nadiranja natrija u stanicu, unutrašnjost stanice postaje izrazito pozitivna (30 do 65mV, ovisno o stanici) što se naziva **depolarizacija**. Pozitivan membranski potencijal širi se cijelom dužinom membrane. Na vrhuncu depolarizacije dolazi do inaktivacije natrijskih kanala te se propusnost membrane za natrij izrazito smanjuje. Istodobno dolazi do otvaranja sporih kalijских voltažnih kanala, povećanja propusnosti membrane za kalij te kalij izlazi iz stanice. Izlaskom kalija iz stanice, unutrašnjost stanice postaje manje pozitivna te membranski potencijal ponovo postaje negativan, što se naziva **repolarizacija**. Tijekom prve milisekunde repolarizacije membranski potencijal je negativniji nego u mirovanju, što se naziva **hiperpolarizacija membrane**. Tijekom razdoblja hiperpolarizacije natrijski su kanali potpuno neaktivni i nikakav ih podražaj ne može otvoriti (razdoblje **apsolutne refrakternosti** natrijskih voltažnih kanala). Apsolutna

refrakternost natrijskih kanala onemogućava ponovno otvaranje zatvorenih natrijskih voltažnih kanala, čime se osigurava širenje akcijskog potencijala samo u smjeru od ishodišta. Tijekom sljedeće 2-3 ms membranski potencijal postaje jednak onome u mirovanju, a natrijski voltažni kanali mogu se ponovo otvoriti, no za to je potreban mnogo jači podražaj (razdoblje **relativne refrakternosti** natrijskih voltažnih kanala).

Na kraju razdoblja repolarizacije koncentracije iona u stanici i intersticiju su poremećene: natrija je više unutar stanice nego u mirovanju, a kalija izvan stanice. Stanje kao u mirovanju ponovo se uspostavlja radom Na/K crpke.

Nastajanje akcijskog potencijala u srčanom mišiću razlikuje se od nastajanja akcijskog potencijala u poprečnoprugastom mišiću i živčanoj stanici.



### 3. ŽIVČANI SUSTAV

#### 3.1. Živčana stanica

#### 3.2. Širenje akcijskog potencijala živčanom stanicom

#### 3.3. Komunikacija živčane stanice s okolinom

#### 3.4. Autonomni živčani sustav

Živčani sustav je vrlo kompleksan sustav koji u tijelu obavlja nekoliko zadataka: **osjetnu, motoričku i integracijsku**. Osjet **receptori** prevode u živčani impuls koji se **aferentnim živcima** prenosi iz periferije u mozak. Nakon obrade signala s različitih osjeta, u mozgu se stvara odluka o djelovanju, a živčani se impulsi iz mozga na periferiju prenose **eferentnim živcima**.

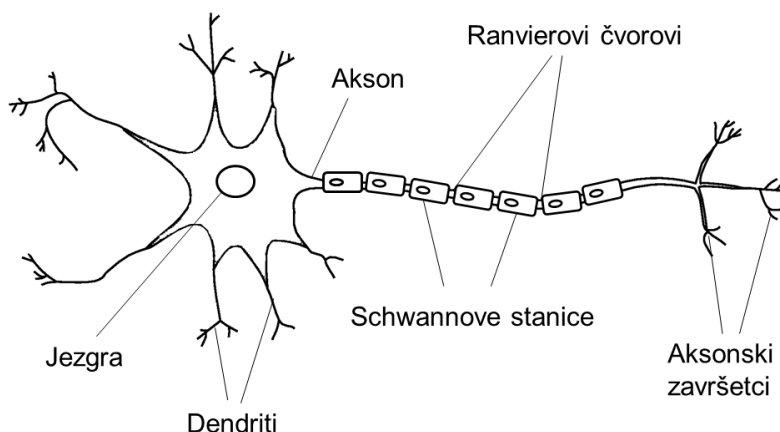
Temeljna anatomska podjela živčanog sustava je na **središnji i periferni živčani sustav**. Središnji živčani sustav čine mozak i leđna moždina, a periferni živčani sustav čine periferni živci koji mozak i leđnu moždinu povezuju s perifernim tkivima. Periferni živčani sustav može se funkcionalno podijeliti na **autonomni (vegetativni) živčani sustav** te **somatski živčani sustav**. Autonomni živčani sustav evolucijski je stariji od somatskog, a dijeli se na **simpatički i parasimpatički dio**.

#### 3.1. Živčana stanica

Osnovna jedinica živčanog sustava je **živčana stanica (neuron)**. Neuron se sastoji od **tijela stanice** s jezgrom te dvije vrste izdanaka: nekoliko kraćih izdanaka (**dendrita**) preko kojih neuron prima signale s drugih neurona, te jednog dugačkog izdanaka (**aksona**), koji predstavlja živčano vlakno te se na kraju može granati te prenosi signal na druge stanice (Slika 3.1.). Putem ovih izdanaka neuron, dakle, komunicira s okolnim neuronima, ali i ciljnim tkivima.

Većina površine većine aksona omotana je **mijelinskom ovojnicom**. Kako mijelinsku ovojnicu čine brojni navoji stanične membrane Schwannovih stanica koje se uz njih nalaze (vrsta potpornih stanica živčanog sustava), ona

predstavlja **lipidni izolacijski sloj** oko aksona (Slika 3.1.). Mijelinska ovojnica aksona međusobno izolira te ubrzava prijenos akcijskog potencijala duž aksona.



**Slika 3.1. Neuron**

### **3.2. Širenje akcijskog potencijala živčanom stanicom**

Budući da potječu od primitivnih kontraktilnih stanica, neuroni mogu brzo provoditi i prenositi podražaje. Podražaj se duž neurona prenosi kao „putujuća“ promjena membranskog potencijala, odnosno akcijski potencijal.

Aksijski se potencijal, međutim, ne širi cijelom površinom aksona, nego samo njegovim otkrivenim, neizoliranim dijelovima. Naime, mijelinska ovojnica služi kao izolator aksona te se ispod nje membrana aksona ne može depolarizirati. Srećom, mijelinska se ovojnica ne proteže cijelom površinom aksona, nego ponegdje ima pukotine (**Ranvierovi čvorovi**, Slika 3.1.), ostavljajući površinu aksona neizoliranom, tako da se depolarizacija aksonom širi skokovito (**saltatorno**) preskačući s jednog Ranvierovog čvora na drugi. Saltatoran način širenja akcijskog potencijala pogodan je za prijenos akcijskog potencijala neuronom iz dva razloga. Prvo, na taj se način akcijski potencijal aksonom širi brže nego kad bi se depolarizirala cijela dužina aksona. Drugo, budući da se ne mora depolarizirati cijela površina aksona,

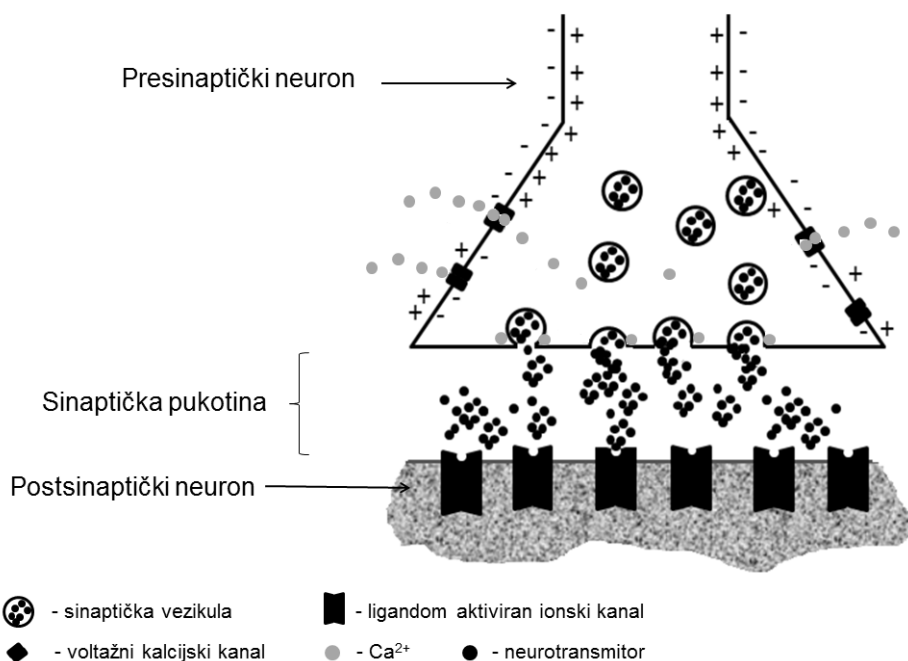
nego samo Ranvierovi čvorovi, promet iona kroz membranu mnogo je manji, što uvelike štedi energiju za ponovno uspostavljanje različitih koncentracija iona preko membrane pomoću Na/K crpke.

### 3.3. Komunikacija živčane stanice s okolinom

Neuroni s drugim neuronima, ali i s ciljnim tkivima, komuniciraju preko sitnih spojnih mjesta koja se nazivaju **sinapse**.

#### 3.3.1. Sinapsa

Kad akcijski potencijal prvog, **presinaptičkog** neurona dosegne ogranke aksona, iz njih se izlučuju kemijski posrednici, **neurotransmitori**. Naime, depolarizacija membrane aksonskih ogranaka dovodi do otvaranja kalcijevih voltažnih kanala te kalcij ulazi u stanice, a ulazak kalcija u stanice potiče stapanje vezikula s neurotransmitorom s membranom aksona te izlučivanje neurotransmitora (Slika 3.2.).



**Slika 3.2. Sinapsa**

Neurotransmitori se ne izlučuju izravno na sljedeći, postsinaptički neuron nego u sitan procijep, **sinaptičku pukotinu** između presinaptičkog i postsinaptičkog neurona (Slika 3.2.). Neurotransmitor se u sinaptičkoj pukotini veže na svoje receptore na postsinaptičkom neuronu, što dovodi do lokalizirane promjene postsinaptičkog membranskog potencijala. Na taj se način iz presinaptičkog neurona signal prenosi u postsinaptički neuron.

Ako neurotransmitor uzrokuje povećanje postsinaptičkog membranskog potencijala prema pragu podražaja, **ekscitacijski postsinaptički potencijal** (što povećava vjerojatnost razvoja akcijskog potencijala), sinapsa je **ekscitacijska**. Ako je podražaj dovoljno jak, na postsinaptičkom neuronu dolazi do depolarizacije i razvija se akcijski potencijal. S druge strane, ako neurotransmitor na postsinaptičkom neuronu uzrokuje smanjenje postsinaptičkog membranskog potencijala prema negativnijim vrijednostima (hiperpolarizacija, **inhibicijski postsinaptički potencijal**), što smanjuje vjerojatnost nastanka akcijskog potencijala na postsinaptičkom neuronu, sinapsa je **inhibicijska**.

### 3.3.2. Neurotransmitori

Neurotransmitori su, dakle, nosioci kemijskog prijenosa informacija u sinapsi. Neurotransmitori koji uzrokuju nastanak ekscitacijskog postsinaptičkog potencijala nazivaju se **ekscitacijski neurotransmitori**, a neurotransmitori koji uzrokuju nastanak ekscitacijskog postsinaptičkog potencijala nazivaju se **inhibicijski neurotransmitori**.

Postoje različite vrste i ekscitacijskih i inhibicijskih neurotransmitora (Tablica 3.1.).

Međutim, neurotransmitori u sinaptičkoj pukotini ne mogu ostati zauvijek, nego se uklanjaju pomoću tri mehanizma. Prvi je vraćanje neurotransmitora i ponovna pohrana u presinaptičkom neuronu, drugi je enzimatska razgradnja neurotransmitora u samoj sinaptičkoj pukotini, a treći je difuzija neurotransmitora iz sinaptičke pukotine.

**Tablica 3.1. Različiti neurotransmitori, njihovi receptori i djelovanje**

| <b>Neurotransmitor</b> | <b>Vrsta</b>                       | <b>Receptor</b>                                               | <b>Djelovanje</b>                                                                       |
|------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Acetilolin             | ester acetil-CoA i kolina          | muskarinski, nikotinski                                       | ekscitacijsko; središnji živčani sustav, autonomni živčani sustav, neuromišićna sinapsa |
| Adrenalin              | katekolamin (biogeni amin)         | $\alpha_1$ , $\alpha_2$ , $\beta_1$ , $\beta_2$               | ekscitacijsko                                                                           |
| Noradrenalin           | katekolamin (biogeni amin)         | najviše $\alpha_1$ , $\alpha_2$ ; manje $\beta_1$ , $\beta_2$ | ekscitacijsko                                                                           |
| Dopamin                | 5-hidroksitriptamin (biogeni amin) | dopaminski receptor                                           | ekscitacijsko, inhibicijsko; motorika                                                   |
| Histamin               | biogeni amin                       | histaminski receptori                                         | bol, spavanje, raspoloženje, motilitet crijeva                                          |
| Serotonin              | monoamin                           | 5-HT <sub>1</sub> , 5-HT <sub>2</sub>                         | ekscitacijsko, inhibicijsko; limbički sustav                                            |
| GABA                   | aminokiselina                      | dva receptora                                                 | inhibicijsko, regulacija mišićnog tonusa                                                |
| Glutamat               | aminokiselina                      | NMDA, AMPA                                                    | ekscitacijsko; važan za učenje i dugoročno pamćenje                                     |
| Glicin                 | aminokiselina                      | glicinski receptori                                           | inhibicijsko; moždano deblo, leđna moždina                                              |
| Enkefalini, endorfini  | peptidni                           | morfinski receptori                                           | inhibicijski; bol                                                                       |
| Somatostatin           | peptidni                           | somatostatinski receptori                                     | endokrini i probavni sustav                                                             |
| Tvar P                 | peptidni                           | neurokinin 1                                                  | bol, smanjenje krvnog tlaka                                                             |
| Adenozin               | purinski nukleotidi                | adenozinski receptor                                          | inhibicijsko; vazodilatacija                                                            |
| ATP                    | purinski nukleotidi                | P2Y <sub>12</sub>                                             |                                                                                         |
| NO                     |                                    |                                                               | vazodilatacija                                                                          |

### 3.4. Autonomni živčani sustav

Autonomni živčani sustav (AŽS), kao odgovor na emocionalne i okolišne podražaje, u mozgu integrira i modulira različite funkcije tijela te predstavlja eferentni krak nevoljne kontrole većine organa. Naime, autonomni živčani sustav organiziran je kao svojevrsni refleksni luk: aferentni aksoni iz različitih visceralnih receptora dovode signale iz periferije u centralni živčani sustav, a eferentni dio luka predstavljaju preganglijski i postganglijski neuroni AŽS-a.

Autonomni živčani sustav dijeli se na **simpatički** i **parasimpatički dio**. I simpatički i parasimpatički preganglijski neuroni izlučuju acetilkolin koji se na postganglijskom neuronu veže na **kolinergičke nikotinske receptore**, dok neurotransmitor kojeg izlučuje postganglijski neuron te njegovi receptori ovise o sustavu i ciljnom organu.

Nadzor nad autonomnim živčanim sustavom vrši hipotalamus. Budući da je hipotalamus povezan s limbičkim sustavom i endokrinim sustavom, jasan je utjecaj osjećaja na djelovanje autonomnog živčanog sustava te njegova usklađenost s endokrinim funkcijama.

### 3.4.1. Simpatički dio autonomnog živčanog sustava

Simpatički preganglijski neuroni polaze iz **torakalnih i lumbalnih segmenata** leđne moždine (Th1 do L2) te u većini slučajeva, nakon kratkog tijeka, u bilateralnim paravertebralnim ili prevertebralnim ganglijima tvore sinapsu s dugačkim postganglijskim neuronima koji inerviraju ciljni organ. Iznimka je izravna inervacija srži nadbubrežne žlijezde preganglijskim neuronima.

Postganglijski neuroni simpatičkog sustava izlučuju neurotransmitor **noradrenalin**. Noradrenalin i adrenalin (kojeg izlučuje srž nadbubrežne žlijezde) na ciljnim se organima vežu na nekoliko adrenergičkih receptora:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ . Na  $\alpha_1$  receptore podjednako djeluju i noradrenalin i adrenalin te uzrokuju kontrakciju glatkih mišića, tj. vazokonstrikciju.  $\alpha_2$  receptori obično su inhibicijski. Aktivacija  $\beta$  receptora dovodi do relaksacije glatkih mišića te vazodilatacije i bronhodilatacije, ali i ubrzava rad srca te povećava kontraktilnost. Na  $\beta_1$  receptore jače djeluje noradrenalin, dok na  $\beta_2$  receptore jače djeluje adrenalin.

Rasprostranjenost adrenergičkih receptora sažeta je u Tablici 3.2., a odgovor ciljnih organa i tkiva na adrenergičke podražaje u Tablici 3.3.

### 3.4.2. Parasimpatički dio autonomnog živčanog sustava

Aktivacija parasimpatičkog dijela AŽS-a uzrokuje sekreciju mnogih žlijezda te kontrakciju ili relaksaciju glatkih mišića, iako ima zanemariv učinak na krvne žile (uz iznimku vazodilatacije u penisu i klitorisu).

Parasimpatički preganglijski neuroni polaze iz **moždanog debla** (parasimpatička vlakna III, VII, IX i X moždanog živca) i iz sakralnog dijela leđne moždine (S2, S3) te se nakon dugog puta prekapćaju u ganglijima u blizini ciljnih organa u kratke postganglijske neurone koji inerviraju ciljni

organ. Parasimpatički postganglijski neuroni izlučuju **acetilkolin** koji se na ciljnim organima veže na **kolinergičke muskarinske receptore**.

**Tablica 3.2. Rasprostranjenost adrenergičkih receptora**

| <b>Receptor</b>   | <b>Lokacija</b>                                                                                                                 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alfa</b>       |                                                                                                                                 |
| $\alpha_1$        | vaskularni glatki mišić, visceralni glatki mišići (sfinkteri), šarenica, neuroni SŽS                                            |
| $\alpha_2$        | $\beta$ -stanice gušterače, trombociti, cilijarni epitel, glatki mišići, neuroni SŽS-a, neki presinaptički završetci            |
| <b>Beta</b>       |                                                                                                                                 |
| $\beta_1$         | miokard, jukstaklomerularne stanice, adipociti, neuroni SŽS-a, neki presinaptički završetci                                     |
| $\beta_2$         | vaskularni glatki mišić, visceralni glatki mišići, jetra, miokard, skeletni mišići, neuroni SŽS-a, neki presinaptički završetci |
| $\beta_3$         | adipociti                                                                                                                       |
| <b>Dopaminski</b> |                                                                                                                                 |
| D1                | vaskularni glatki mišići (bubrežni i mezenterijalni krvni bazen), neuroni SŽS-a                                                 |
| D2                | neuroni SŽS-a, neki presinaptički završetci                                                                                     |

SŽS – središnji živčani sustav

**Tablica 3.3. Odgovor ciljnih organa i tkiva na adrenergičke podražaje**

| Ciljni organ /tkivo                         | Učinak                                                                                     | Receptor                                                      |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Srcce                                       | pozitivan kronotropni učinak<br>pozitivan dromotropni učinak<br>pozitivan inotropni učinak | $\beta_1$<br>$\beta_1$<br>$\beta_1$                           |
| Arteriole                                   |                                                                                            | $\beta_1$                                                     |
| Koronarne, plućne                           | dilatacija                                                                                 | indirektno                                                    |
| Skeletni mišići                             | dilatacija                                                                                 | $\beta_2$                                                     |
| Različiti organi                            | konstrikcija                                                                               | $\alpha_1$                                                    |
| Venski bazen                                | konstrikcija<br>dilatacija                                                                 | $\alpha_1$<br>$\beta_2$                                       |
| Bubreg                                      | ↑ sekrecija renina                                                                         | $\beta_1$                                                     |
| Pluća                                       |                                                                                            |                                                               |
| Bronhalni mišići                            | relaksacija                                                                                | $\beta_2$                                                     |
| Sekrecija                                   | smanjena<br>povećana                                                                       | $\alpha_1$<br>$\beta_2$                                       |
| Probavni sustav                             |                                                                                            |                                                               |
| Žlijezde (slinovnice, želudac, crijevne...) | sekrecija                                                                                  | $\beta_1, \beta_2$                                            |
| Motilitet i tonus                           | relaksacija                                                                                | $\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$                                 |
| Sfinkteri                                   | kontrakcija                                                                                | $\alpha_1$                                                    |
| Jetra                                       | dilatacija žučnih vodova<br>↑ glikogenoliza<br>↑ glukoneogeneza                            | $\beta_2$<br>$\beta_2 \gg \alpha_1$<br>$\beta_2 \gg \alpha_1$ |
| Gušterača                                   |                                                                                            |                                                               |
| Egzokrina sekrecija                         | smanjena                                                                                   | $\alpha_1$                                                    |
| Sekrecija inzulina                          | povećana<br>smanjena                                                                       | $\beta_2$<br>$\alpha_1$                                       |
| Sekrecija glukagona                         | povećana                                                                                   | $\beta_1, \beta_2$                                            |
| Slezena – čahura                            | kontrakcija                                                                                | $\alpha_1$                                                    |
| Mokraćni mjehur                             |                                                                                            |                                                               |
| Motilitet i tonus                           | relaksacija                                                                                | $\beta_2$                                                     |
| M. sphincter trigoni                        | kontrakcija                                                                                | $\alpha_1$                                                    |
| Masne stanice                               | ↓ lipoliza<br>↑ lipoliza                                                                   | $\alpha_2$<br>$\beta_3$                                       |
| Skeletni mišić                              | ↑ sekvestracija $\text{Ca}^{2+}$<br>↑ glikogenoliza<br>↑ unos $\text{K}^+$                 | $\beta_2$<br>$\beta_2$<br>$\beta_2$                           |
| Spolni organi                               |                                                                                            |                                                               |
| Sjemenovod, sjemeni mjehurići, prostata     | ejakulacija                                                                                | $\alpha_1$                                                    |
| Maternica izvan trudnoće                    | relaksacija                                                                                | $\beta_2$                                                     |
| Maternica u trudnoći                        | relaksacija<br>kontrakcija                                                                 | $\beta_2$<br>$\alpha_1$                                       |
| Oko                                         |                                                                                            |                                                               |
| Radijalni mišić šarenice                    | kontrakcija                                                                                | $\alpha_1$                                                    |
| Cilijarni mišić                             | relaksacija                                                                                | $\beta_2$                                                     |
| Gornji tarzalni mišić                       | kontrakcija                                                                                | $\alpha_1$                                                    |
| Cilijarni epitel                            | ↑ izlučivanje očne vode<br>↓ izlučivanje očne vode                                         | $\beta_2$<br>$\alpha_1$                                       |

**Tablica 3.3. Odgovor ciljnih organa i tkiva na adrenergičke podražaje (nastavak)**

| <b>Ciljni organ /tkivo</b>  | <b>Učinak</b>               | <b>Receptor</b> |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Koža                        |                             |                 |
| Pilorički mišići            | kontrakcija                 | $\alpha_1$      |
| Znojnice                    | sekrecija                   | $\alpha_1$      |
| Trombociti                  | agregacija                  | $\alpha_2$      |
| Bazofili, mastociti         | inhibicija degranulacije    | $\beta_2$       |
| Autonomni živčani završetci |                             |                 |
| Simpatički                  | ↓ izlučivanje noradrenalina | $\alpha_2$      |
|                             | ↑ izlučivanje noradrenalina | $\beta_2$       |
| Parasimpatički              | ↓ izlučivanje acetilkolina  | $\alpha_2$      |



## 4. MIŠIĆI

### 4.1. Građa skeletnog mišića

### 4.2. Podraživanje skeletnog mišića

### 4.3. Mehanizam kontrakcije skeletnog mišića

### 4.4. Osobitosti kontrakcije cijelog mišića

### 4.5. Srčani i glatki mišići

Postoje tri vrste mišićnog tkiva, **skeletni mišić**, **glatki mišić** i **srčani mišić**, koji se razlikuju po svojoj građi fiziološkim obilježjima, no funkcija je svima ista: razvijanje napetosti i skraćivanje. Skraćivanje skeletnih mišića tetivama se prenosi na kosti i omogućava pokretanje skeleta.

Osnovna funkcija mišića je omogućavanje pokreta tijela. Tri su temeljne vrste pokreta: voljni, refleksni i pokreti s ritmičnim uzorkom. **Voljne pokrete** izvodimo temeljem vlastite odluke, a organizacija pokreta započinje u višim moždanim centrima, poput bazalnih ganglija i nekih dijelova moždane kore. Signal se potom prenosi u primarnu motoričku koru velikog mozga, odakle se piramidnim putem usmjerava na  $\alpha$ -motoneuron koji ga prenosi na mišić. S druge strane, **refleksni pokreti** imaju jednostavniju organizaciju i kraći put prijenosa signala jer se odvijaju na razini kralješničke moždine: podražaj se od receptora prenosi aferentnim neuronima do kralješničke moždine, odakle se eferentnim neuronima prenosi do izvršnog organa, mišića (**refleksni luk**). Iako se sam refleksni pokret ne odvija izravno u višim moždanim centrima, oni ipak imaju kontrolu nad živahnosti refleksnog odgovora. **Pokreti s ritmičnim uzorkom**, poput hoda, kombinacija su voljnih i refleksnih pokreta: početak i završetak pokreta su voljni (započinjanje i zaustavljanje hoda), a pokreti između njih odvijaju se po obrascu ritmičnih pokreta.

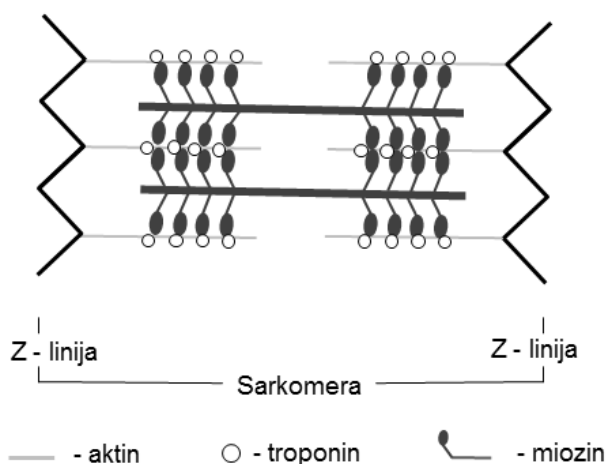
Organizacija pokreta hijerarhijski se odvija na tri razine, moždanoj kori, moždanom deblu i kralješničkoj moždini, s time da više razine kontroliraju niže. Najniža razina organizacije pokreta je kralješnička moždina, gdje se mogu provesti organizacijski jednostavni pokreti poput refleksa. Sljedeća razina je moždano deblo u kojem se signali iz perifernih receptora (vid, sluh, ravnotežni aparat, koža, mišićne tetive) integriraju međusobno i sa signalima iz kore malog mozga te se usmjeravaju na  $\alpha$ -motoneurone i tako kontroliraju

njihovo djelovanje. Najviša razina organizacije pokreta je moždana kora koja integrira signale iz više dijelova središnjeg živčanog sustava.

#### 4.1. Građa skeletnog mišića

Svaki skeletni mišić obavlja vezivna ovojnica, **epimizij**, koja na krajevima mišića prelazi u **tetive** koje se spajaju s kostima. Sam mišić je sastavljen od brojnih **mišićnih snopova** međusobno odijeljenih **perimizijem** i sastavljenih od **mišićnih vlakana**. Mišićna su vlakna međusobno odijeljena vezivnim ovojnicama, **endomizijem**, i zapravo su dugačke, usporedne, **multinuklearne** stanice okružene ekscitabilnom staničnom membranom, **sarkolemom**. Unutar svakog mišićnog vlakna nalaze se paralelne vlaknaste **miofibrile** u kojima su uzdužno smještene filamentozne bjelančevine, **miofilamenti**: tanke niti **aktina** na koje je vezana bjelančevina **troponin** i deblje niti **miozina** (Slika 4.1.). Molekula miozina ima dva dijela: dugačku **ručicu** koju čine dva polipeptidna lanca te dvije **glavice** koje su zapravo krajevi polipeptidnih lanaca. Tijekom kontrakcije glavica miozina se primiče ručici miozina.

Svaka miofibrila podijeljena je na funkcionalne odjeljke, **sarkomere**, a sarkomere su jedna od druge odijeljene Z-linijama, mjestom hvatišta aktinskih niti (Slika 4.1.). Pri kontrakciji sarkomere se skraćuju, a Z-linije primiču jedna drugoj.



Slika 4.1. Miofilamenti mišićnog vlakna

Između miofibrila je citoplazma bogata glikogenskim granulama i mitohondrijima. Sarkolema u citoplazmi radi duboke invaginacije, **T-cjevčice**, koje sadrže izvanstaničnu tekućinu, dok se u citoplazmi mišićne stanice (**sarkoplazma**) nalazi **sarkoplazmatska mrežica**, poseban oblik endoplazmatske mrežice koji predstavlja spremnik kalcijjskih iona.

## 4.2. Podraživanje skeletnog mišića

Načelo podraživanja i kontrakcije skeletnog mišića temelji se na aktivaciji samo onih motoričkih jedinica, odnosno mišića, koji su potrebni za neki pokret.

Pojam **motorička jedinica** odnosi se na motorički neuron ( $\alpha$ -motoneuron) i pripadajuća vlakna skeletnog mišića koje on podražuje te ima četiri anatomsko-funkcionalna dijela: 1) tijelo  $\alpha$ -motoneurona; 2) akson  $\alpha$ -motoneurona; 3) **neuromuskularnu sinapsu** između  $\alpha$ -motoneurona i pripadajućih skeletnomišićnih vlakana; 4) skeletnomišićna vlakna koja inervira  $\alpha$ -motoneuron.

Kada akcijski potencijal dosegne terminalne ogranke aksona pred neuromuskularnom sinapsom, promjena membranskog potencijala aktivira i otvara kalcijске voltažne kanale, što povećava propusnost membrane za  $\text{Ca}^{2+}$  te ioni kalcija ulaze u stanicu. Ulazak  $\text{Ca}^{2+}$  potiče egzocitozu vezikula s acetilkolinom (ACh) u sinaptičku pukotinu, nakon čega se ACh veže za svoje receptore na skeletnomišićnim vlaknima. ACh receptori zapravo su ligandom-kontrolirani  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  kanali te vezivanje ACh povećava permeabilnost skeletnomišićnog vlakna za te ione pa  $\text{Na}^+$  ulazi u stanicu, a  $\text{K}^+$  izlazi iz stanice (u mnogo manjoj mjeri). Ulazak  $\text{Na}^+$  u stanicu povećava membranski potencijal te nastaje akcijski potencijal koji se širi duž sarkoleme, uključujući i njezine invaginacije, **T-cjevčice**, koje su uvučene duboko u stanicu. T-cjevčice su u sprezi sa sarkoplazmatskom mrežicom koja je u skeletnom mišiću stanični **spremnik kalcijjskih iona**. Kada se akcijski potencijal proširi po T-cjevčicama, one ga prenesu na sarkoplazmatsku mrežicu što uzrokuje otvaranje **kalcijjskih voltažnih vrata** te  $\text{Ca}^{2+}$  izlazi iz sarkoplazmatske mrežice u sarkoplazmu.

### 4.3. Mehanizam kontrakcije skeletnog mišića

Nakon ulaska u sarkoplazmu, ioni kalcija vežu se na troponin uzrokujući promjenu konformacije troponina te pomicanje troponina po aktinskoj niti, čime se na aktinskoj niti otkrivaju aktivna mjesta za vezivanje glavice miozina. Nakon vezivanja na aktinsku nit, glavica miozina se primakne prema ručici miozinske molekule i za sobom povuče aktinsku nit na koju je vezana te aktinska nit „ukliže“ između dvije miozinske niti.

Kada nije vezana na aktinsku nit, na glavicu miozina veže se molekula ATP-a i odmah hidrolizira na ADP i fosfatnu skupinu, ali oba produkta ostaju vezana na glavicu, a oslobođena energija omogućuje zamah glavice i pomicanje aktinske niti. Čim se glavica primakne prema ručici miozinske niti i energija se iskoristi, ADP i fosfat odvajaju se od glavice, a na glavicu miozina veže se nova molekula ATP-a, što uzrokuje odvajanje glavice miozina od aktina te se ciklus može ponoviti. Proces se ponavlja sve dok aktinske niti ne povuku Z-liniju sve do vršaka miozinskih niti, čime se skraćuje sarkomera, odnosno u konačnici cijeli mišić.

Kontrakcija skeletnog mišića odvija se sve dok se u sarkoplazmi nalazi povećana koncentracija kalcijevih iona te dok ima dovoljno ATP-a. Kada se koncentracija  $\text{Ca}^{2+}$  u sarkoplazmi smanji neprekidnim djelovanjem  $\text{Ca}^{2+}$  crpke u membrani sarkoplazmatske mrežice, koja  $\text{Ca}^{2+}$  vraća u sarkoplazmatsku mrežicu, kontrakcija prestaje. Također, kada sarkomera iscrpi sve mogućnosti stvaranja i /ili zalihe ATP-a (kao što se događa ubrzo nakon smrti), glavica miozina ne može se odvojiti od aktinske niti te nije moguć novi ciklus kontrakcije (tako nastaje mrtvačka ukočenost).

### 4.4. Osobitosti kontrakcije cijelog mišića

Broj skeletnomišićnih vlakana koji pripadaju jednoj motoričkoj jedinici može biti vrlo različit, od 5 do 2000, što ovisi o vrsti, odnosno zadaći skeletnog mišića. Naime, u mišićima koji su zaduženi za izvođenje finih preciznih pokreta, bez razvijanja velike snage, primjerice ekstraokularni mišići, jedan  $\alpha$ -motoneuron inervira mali broj mišićnih vlakana kako bi se pokret mogao precizno nadzirati. Nasuprot tome, u mišićima koji su zaduženi za grube pokrete velike snage jedan  $\alpha$ -motoneuron inervira velik broj mišićnih vlakana.

Svaki se mišić sastoji od različitog udjela takozvanih sporih i brzih mišićnih vlakana. Neki mišići se većinom sastoje od **sporih mišićnih vlakana** koja se kontrahiraju sporo, ali se sporo i umaraju pa se mišići koji moraju biti kontrahirani tijekom dužeg vremenskog perioda sastoje većinom od sporih vlakana, primjerice posturalni mišići leđa i nogu (ekstenzori nogu). Metabolizam u sporim mišićnim vlaknima je oksidativan pa ova vlakna imaju mnogo mitohondrija i mioglobina te bolju opskrbu krvlju. Nasuprot tome, mišići koji se moraju kontrahirati brzo, ali kroz kraće vremensko razdoblje, primjerice mišići prstiju, građeni su većinom od **brzih mišićnih vlakana**. Brza mišićna vlakna energiju stvaraju većinom iz glikogena pa imaju manje mitohondrija i mioglobina te slabiju opskrbu kisikom, ali imaju obilnu sarkoplazmatsku mrežicu kako bi se u što kraćem vremenu moglo osloboditi što više kalcija za kontrakciju.

Postoji nekoliko vrsta kontrakcija mišića, izotonička, izometrička i izokinetička. **Izometrička kontrakcija** je kontrakcija mišića pri kojoj se razvija snaga, ali bez skraćivanja mišića. Nasuprot tome, **izotonička kontrakcija** je kontrakcija mišića pri kojoj se mišić skraćuje, ali je njegova napetost tijekom cijele kontrakcije nepromijenjena. **Izokinetička kontrakcija** je kontrakcija tijekom koje je brzina kontrakcije stalna, a jačina kontrakcije promjenjiva. Prava izokinetička kontrakcija u tijelu je rijetka. Ove tri vrste kontrakcije mišića na različite se načine iskorištavaju u fiziologiji sporta i treninga te u fizikalnoj medicini i rehabilitaciji.

U određenim okolnostima mišići mogu mijenjati svoju ukupnu masu i duljinu. Ako se mišić upotrebljava (povećan broj ili snaga kontrakcija), dolazi do povećanja ukupne mase mišića, **hipertrofije**, koja je posljedica povećanja broja aktinskih i miozinskih niti u mišiću. S druge strane, ako se mišić ne upotrebljava, kontraktilne bjelančevine ubrzano propadaju pa se ukupna masa mišića smanjuje, odnosno dolazi do **atrofije** mišića, kao što se događa kod dugotrajnog mirovanja. Osim mase, mišićima se može promijeniti i duljina. Ako je mišić dulje vremena rastegnut, na krajevima mišića uz tetive dodaju se nove sarkomere pa se duljina mišića povećava. Nasuprot tome, ako se mišić duže vremena nalazi u položaju kraćem od normalnog, dolazi do nestajanja sarkomera uz tetive te se mišić skraćuje.

#### 4.5. Srčani i glatki mišić

Srčani i glatki mišić od skeletnog se razlikuju i po građi i po mehanizmu te načinu kontrakcije (Tablica 4.1.).

**Tablica 4.1. Razlike između skeletnog, srčanog i glatkog mišića**

| <b>Obilježje</b>                   | <b>Skeletni</b>                | <b>Srčani</b>                             | <b>Glatki</b>                                                |
|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Ispruganost                        | da                             | da                                        | ne                                                           |
| Broj jezgara                       | multinuklearni                 | mononuklearni                             | mononuklearni                                                |
| Električni sincicij                | ne                             | da                                        | većinom ne                                                   |
| Miogena aktivnost                  | ne                             | da                                        | da                                                           |
| Započinjanje kontrakcije           | izvana                         | izvana, iznutra                           | izvana, iznutra                                              |
| Spontana električna aktivnost      | ne                             | da                                        | da, ne                                                       |
| Utjecaj hormona                    | mali                           | veliki                                    | veliki                                                       |
| Inervacija                         | svaka stanica                  | varijabilno                               | svaka stanica / više stanica                                 |
| Učinak inervacije                  | stimulacija                    | stimulacija / inhibicija                  | stimulacija / inhibicija                                     |
| Brzina kontrakcije                 | brza                           | spora                                     | jako spora                                                   |
| Vrsta kontrakcije                  | fazična                        | ritmična                                  | tonička i fazična                                            |
| Izvor $\text{Ca}^{2+}$             | sarkoplazmatski retikulum      | sarkoplazmatski retikulum / izvanstanično | sarkoplazmatski retikulum / izvanstanično                    |
| Mjesto djelovanja $\text{Ca}^{2+}$ | troponin                       | troponin                                  | miozin                                                       |
| Mehanizam ekscitacije              | akcijski potencijal i T-tubuli | akcijski potencijal i T-tubuli            | akcijski potencijal $\text{Ca}^{2+}$ kanali<br>drugi glasnik |



## 5. KRV

### 5.1. Eritrociti i krvne grupe

### 5.2. Leukociti i imunosni odgovor

### 5.3. Trombociti i zaustavljanje krvarenja

Krv je tekuće vezivno tkivo (međustanična tvar je tekuća) koje ispunjava krvne žile. Količina krvi u tijelu se procjenjuje na 5-10% tjelesne mase, odnosno od 70 mL/kg kod odraslih do 100 mL/kg kod novorođenčadi. Krv se sastoji od nestaničnog i staničnog dijela.

**Nestanični dio krvi** iznosi oko 55-60% i naziva se **plazma**. Plazma se sastoji većinom od vode (92%) te ima gotovo isti sastav iona kao i međustanična tekućina, od koje se razlikuje samo po sastavu bjelančevina (jer su kapilare propusne za sve tvari osim za bjelančevine). U plazmi se nalaze tri vrste bjelančevina: albumin, fibrinogen i globulini. **Albumin** (65% plazmatskih bjelančevina) sintetizira se u jetri, a služi kao transportna bjelančevina za različite tvari. Također je zaslužan za održanje osmotskog tlaka krvi, a smanjenje koncentracije albumina u krvi dovodi do premještanja vode iz kapilara u intersticij, odnosno oticanja tkiva (**edem**). **Fibrinogen** je bjelančevina ključna za zgrušavanje krvi te se također sintetizira u jetri. Ako uzorak krvi pustimo da se zgruša, iz krvi se izdvaja fibrinogen, a preostali tekući dio krvi iznad ugruška naziva se **serum**. **Globulini** čine oko 35% krvnih bjelančevina i imaju dvije osnovne funkcije: jedni služe kao transportne bjelančevine za primjerice hormone, željezo ili masti, dok drugi, **imunoglobulini** imaju važnu ulogu u imunološkoj obrani organizma.

Osim vode, elektrolita, albumina, fibrinogena i globulina, u plazmi se još nalaze i hranidbene tvari (glukoza, aminokiseline, masne kiseline), hormoni, otopljeni plinovi (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>) te produkti metabolizma (poput ureje ili bilirubina).

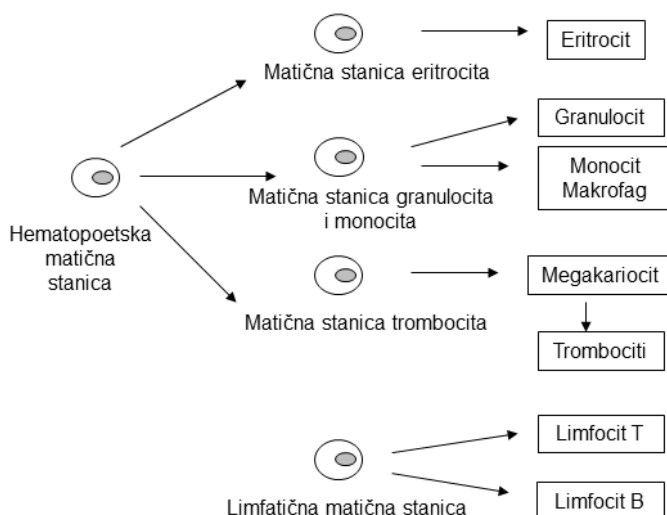
**Stanični dio krvi** čini oko 40-45% volumena krvi i naziva se **hematokrit**. Najveći dio hematokrita čine crvene krvne stanice, **eritrociti**, a ostali dio čine bijele krvne stanice, **leukociti**, te krvne pločice, **trombociti**. Broj eritrocita, leukocita i trombocita kod zdravog se odraslog čovjeka održava unutar određenog raspona normalnih vrijednosti (Tablica 5.1.).

**Tablica 5.1. Normalan raspon broja eritrocita, leukocita i trombocita**

| Krvne stanice | Normalne vrijednosti                                           |
|---------------|----------------------------------------------------------------|
| Eritrociti    | ♂: $4.4-5.9 \times 10^{12}/L$<br>♀: $3.8-4.9 \times 10^{12}/L$ |
| Leukociti     | $3.5-10.0 \times 10^9/L$                                       |
| Trombociti    | $150-400 \times 10^9/L$                                        |

Nastanak i razvoj krvnih stanica naziva se **hematopoeza**. Hematopoeza se kod odraslog čovjeka odvija u koštanoj srži (prsna kost, rebra, kralješci, zdjelica, natkoljenična kost) i limfnim čvorovima, a tijekom intrauterinog razvoja i u slezeni i jetri.

Sve krvne stanice nastaju iz **matične hematopoetske stanice** iz koje onda nastaju matične stanice za svaku lozu posebno te se iz njih razvijaju eritrociti, leukociti ili trombociti (Slika 5.1.)



**Slika 5.1. Sažet prikaz hematopoeze**

## 5.1. Eritrociti i krvne grupe

Eritrociti su krvne stanice koje nastaju u koštanoj srži (**eritropoeza**) i tijekom svojeg razvoja **gube jezgru**. Na mjestu gdje bi trebala biti jezgra eritrociti imaju udubljenje, zbog čega ih se još naziva bikonkavnim pločicama. **Bikonkavni oblik** eritrocitima donosi dvije prednosti: povećava im površinu preko koje se odvija izmjena plinova te im omogućuje veću fleksibilnost prilikom prolaska kroz uske kapilare. Novi eritrociti nastaju pod utjecajem hormona **eritropoetina** kojeg izlučuju bubrezi kao odgovor na manjak kisika, **hipoksiju**. Višak eritrocita koji nadilazi trenutne potrebe organizma pohranjuje se u slezeni, a otpušta se tijekom razdoblja hipoksije ili u slučaju krvarenja.

Osim hipoksije, na eritropoezu utječe i raspoloživost željeza te vitamina B<sub>12</sub> i B<sub>9</sub> (**folna kiselina**), koji se svi unose prehranom. Željezo je nužno za izgradnju hemoglobina, a vitamin B<sub>12</sub> i folna kiselina za sintezu DNA tijekom eritropoeze. Ukoliko postoji manjak ovih tvari, eritropoeza se ne može odvijati normalno pa je broj eritrocita smanjen, odnosno smanjena je sposobnost krvi za prijenos kisika (**anemija**). Ako postoji nedostatak željeza (željezo se u nedovoljnoj količini unosi hranom ili se tijekom dužeg vremena gubi krvarenjem), eritrociti su mali i slabog kapaciteta za prijenos kisika (**mikrocitna anemija**). Ako nedostaju vitamin B<sub>12</sub> i/ili folna kiselina, eritrociti su veliki zbog nepotpunog sazrijevanja (**megaloblastična anemija**), no iako dobro prenose kisik, krhki su te im je životni vijek kraći.

Zadaća eritrocita je prijenos kisika i ugljikovog dioksida, za što im služi posebna molekula, **hemoglobin**. Hemoglobin je građen od **dva α i dva β** polipeptidna lanca od kojih svaki sadrži jedan dvovalentni ion željeza, **Fe<sup>2+</sup>** (Fe<sup>3+</sup> ne može vezati kisik). Hemoglobin na svaki ion željeza veže jednu molekulu O<sub>2</sub> patako svaki eritrocit može nositi ukupno četiri molekule O<sub>2</sub>. Kada na hemoglobin nije vezan kisik, on se naziva **deoksihemoglobin**. Kada se kisik veže na hemoglobin, nastaje svijetlocrveni **oksihemoglobin**, zbog čega je arterijska krv svijetlocrvena. Kada se na hemoglobin veže CO<sub>2</sub>, nastaje tamnocrveni **karbaminhemoglobin**, koji venskoj krvi daje tamnocrvenu boju (CO<sub>2</sub> se na hemoglobin ne veže na isto mjesto kao kisik). Osim kisika i ugljikovog dioksida, hemoglobin može vezati i ugljikov monoksid (**karboksihemoglobin**). Normalne vrijednosti hemoglobina u krvi iznose od 138 do 175 g/L kod muškaraca te od 119 do 157 g/L kod žena.

Osim dva α i dva β lanca, postoje i hemoglobini s drugim vrstama lanaca, primjerice fetalni hemoglobin. Fetalni hemoglobin ima dva α i dva γ lanca, a nalazi se u fetalnim eritrocitima te eritrocitima djeteta do šest mjeseci poslije

poroda. Fetalni hemoglobin ima veću sposobnost vezanja i otpuštanja kisika od adultnog hemoglobina. Kod odraslih se još može naći i hemoglobin s dva  $\alpha$  i dva  $\delta$  lanca, a bilo kakvi drugi oblici lanaca ili njihove kombinacije dovode do bolesti.

Obzirom da nemaju jezgru, u eritrocitima se ne mogu odvijati postupci popravljavanja stanice te oni imaju kratak životni vijek od 100 do 130 dana, nakon čega ih uklanjaju slezena ili jetra te njihove dijelove razgrađuju makrofagi. Hemoglobin se razgrađuje na svoje dijelove, **globin** i **hem** koji sadrži željezo. Hem se dalje razgrađuje na željezo i biliverdin. Željezo se veže na transportnu bjelančevinu krvi, **transferin** (jedan od globulina) koja ga nosi u koštanu srž gdje se ponovo iskorištava u eritropoezi. Iako se gotovo cjelokupno željezo reciklira, mala se količina svakodnevno gubi te se mora nadomjestiti hranom. Biliverdin se u jetri prevodi u bilirubin, a oba se izlučuju u žuči.

U krvi zdravog čovjeka može se naći određeni udio eritrocita koji imaju ostatke endoplazmatske mrežice, **retikulociti**. Iako ni retikulociti nemaju jezgru, oni predstavljaju nezreli oblik eritrocita. Povećani udio retikulocita se u krvi može naći kod, primjerice, anemije kada se koštana srž ubrzano „trudi“ zadovoljiti zahtjeve organizma za kisikom pa otpušta i još nedozrele oblike eritrocita. Međutim, ako postoji anemija, a udio retikulocita u krvi je smanjen, koštana srž vjerojatno ne može proizvesti dovoljno eritrocita.

### 5.1.1. Krvne grupe i Rh faktor

Eritrociti na svojim membranama nose glikoproteine, **aglutinogene**, koji određuju kojoj krvnoj grupi čovjek pripada. Tako neki ljudi na svojim eritrocitima nose aglutinogene skupine A (**krvna grupa A**), drugi aglutinogene skupine B (**krvna grupa B**), treći aglutinogene i skupine A i skupine B (**krvna grupa AB**), a eritrociti četvrtih nemaju na svojim membranama nikakve aglutinogene (**krvna grupa 0**) (Tablica 5.2.). Problem nastaje ukoliko čovjek transfuzijom primi eritrocite s aglutinogenima različitima od njegovih vlastitih jer aglutinogeni tada dovode do lize eritrocita (transfuzija **nekompatibilne krvi**). Naime, ljudi krvne grupe A u svojoj krvi imaju protutijela (**aglutinine**) protiv aglutinogena skupine B, koji ukoliko čovjek krvne grupe A primi eritrocite grupe B, napadaju eritrocite krvne grupe B i dovode do zgrušavanja krvi, i obrnuto (Tablica 5.2.). Budući da na membranama svojih eritrocita imaju aglutinogene i skupine A i skupine B, ljudi krvne grupe AB nemaju protutijela protiv aglutinogena A ili B te mogu primiti krv krvnih grupa A i B. Nasuprot tome, ljudi krvne grupe 0 imaju protutijela i protiv aglutinogena A i B pa ne mogu primiti krv ni krvne grupe A ni B, nego samo krvne grupe 0. Međutim, kako eritrociti krvne

grupe 0 nemaju nikakve aglutinogene na svojim membranama, ljudi krvne grupe 0 savršeni su davatelji krvi, jer njihove eritrocite imunosni sustav ljudi s drugim krvnim grupama ne prepoznaje kao strane pa ne dolazi do imunosne reakcije i zgrušavanja krvi. Aglutinogeni AB0 sustava se nasljeđuju, a protutijela protiv njih u krvi su prisutna spontano.

**Tablica 5.2. Krvne grupe te njihovi aglutinogeni i aglutinini**

| Krvna grupa | Genotipovi | Aglutinogeni | Aglutinin       |
|-------------|------------|--------------|-----------------|
| 0           | 00         | -            | anti-A i anti-B |
| A           | AA / A0    | A            | anti-B          |
| B           | BB / B0    | B            | anti-A          |
| AB          | AB         | A i B        | -               |

Osim aglutinogena AB0 sustava, eritrociti na svojim membranama mogu imati i **aglutinogen D**. Za osobe koje na svojim eritrocitima nose aglutinogen D kažemo da su **Rh pozitivne**, a za one koje ga nemaju da su **Rh negativne**. U slučaju transfuzije Rh nekompatibilne krvi također dolazi do zgrušavanja krvi. Aglutinogen D također se nasljeđuje, ali se protutijela protiv njega ne pojavljuju spontano, nego tek tijekom prvog izlaganja Rh nekompatibilnoj krvi.

## 5.2. Leukociti i imunosni odgovor

Leukociti štite tijelo od patogene te stvaraju protutijela koja napadaju i neutraliziraju tijelu strane tvari. S obzirom na njihovu ulogu i oblik, poglavito na građu jezgre, leukocyte se može podijeliti na **polimorfonuklearne granulocyte** s nepravilnim segmentiranim jezgrama i zrcima (granulama) u citoplazmi (**neutrofili**, **eozinofili** i **bazofili**) te **mononuklearne agranulocyte** s okruglim nesegmentiranim jezgrama i bez granula u citoplazmi (**limfociti**, **monociti** i **makrofagi**).

Monociti mogu prijeći iz krvi u tkiva i tada se nazivaju makrofagi, a jednim se imenom monociti i makrofagi nazivaju **mononuklearni fagocitni sustav**. Primjeri specijaliziranih tkivnih makrofaga su aktivirani makrofagi pluća, Kupfferove stanice jetre te mikroglija u središnjem živčanom sustavu. Glavna

funkcija stanica retikuloendotelnog sustava je fagocitoza – proždiranje stranih čestica, patogena te promijenjenih vlastitih stanica.

Limfociti se dijele na **limfocite T**, **limfocite B** i prirodnoubilačke stanice (prema engl. *natural-killer cells*, NK stanice). Limfociti T su nositelji **staničnog imunosnog odgovora**, dok su limfociti B nositelji **humoralnog imunosnog odgovora** koji tijekom imunosnog odgovora sazrijevaju u **plazma stanice** sposobne izlučivati **protutijela**. Prirodnoubilačke stanice nespecifično uništavaju tuđe i vlastite promijenjene stanice (primjerice, zaražene ili apoptotične).

Granulociti i monociti nastaju iz matičnih stanica u koštanoj srži gdje i sazrijevaju, dok stanice limfoidne loze nakon nastanka u koštanoj srži odlaze u timus i periferna limfna tkiva (limfni čvorovi i slezena) gdje sazrijevaju.

### 5.2.1. Imunosni odgovor

U borbi protiv patogena ljudsko se tijelo bori **prirođenim i stečenim imunskim odgovorom**.

#### 5.2.1.1. Prirođeni imunski odgovor

Prirođeni imunski odgovor obuhvaća **nespecifične** načine borbe protiv svega što je organizmu strano, neovisno radi li se o patogenu ili promijenjenoj vlastitoj stanici. Neki dijelovi prirodne imunosti su mehanički i kemijski (građa organa – cilije, kiseli sekreti želuca ili rodnice, lizozim u granulama neutrofila suza i slina koji napada staničnu stjenku prokariota), dok su drugi kompleksni procesi, poput djelovanja prirodnoubilačkih stanica i fagocitoze, razvoja upale ili aktivacije sustava komplementa. Sastavnica prirodne imunosti su i opsonini – molekule koje se vežu na patogen i „obilježavaju“ ga za fagocitozu.

**Komplement** je sustav plazmatskih bjelancevina. Aktivacija sustava komplementa kompleksima antigen-protutijelo dovodi do fagocitoze, lize stanica koje sadrže tuđe ili promijenjene antigene te pojačavanja upale i migracije leukocita u područje upale.

#### 5.2.1.2. Stečeni imunski odgovor

Stečeni imunski odgovor obuhvaća specifične procese obrane organizma usmjerene protiv točno određenog čimbenika tako što prepoznaje molekule koje ga obilježavaju, takozvane **antigene**, koji su većinom velike molekule, poput bjelancevina.

Imunosni sustav tijekom razvoja tvori veliki broj limfocita koji razlikuju svoje molekule od stranih molekula, odnosno vlastite antigene od stranih antigena te napadaju strane antigene. Naime, svi limfociti na svojim membranama nose receptore koji prepoznaju strane antigene, i to svaki pojedinačni limfocit prepoznaje samo jedan jedini antigen. Stečeni imunski odgovor može se podijeliti na **stanični** i **humoralni odgovor**.

### **Stanični imunski odgovor**

Limfociti cirkuliraju između krvi i limfnih organa kako bi bili spremni što prije susresti se s antigenom, bez obzira na mjesto njegova ulaska u tijelo. Međutim, limfociti ne mogu sami prepoznati strane antigene, nego im antigene moraju predložiti **antigen-prezentirajuće stanice**, prvenstveno **dendritičke stanice** i **makrofagi**. Antigen-prezentirajuće stanice fagocitiraju patogen na mjestu njegova ulaska u organizam, razgrade ga te njegove antigene izlože na svojoj staničnoj membrani – prezentiraju ga limfocitima. Limfociti T i B koji na svojoj membrani imaju receptor za taj antigen prepoznaju ga i vežu, što uzrokuje njihovu **aktivaciju** - masovnu proliferaciju baš tog kлона limfocita te preobrazbu limfocita. Limfociti T se preobražavaju (**diferenciraju**) u **citotoksične** limfocite T, **pomagačke** limfocite T ili **regulacijske** limfocite T. Citotoksični limfociti T liziraju stanice na kojima su prepoznali strani antigen, pomagački limfociti T pomažu proliferaciju limfocita T i B, a regulacijski limfociti T ograničavaju aktivnost limfocita. Limfociti B mogu se diferencirati u **plazma stanice** koje izlučuju protutijela ili u **memorijske** stanice. Memorijske se stanice aktiviraju pri kasnijem susretu s istim antigenom i omogućuju bržu reakciju organizma te nam daju dugoročnu imunost na neki antigen i temelj su aktivne imunizacije (**sekundarni imunski odgovor**, za razliku od **primarnog imunskog odgovora** koji se odvija pri prvom susretu s antigenom).

**Aktivna imunizacija** se, dakle, događa pri prvom susretu s nekim antigenom, odnosno patogenom, kao na primjer u slučaju kozica, te pri cijepljenju kada umjetnim putem antigen unosimo u organizam (u mnogo manjem broju ili čak oslabljen/inaktiviran) kako bi potaknuo stvaranje imunološkog odgovora i razvoj memorijskih limfocita (primjerice cijepljenje protiv ospica ili tetanusa). Za razliku od toga, temelj imunosti pri **pasivnoj imunizaciji** su u tijelo unesene već gotove komponente imunosti, primjerice umjetno stvorena protutijela ili majčina protutijela koja su novorođenčad dobila od majke transplacentarnim putem.

## Humoralni imunosni odgovor

Temelj humoralnog imunosnog odgovora su **protutijela**, **imunoglobulini** koje izlučuju plazma stanice. Plazma stanice nastaju nakon aktivacije limfocita B nekim specifičnim antigenom i jedan klon plazma stanica izlučuje protutijela koja prepoznaju samo taj antigen. Protutijela imaju oblik slova Y, a sastoje se od dva dugačka i dva kratka lanca. Protutijela imaju nekoliko različitih funkcija: 1) privlače fagocite, odnosno „obilježavaju“ ono što treba fagocitirati i olakšavaju djelovanje fagocita; 2) vežu se na toksine i tako ih neutraliziraju; 3) blokiraju patogene mjesta na virusnim i bakterijskim bjelanjčevinama čineći ih tako inaktivnima; 4) aktiviraju sustav komplementa.

Tijekom imunosnog odgovora nastaje nekoliko različitih tipova imunoglobulina. **Imunoglobuline tipa M** izlučuju nezreli limfociti B tijekom prve reakcije na antigen (pri primarnom imunosnom odgovoru) i oni snažno aktiviraju sustav komplementa. Također, sudjeluju u prepoznavanju aglutinogena sustava krvnih grupa. Imunoglobulini tipa G stvaraju se u najvećem broju i sudjeluju u sekundarnom imunosnom odgovoru te su jedini imunoglobulini koji mogu prijeći transplacentarnu barijeru. **Imunoglobulini tipa A** obično se nalaze u crijevu te sekretima egzokrinih žlijezda, poput sline ili suza, vežu se na toksine te izvanstanične patogene. **Imunoglobulini tipa E** vezani su na membranu mastocita i vežu se na specifične antigene, aktivirajući tako mastocite u **alergijskoj reakciji** ili imunosnom odgovoru na parazite. **Imunoglobulini tipa D** vezani su na membranu limfocita B gdje djeluju kao specifični receptori.

## Citokini

Osim izravnim vezanjem pomoću receptora (kao što je slučaj između antigen–prezentirajućih stanica i limfocita), stanice imunosnog sustava međusobno (ali i sa stanicama drugih organa, primjerice hipotalamusom) komuniciraju posebnim signalnim molekulama nazvanima **citokini**. Postoje različiti citokini, a najbrojniji su **interleukini** (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15) i **interferoni** (IF- $\alpha$ , IF- $\beta$ , IF- $\gamma$ ).

## 5.3. Trombociti i zaustavljanje krvarenja

Trombociti su krvne pločice koje nastaju u koštanoj srži odvajanjem od svojih matičnih stanica, **megakariocita**, a imaju vrlo važnu ulogu u

mehaničkom zaustavljanju krvarenja te prenose tvari potrebne za zgrušavanje krvi.

### 5.3.1. Zaustavljanje krvarenja

Zaustavljanje krvarenja (hemostaza) proces je kojim se krvarenje prvo smanjuje i zaustavlja, a potom se obnavlja oštećena krvna žila. Kako bi bila učinkovita i svrsishodna, hemostaza mora biti osjetljiva i brza te ograničenog opsega i trajanja ugruška. Hemostaza se odvija u tri faze: vazokonstrikcija oštećene krvne žile, adhezija trombocita te zgrušavanje krvi.

Po oštećenju krvne žile zbog bolnog podražaja i tromboksana A iz aktiviranih trombocita miogenim refleksom dolazi do lokalne **vazokonstrikcije**, što smanjuje veličinu ozljede te samim time i krvarenje. U sljedećoj fazi, fazi **adhezije trombocita**, ogoljeni kolagen krvne žile aktivira trombocite te oni prijanjaju uz oštećenje i aktiviraju se: postaju ljepljivi i dobivaju izdanke te otpuštaju tromboksan A. Nagomilani i međusobno slijepljeni trombociti stvaraju **bijeli trombocitni čep**. Nakon toga se u fazi zgrušavanja krvi (**hemostaze**) u bijeli trombocitni čep odlažu niti **fibrina** te nastaje nepropusni crveni trombocitni čep, **ugrušak**. Međutim, u normalnim se okolnostima fibrin ne nalazi u cirkulaciji, nego se u slučaju krvarenja mora sintetizirati iz svoje preteče, **fibrinogena**, posredstvom trombina. No, ni **trombin** u cirkulaciji ne postoji u svojem aktivnom obliku, nego se također u slučaju krvarenja mora sintetizirati iz svoje preteče **protrombina**. Za pretvorbu protrombina u trombin potrebni su ioni kalcija, trombocitni fosfolipidi i **čimbenik zgrušavanja X**. Ponovo, čimbenik zgrušavanja X u krvi se ne nalazi u aktivnom obliku, nego se aktivira kaskadnim enzimatskim reakcijama aktivacije niza različitih **čimbenika zgrušavanja u unutrašnjem ili vanjskom putu koagulacije**. Čimbenici zgrušavanja zapravo su proenzimi koji se sintetiziraju u jetri, a za sintezu nekih je potreban vitamin K (protrombin te čimbenici zgrušavanja VII, IX, X). Dakle, nakon stvaranja fibrina aktivacijom i djelovanjem niza čimbenika zgrušavanja, fibrinske se niti odlažu u bijeli trombocitni čep u koji se potom upletu i leukociti i eritrociti te nastaje **crveni trombocitni čep**. Crveni trombociti čep potom se skvrči, što dodatno pridonosi zaustavljanju krvarenja.

Važno je napomenuti da su za koagulaciju bitni i vanjski i unutrašnji put koagulacije te da oni djeluju nastavljajući se jedan na drugi. Vanjski put koagulacije aktivira ozljeda tkiva i kontakt čimbenika zgrušavanja VII s tkivnim čimbenikom zgrušavanja, dok se unutrašnji put koagulacije aktivira dodiranjem čimbenika zgrušavanja XII, prekalikreina i kininogena velike molekularne mase s kolagenom oštećenog endotela krvnih žila. Naime, prvo se aktivira vanjski put zgrušavanja krvi, ali se on gasi već po stvaranju male

količine aktiviranog čimbenika zgrušavanja X, protrombina i fibrina. Međutim, ove male količine navedenih čimbenika zgrušavanja nisu dovoljne za zaustavljanje krvarenja, ali je stvoreno dovoljno trombina za aktivaciju unutrašnjeg puta zgrušavanja te daljnje stvaranje velikih količina trombina i fibrina te, u konačnici, trombocitnog čepa.

Međutim, hemostaza i krvni ugrušak moraju biti ograničeni samo na mjesto ozljede krvne žile, što se osigurava pomoću nekoliko mehanizama: **1)** cirkulacija odnosi aktivirane čimbenike zgrušavanja do jetre koja ih uklanja iz cirkulacije; **2)** aktivirani čimbenik X stvara i **antitrombin III** koji koči učinak trombina na fibrinogen; **3)** endotel oštećene krvne žile proizvodi **prostaciklin** koji smanjuje agregaciju trombocita; **4)** **aktivirani čimbenik XII** preko prekalikreina, kao i trombin, aktivira **plazminogen** u **plazmin** – plazmin razgrađuje fibrin i fibrinogen (**fibrinoliza**), a njihovi razgradni produkti dalje inhibiraju trombin.

Nakon zaustavljanja krvarenja i fibrinolize započinje obnavljanje oštećene krvne žile.



## 6. SRCE

### 6.1. Električne osobitosti srca

### 6.2. Provođenje električnog impulsa kroz srce

### 6.3. Elektrokardiogram

### 6.4. Kontrakcija miokarda

### 6.5. Srčani ciklus

### 6.6. Srčani minutni volumen

Kako bi sve stanice ljudskog tijela mogle normalno funkcionirati i obavljati svoju zadaću, na raspolaganju moraju imati dovoljno hranjivih tvari i kisika te im se mora omogućiti stalno odstranjivanje metaboličkih otpadnih produkata. Transportni medij koji stanicama donosi hranjive tvari i kisik te odstranjuje metaboličke otpadne produkte je **krv**, a izmjena tvari između stanica i krvi se odvija kroz stjenke kapilara. Međutim, da bi krv mogla teći žilama, potrebna je određena razlika tlakova koju stvara **srce**. Srce je, dakle, mišić koji djeluje kao crpka krvi. Srčani mišić naziva se **miokard**, a od skeletnog se mišića razlikuje građom i fiziološkim obilježjima (Tablica 4.1.), no temeljni mehanizam kontrakcije je isti: dolazi do skraćivanja sarkomera i stanica srčanog mišića (**miocita**) te tako i cijelog srca.

### 6.1. Električne osobitosti srca

Temelj mehaničke aktivnosti srca kao crpke su elektrofiziološka svojstva srčanog mišića koja mu omogućuju **autonomnu električnu aktivnost**.

Naime, u desnom atriju postoje posebne stanice s osobitim elektrofiziološkim svojstvima, okupljene u **sinuatrijski** čvor i predstavljaju izvor **spontane električne aktivnosti srca**. Membrane stanica sinuatrijskog čvora prirodno su propusne za ione natrija i kalcija koji polako ulaze u stanicu, što dovodi do postupne depolarizacije membrane. Dakle, čak i u mirovanju membranski potencijal stanica sinuatrijskog čvora ne miruje nego se stalno mijenja prema sve pozitivnijim vrijednostima. Kada membranski potencijal od početnih -90 mV dosegne prag od oko -40 mV, natrijski kanali se zatvaraju, a otvaraju se

dodatni kalcijски kanali koji uzrokuju brz porast membranskog potencijala i konačnu depolarizaciju miocita sinuatrijskog čvora. Ovako pozitivan membranski potencijal zatvara kalcijске kanale i otvara kalijске kanale što dovodi do pada membranskog potencijala na početnu vrijednost, odnosno repolarizacije miocita sinuatrijskog čvora. Ponovna negativna vrijednost membranskog potencijala od -90mV ponovo otvara natrijske i kalcijске kanale te započinje novi ciklus. Ova spontana ritmična električna aktivnost sinuatrijskog čvora predstavlja prirodni **predvodnik (pacemaker)** srca.

## 6.2. Provođenje električnog impulsa kroz srce

Spontana depolarizacija sinuatrijskog čvora stvara električni impuls koji se provodi srcem i u konačnici dovodi do kontrakcije.

Električni se impuls iz sinuatrijskog čvora srcem širi u susjedne miocite atrija kroz posebne spojeve kojima su svi miociti povezani, a koji omogućuju prelazak akcijskog potencijala s jednog miocita na drugi. Zbog ovakvog prijenosa akcijskog potencijala sa stanice na stanicu miokard djeluje kao **funkcionalni sincicij** te se kontrahira kao jedna cjelina. Akcijski potencijal se s atrija na ventrikule ne širi izravno jer to sprječava prsten vezivnog tkiva koji atrije dijeli od ventrikula (***annulus fibrosus***), nego se električni impuls kanalizira kroz poseban **provodni sustav srca**.

Provodni sustav srca čine posebni miociti koji imaju sposobnost brzog provođenja električnih impulsa, a koji su organizirani u **atrioventrikularni čvor** (i sinuatrijski čvor pripada provodnom sustavu srca) te **Hisov snop** i **Purkinjeova vlakna** koja su raspoređena po cijeloj površini endokarda. Atrioventrikularni čvor nalazi se na prijelazu desnog atrija u desni ventrikul i električni impuls može prijeći u ventrikule samo kroz njega. Nakon prolaska kroz atrioventrikularni čvor električni impuls se kroz ventrikule prvo širi stanicama Hisovog snopa i Purkinjeovih vlakana, a s njih se akcijski potencijal širi na susjedne miocite te tako s miocita na miocit cijelim miokardom ventrikula.

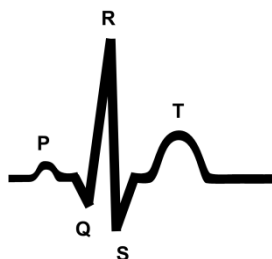
## 6.3. Elektrokardiogram

Putovanje akcijskog potencijala kroz srce, odnosno val depolarizacije, u okolnoj tekućini uzrokuju lokalizirani protok struje, što se na površini tijela

može zabilježiti kao promjena napona. Grafički zapis ove promjene napona naziva se **elektrokardiogram, EKG** (uređaj koji ga bilježi naziva se **elektrokardiograf**). Oblik EKG zapisa ovisi o tome gdje su u odnosu na srce postavljene elektrode koje bilježe promjenu napona. Stoga, kako bi tumačenje EKG-a bilo svrsishodno, postoje standardna mjesta postavljanja elektroda: na desno i lijevo zapešće, oko desnog i lijevog gležnja te na šest točno određenih mjesta na prsnom košu. Uobičajeno, EKG bilježi promjenu napona između desne i lijeve ruke (**prvi standardni odvod, I**), desne ruke i lijeve noge (**drugi standardni odvod, II**), te lijeve ruke i lijeve noge (**treći standardni odvod, III**). Prvi, drugi i treći standardni odvod predstavljaju Einthovenov trokut. Zabilježena promjena napona ovisi o količini struje koja trenutno prolazi srcem, a koja je jednaka količini miokarda koji se depolarizira te smjeru kretanja vala depolarizacije u odnosu na odvod. Ukoliko se veličina vala depolarizacije kreće u istom smjeru kao i odvod (primjerice, za drugi odvod od desne ruke prema lijevoj nozi tijekom depolarizacije ventrikula), onda će otklon na EKG-u biti pozitivan (krivulja ide „prema gore“). Osim standardnih odvoda, postoji još i šest prekordijalnih odvoda za koje se elektrode postavljaju na prsni koš, tako da svaka bilježi promjene napona iznad jednog dijela srca.

EKG zapis ima nekoliko osnovnih dijelova koji zrcale kretanje depolarizacije kroz srce. Depolarizacija atrijske na EKG-u stvara pozitivan otklon u obliku vala koji se naziva P val (Slika 6.1.). Slijedi kratka izoelektrična linija koja predstavlja prolaz akcijskog potencijala kroz atrioventrikularni čvor, nakon čega slijedi kompleks od tri zupca koji se naziva QRS kompleks, a predstavlja depolarizaciju ventrikula (Slika 6.1.). Nakon QRS kompleksa ponovo slijedi izoelektrični segment, ST spojnica, koja predstavlja razdoblje kada su cijeli ventrikuli depolarizirani i nema protoka struje kroz miokard. ST spojnica spaja QRS kompleks s T valom koji predstavlja repolarizaciju ventrikula (Slika 6.1.). Nakon repolarizacije ventrikula ponovo slijedi izoelektrični segment tijekom kojeg nema protoka struje do sljedećeg ciklusa, odnosno sljedećeg P vala. Repolarizacija atrijske na EKG-u se ne vidi jer se događa istovremeno s depolarizacijom ventrikula. Kako ventrikuli imaju mnogo veću mišićnu masu od atrijske te je kroz njih protok struje mnogo veći nego kroz atrijske, EKG zapis repolarizacije atrijske maskiran je EKG zapisom depolarizacije ventrikula.

Promjene EKG-a ukazuju na promjene električne aktivnosti srca koje su obično posljedica bolesti srca. Primjerice, iz EKG zapisa možemo saznati frekvenciju srca te radi li srce ritmično ili ne. Također, možemo saznati postoji li hipertrofija srca (ako su otkloni na EKG-u neuobičajeno veliki), odnosno postoji li dio miokarda koji je bolestan ili oštećen te se kroz njega akcijski potencijal širi promijenjeno ili se uopće ne širi.



**Slika 6.1. Elektrokardiogram**

#### **6.4. Kontrakcija miokarda**

Nakon širenja akcijskog potencijala miokardom dolazi do kontrakcije miokarda koja se odvija po istim načelima kao kontrakcija skeletnog mišića. Međutim, za razliku od skeletnog mišića kod kojeg je za kontrakciju važan unutarstanični kalcij pohranjen u sarkoplazmatskoj mrežici, za kontrakciju miokarda važan je i izvanstanični kalcij koji tijekom akcijskog potencijala ulazi u miocit.

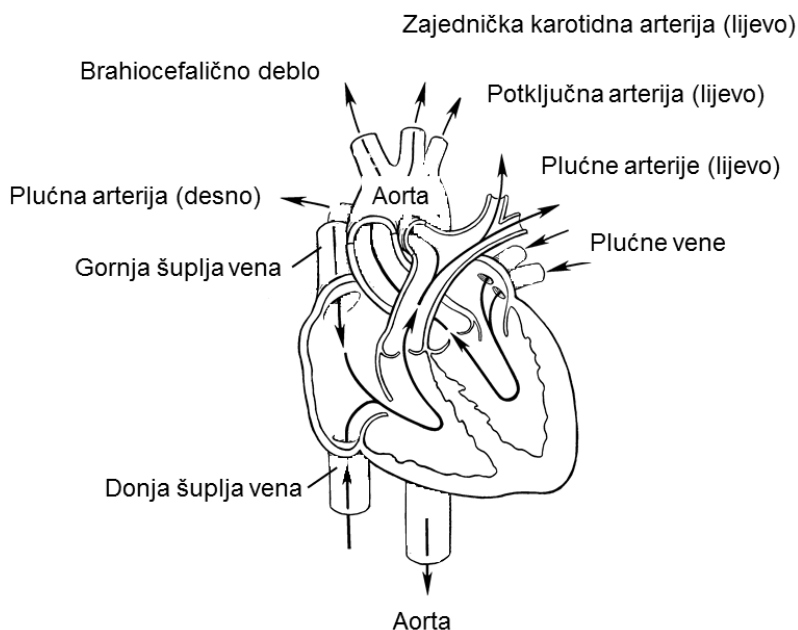
Osim toga, za razliku od skeletnog mišića, srce je izrazito podložno utjecaju autonomnog živčanog sustava, odnosno njegovih hormona te simpatikus i parasimpatikus značajno mogu mijenjati rad srca.

#### **6.5. Srčani ciklus**

Pojam **srčani ciklus** odnosi se na zbivanja tijekom jednog otkucaja srca (Slika 6.2.).

Srčani ciklus započinje kada sinuatrijski čvor generira akcijski potencijal i započne kontrakciju atrijsa. Kontrakcija atrijsa naziva se **sistola atrijsa**. Neposredno pred početak srčanog ciklusa cijelo srce (i atrijsa i ventrikuli) je relaksirano (**dijastola atrijsa i ventrikula**). U tom su trenu atrioventrikularni zalisci otvoreni i krv spontano ulazi iz šupljih vena u atrijsa te iz atrijsa u ventrikule. Pulmonalni i aortni zalisci su zatvoreni te se ventrikuli pune

krvlju. Sistola atrija u ventrikul ubaci dodatni volumen krvi koji postaje važan u određenim okolnostima. Naime, volumen krvi koji u ventrikul uđe



**Slika 6.2. Kretanje krvi kroz srce tijekom srčanog ciklusa**

sistolom atrija iznosi oko 15-20% volumena krvi u ventrikulu na kraju dijastole ventrikula (volumen krvi u ventrikulu na kraju dijastole ventrikula naziva se **end-dijastolički volumen** (prema engl. *end-diastolic volume*) i iznosi oko 120 - 140 mL.) Sistola je u mirovanju obično dvostruko kraća od dijastole. Kod povećanja srčane frekvencije srčani se ciklus skraćuje i to prvenstveno skraćivanjem vremena dijastole pa se ventrikuli kraće pune. Volumen krvi koji tada sistola atrija doda u ventrikul predstavlja veći udio end-dijastoličkog volumena ventrikula te postaje važniji.

Kada akcijski potencijal dosegne ventrikule, započinje kontrakcija ventrikula, **sistola ventrikula**. Kontrakcija miokarda povećava tlak u šupljini ventrikula koji atrioventrikularne zaliske potisne prema atrijima i zatvori ih. Zatvaranje atrioventrikularnih zalistaka uzrokuje „udarac“ i vibracije koje se slušajući

prsni koš slušalicama mogu čuti kao **prvi srčani ton**. Iako je zbog kontrakcije miokarda tlak unutar ventrikula povećan, u početku nije dovoljan za otvaranje pulmonalnih, odnosno aortnih zalistaka pa nema odlaska krvi iz ventrikula, to jest volumen ventrikula se ne smanjuje, zbog čega se ovaj dio kontrakcije ventrikula naziva **izovolumetrička kontrakcija**. U konačnici, tlak u ventrikulima nadvlada tlak krvi u plućnoj arteriji, odnosno aorti, potisne pulmonalne i aortne zaliske te se oni otvaraju, a krv se iz ventrikula izbaci u plućnu arteriju i aortu. Kada tlakovi u plućnoj arteriji i aorti nadvladaju tlak u ventrikulu, tlak krvi potisne pulmonalne i aortne zaliske te se oni zatvaraju, što se može čuti kao **drugi srčani ton**. Poslije sistole ventrikula slijedi dijastola ventrikula koja također ima svoju izovolumetričku fazu. Za vrijeme sistole ventrikula atrijski su bili u razdoblju dijastole i krv je spontano navirala u njih iz šupljih vena, odnosno plućne vene. Kada tlak u atrijskim nadvlada tlak u ventrikulima, otvaraju se atrioventrikularni zalisci.

Volumen krvi koji se iz ventrikula izbaci u jednom otkucaju iznosi oko 70 mL i taj se volumen naziva **udarni volumen**. Udarni volumen ovisi o **tlaku punjenja srca (predopterećenje, engl. *preload***, koji ovisi o venskom priljevu), sili koju srce razvija kontrakcijom, te **naknadnom opterećenju – tlaku protiv kojeg srce izbacuje krvi u pulmonalnu arteriju i aortu (engl. *afterload*)**.

Dakle, iz ventrikula se ne izbaci cijeli end-dijastolički volumen, nego samo jedan njegov dio koji se naziva **ejekcijska frakcija** i kod zdravog srca iznosi oko 0,6, to jest 60% end-dijastoličkog volumena ( $\frac{\text{udarni volumen}}{\text{end-dijastolički volumen}}$ ), tako da na kraju sistole u ventrikulima ostaje oko 50 mL krvi. Smanjenje ejakcijske frakcije ukazuje na bolesno srce.

Tijekom srčanog ciklusa mijenja se i tlak u velikim krvnim žilama, plućnoj arteriji i aorti. Tlak u aorti najveći je tijekom sistole ventrikula, **sistolički arterijski tlak**, i kod zdravog čovjeka iznosi oko 120 mmHg, dok je najmanji pred kraj dijastole, **dijastolički arterijski tlak**, kada iznosi oko 80 mmHg. Tlakovi u plućnom optoku se tijekom srčanog ciklusa mijenjaju slično, no mnogo su niži. Naime, iako kroz plućni optok protječe jednak volumen krvi kao u sustavnom optoku, ukupan otpor u plućnom optoku mnogo je manji te su i tlakovi mnogo manji nego u sustavnom optoku.

Kada se tijekom sistole ventrikula krv izbaci u krvne žile, arterijama se prenese val koji se na periferiji može pipati kao **arterijski puls**.

## 6.6. Srčani minutni volumen

Volumen krvi koji srce izbaci u jednoj minuti naziva se **srčani minutni volumen**, a umnožak je udarnog volumena srca i broja otkucaja srca u jednoj minuti. Međutim, srčani minutni volumen nije uvijek stalan, nego se može mijenjati ovisno o trenutnim uvjetima i potrebama organizma.

### 6.6.1. Intrinzična kontrola srčanog minutnog volumena

Najvažniji kontrolni mehanizam srčanog minutnog volumena je **Frank-Starlingov zakon**. Ova dva fiziologa primijetila su da je, do određene granice, snaga kontrakcija ventrikula bolja kada su ventrikuli prije kontrakcije jače rastegnuti. Drugim riječima, što je end-dijastolički volumen veći, snaga kontrakcija ventrikula je bolja. Ako je end-dijastolički volumen veći i ako je veća snaga kontrakcije, veći je i udarni volumen, što dovodi i do većeg minutnog volumena.

Iz Frank-Starlingovog zakona proizlaze i dva važna obilježja srca. 1) **Srčani minutni volumen jednak je venskom priljevu krvi u srce**. Kako smo vidjeli, udarni volumen srca povećava se usporedno s end-dijastoličkim volumenom ventrikula. Budući da end-dijastolički volumen ventrikula ovisi o punjenju atrijsa, a punjenje atrijsa ovisi o venskom priljevu krvi u atrijsu, end-dijastolički volumen zapravo je proporcionalan venskom priljevu u atrijsu. Nadalje, iz činjenice da srčani minutni volumen ovisi o end-dijastoličkom volumenu slijedi da je srčani minutni volumen jednak venskom priljevu krvi u srce. 2) **Minutni volumen oba ventrikula usklađen je i jednak**. Naime, ako se poveća venski priljev u desni atrij, poveća se i minutni volumen desnog ventrikula. Nakon što prođe kroz plućni optok, taj povećani minutni volumen desnog ventrikula u konačnici dođe do lijevog atrijsa i predstavlja povećani venski priljev u lijevi atrij, a kada je povećan priljev u lijevi atrij, poveća se i minutni volumen lijevog ventrikula. Dakle, u konačnici su minutni volumen desnog ventrikula i minutni volumen lijevog ventrikula usklađeni i jednaki.

### 6.6.2. Ekstrinzična kontrola srčanog minutnog volumena

Rad srca kontroliraju autonomni živčani sustav i dio endokrinog sustava.

Simpatička stimulacija dovodi do otpuštanja noradrenalina koji se veže na  $\beta_1$ -receptore na miocitima i djeluje **pozitivno inotropno** (povećava snagu kontrakcije) jer potiče ulazak kalcija u miocit iz izvanstanične tekućine i sarkoplazmatske mrežice te **pozitivno kronotropno** (povećava srčanu

fekvenciju). Na taj način simpatikus povećava srčani minutni volumen povećanjem udarnog volumena i povećanjem frekvencije.

S druge strane aktivacija parasimpatikusa putem njegova medijatora acetilkolina (ili bolje rečeno, smanjena aktivnost simpatikusa omogućava veći utjecaj parasimpatikusa na srce) djeluje negativno kronotropno i negativno inotropno.

Na srce djeluju i hormoni srži nadbubrežne žlijezde, noradrenalin i adrenalin, koji na srce imaju učinak jednak učinku simpatikusa.

Acidoza na srce djeluje negativno inotropno zbog kompeticije  $H^+$  iona s  $Ca^{2+}$  za njihova mjesta vezivanja na troponin.



## 7. KRVNE ŽILE I KRVOTOK

### 7.1. Krvne žile

### 7.2. Kontrola arterijskog tlaka

### 7.3. Lokalna kontrola protoka krvi

### 7.4. Venski sustav

### 7.5. Mikrocirkulacija

### 7.6. Krvni optoci

### 7.1. Krvne žile

Sve veće krvne žile građene su na isti način. Izvana se nalazi sloj vezivnog tkiva, **tunica adventitia**, u kojoj su između kolagenih vlakana položeni živci. Ispod adventicije nalazi se debeli srednji sloj, **tunica media** koja je zaslužna za elastičnost krvnih žila, a sadrži vlakna elastina i glatke mišiće. Vaskularni glatki mišići su dugačke stanice glatkog mišića, spiralno omotane oko krvne žile, a spojene su posebnim spojevima koji omogućuju širenje depolarizacije neposredno s jedne stanice na drugu. Unutrašnji sloj krvne žile je **tunica intima** koja se sastoji od tankog sloja endotelnih stanica.

Najmanje krvne žile nazivaju se **kapilare**, a sastoje se od samo jednog sloja endotelnih stanica, izvana okruženog debelom bazalnom laminom koja sadrži kolagen. Postoje tri vrste kapilara koje se međusobno razlikuju po propusnosti (**permeabilnosti**). **Kontinuirane kapilare** zbog tijesnih spojeva među stanicama imaju najmanju propusnost, a nalaze se u koži, plućima, središnjem živčanom sustavu i mišićima. **Fenestrirane kapilare** su propusnije i nalaze se u tkivima u kojima se događa difuzija velike količine vode i tvari, poput bubrežnih glomerula, crijevnih resica te endokrinih žlijezda. **Diskontinuirane kapilare** zbog velikih razmaka između stanica imaju najveću propusnost i nalaze se u tkivima u kojima je potreban prijelaz eritrocita kroz kapilarnu stjenku, primjerice u koštanoj srži, jetri i slezeni.

Vaskularne glatke mišićne stanice imaju sposobnost kontrakcije, čime se smanjuje lumen krvne žile (**vazokonstrikcija**). Vazokonstrikcija je također posredovana ulaskom kalcija u citosol iz sarkoplazmatske mrežice i

izvanstanične tekućine kroz kalcijске kanale, no u njihovom otvaranju važnu ulogu imaju drugi stanični glasnici. Blokiranje kalcijških kanala u vaskularnim glatkim mišićima lijekovima poput verapamila dovodi do jatrogene vazodilatacije, što se iskorištava u liječenju povišenog krvnog tlaka.

Nakon odstranjivanja kalcija iz citoplazme dolazi do relaksacije vaskularne glatke mišićne stanice i do širenja lumena krvne žile (**vazodilatacija**). Postoje brojne endogene molekule koje posreduju vazokonstrikciju i vazodilataciju, ovisno o trenutnim uvjetima i potrebama organizma. Endogenim vazokonstriktorima pripadaju **endotelin-1**, **angiotenzin II** te **noradrenalin**. Endotelin-1 izlučuju endotelne stanice tijekom hipoksije te u prisutnosti angiotenzina II, antidiuretskog hormona i noradrenalina. Endogenim vazodilatatorima pripadaju **dušični oksid (NO)** i **prostaciklin**. NO endotelne stanice izlučuju kada je protok kroz krvnu žilu povećan ili u prisutnosti medijatora koji povećavaju intracelularnu razinu kalcija, poput histamina, bradikinina, serotonin ili tvari P.

Budući da u prisutnosti nekih medijatora ili zbog promjena protoka krvi endotel izlučuje vazokonstriktore (endotelin-1, tromboksan A<sub>2</sub>) ili vazodilatatore (NO, prostaciklin) krvnih žila, on ima veliku ulogu u regulaciji tonusa krvnih žila.

## 7.2. Kontrola arterijskog tlaka

Kako bi dobro obavljali svoju zadaću, organi i tkiva moraju imati stalan protok krvi. Ovisno o trenutnim potrebama, organi i tkiva promjenom vaskularnog otpora mogu mijenjati svoj trenutni protok krvi, neovisno o ostalim dijelovima tijela. Međutim, promjena protoka krvi na razini jednog organa ne smije dovesti do promjene sustavnog protoka krvi i arterijskog tlaka, što se osigurava stalnom kontrolom i regulacijom arterijskog krvnog tlaka. Jednako tako se krvni tlak kontrolira i regulira ovisno o ukupnom stanju cijelog tijela i trenutnih uvjeta u kojima se nalazi.

Temeljni mehanizam kontrole arterijskog tlaka je negativna povratna sprega, a regulacija može biti brza ili spora.

### 7.2.1. Kratkoročna kontrola arterijskog tlaka

U slučaju arterijskog tlaka, detektori koji prate srednji arterijski tlak su **baroreceptori** u karotidnom sinusu i luku aorte koji se rastežu ili skupljaju ovisno o tlaku. (**Srednji arterijski tlak** ovisi o ukupnom perifernom

vaskularnom otporu i minutnom volumenu srca.) U slučaju pada srednjeg arterijskog tlaka, baroreceptori se stežu, što smanjuje njihovo odašiljanje signala aferentnim živcima (n. glossopharyngeus i n. vagus) u moždano deblo. Aktivnost simpatikusa se povećava, što dovodi do periferne vazokonstrikcije (povećava se periferni vaskularni otpor) te povećanja srčane frekvencije i kontraktilnosti, ali i venokonstrikcije čime se povećava venski priljev (što sve povećava srčani minutni volumen). Usporedno s povećanom aktivnosti simpatikusa smanjuje se aktivnost parasimpatikusa, što doprinosi povećanju srčane frekvencije. Na ovaj način simpatikus i parasimpatikus dovode do povećanja srednjeg arterijskog tlaka. U slučaju povećanja srednjeg arterijskog tlaka, odgovor baroreceptora i autonomnog živčanog sustava je suprotan.

Baroreceptori su najosjetljiviji u rasponu srednjeg arterijskog tlaka od 80 do 150 mmHg te omogućuju neposrednu, brzu regulaciju srednjeg arterijskog tlaka.

### 7.2.2. Dugoročna kontrola arterijskog tlaka

Dugoročna kontrola arterijskog tlaka temelji se na regulaciji količine vode i natrija u organizmu, a taj je proces sporiji od regulacije tlaka baroreceptorima.

Pad srednjeg arterijskog tlaka i promjena aktivnosti baroreceptora zbog pada srednjeg arterijskog tlaka združeno uzrokuju smanjenje perfuzije bubrega te posljedično smanjenje izlučivanja natrija i vode bubregom. Usto, i aktivacija simpatikusa i smanjenje tlaka u bubrežnim arteriolama dovode do izlučivanja **reninina** iz glomerula bubrega i aktivacije **renin-angiotenzin-aldosteron sustava**. **Renin** je proteolitički enzim koji aktivira angiotenzinogen u angiotenzin I koji se u plućima prevodi u angiotenzin II. **Angiotenzin II** ima dva učinka: **1)** snažan je vazokonstriktor, čime povećava periferni vaskularni otpor i tako podiže srednji arterijski tlak; **2)** potiče izlučivanje hormona **aldosterona** iz kore nadbubrežne žlijezde koji u bubrežnim tubulima potiče reapsorpciju natrija. Svi ovi mehanizmi zajedno dovode do zadržavanja natrija i vode u organizmu te povećanja srednjeg arterijskog tlaka. Nasuprot tome, povećanje srednjeg arterijskog tlaka ove mehanizme aktivira u suprotnom smjeru, što u konačnici dovodi do smanjenja srednjeg arterijskog tlaka.

### 7.3. Lokalna kontrola protoka krvi

Osim centralne kontrole krvnog tlaka i srčanog minutnog volumena, tkiva i organi samostalno mogu kontrolirati vlastiti protok kako bi zadovoljio njihove trenutne potrebe. Kontrola protoka kroz organe na lokalnoj se razini odvija pomoću nekoliko mehanizama: **autoregulacijom**, **autokoidima** te kao odgovor na **metaboličke čimbenike**.

Autoregulacijom tkiva i organi održavaju vlastiti protok stalnim, bez obzira na promjene perfuzijskog tlaka organa. Autoregulacija se odvija na dva načina. **1)** Prvi se način naziva **miogeni odgovor** krvne žile. Rastezanje krvnih žila organa zbog povećanog dotoka krvi aktivira s rastezanjem povezane kalcijске kanale. Povećana unutarstanična koncentracija kalcija dovodi do kontrakcije glatke mišićne stanice krvne žile te se zbog vazokonstrikcije smanjuje protok kroz organ. Smanjen dotok krvi u organ inaktivira s rastezanjem povezane kalcijске kanale te dolazi do vazodilatacije. **2)** Drugi način je povezan s **lokalno sintetiziranim vazodilatatorima**. Kada se protok krvi kroz organ poveća, lokalni se vazodilatatori razrjeđuju te dolazi do vazokonstrikcije. Nasuprot tome, kada se protok krvi kroz organ smanji, lokalni se vazodilatatori akumuliraju te dolazi do vazodilatacije. Mehanizam autoregulacije djelotvoran je u rasponu perfuzijskog tlaka od 50 do 170 mmHg.

Autokoidi su lokalno stvoreni hormoni te na lokalni protok krvi kroz organ najizraženije utječu u posebnim okolnostima. Primjerice, u upali lokalno stvoreni **histamin** i **bradikinin** dovode do vazodilatacije (te posljedičnog povećanja protoka), povećanja propusnosti žilne stijenke i oticanja tkiva. Nasuprot tome, **tromboksan A<sub>2</sub>** kojeg otpuštaju trombociti aktivirani oštećenjem krvne žile dovodi do vazokonstrikcije te posljedičnog smanjenja protoka krvi kroz oštećenu žilu, što smanjuje krvarenje.

Metabolički čimbenici snažno mogu utjecati na protok krvi kroz neki organ. Najvažniji metabolički čimbenici su **K<sup>+</sup>**, **CO<sub>2</sub>**, **adenozin**, **hipoksija**, **H<sup>+</sup>** te **mliječna kiselina**. Hiperkalemija, acidoza, laktacidoza, adenzin, povećanje CO<sub>2</sub> i tkivna hipoksija dovode do vazodilatacije, što je posebno važno u nekim organima, poput mozga.

#### 7.3.1. Osobitosti protoka krvi kroz pojedine organe

Iako čine oko 50% mase tijela, u mirovanju **mišići** koriste samo oko 15-20% srčanog minutnog volumena. Zahvaljujući simpatički posredovanoj vazokonstrikciji arteriola, većina kapilara mišića u mirovanju je kolabirana.

Međutim, zbog **metaboličke hiperemije** posredovane povećanom koncentracijom iona  $K^+$  i  $CO_2$  koje otpuštaju mišići te adenozinom dolazi do nadvladavanja simpatičke konstrikcije arteriola i regrutacije kapilara. Zbog toga tijekom tjelovježbe mišići mogu koristiti i preko 80% srčanog minutnog volumena.

**Mozak** koristi oko 15% srčanog minutnog volumena i izrazito je osjetljiv na hipoksiju, zbog čega je lokalna kontrola protoka krvi u mozgu vrlo dobro razvijena te održava stalni tlak krvi između 50 i 170 mmHg. Jednako tako, povećana aktivnost nekog dijela mozga proizvodi više metabolita te zahtijeva veću dopremu kisika i hrane pa se u aktivnim dijelovima mozga mora povećati protok krvi. Najvažniji metabolički čimbenici održavanja stalnog protoka u mozgu su ioni  $K^+$  i  $CO_2$ .

**Srce** je veliki potrošač kisika, osobito tijekom tjelovježbe. Osim velikih zahtijeva za kisikom, tijekom tjelovježbe dolazi i do skraćivanja diastole, odnosno vremena u kojem se pune koronarne krvne žile te su sposobnosti lokalne kontrole protoka krvi izrazito važne. Srce svoje potrebe za kisikom tijekom tjelovježbe zadovoljava izrazito razvijenom kontrolom lokalnog protoka krvi metaboličkom hiperemijom, koja je posredovana hipoksijom, ionima  $K^+$  i adenozinom.

**Koža**, zbog svoje važne zadaće u termoregulaciji, ima veliku sposobnost promjene protoka krvi. U koži, osobito u koži dlanova, stopala i dijela lica, postoje arterijsko-venske anastomoze. Po detekciji temperature okoliša u hipotalamusu, primjerice niske temperature, poveća se simpatička aktivnost i dolazi do vazokonstrikcije kožnih žila te smanjenog protoka kroz njih. Na taj način je koža manje prokrvljena te se gubi manje topline. Nasuprot tome, po detekciji visoke temperature okoliša dolazi do vazodilatacije kožnih žila i povećanog prijenosa topline u okoliš.

Iako druga tkiva na hipoksiju reagiraju vazokonstrikcijom, u **plućima** je situacija nešto drugačija. Plućna cirkulacija nije kontrolirana metaboličkim produktima niti autonomnim živcima nego mehanizmom koji se zove **hipoksična plućna vazokonstrikcija**. Naime, u hipoksičnim dijelovima pluća ovim mehanizmom dolazi do vazokonstrikcije te se krv iz slabo ventiliranih dijelova preusmjerava u dobro ventilirane dijelove, čime se ventilacijsko-perfuzijski omjer održava optimalnim. Dok je u ovom slučaju takav mehanizam povoljan, u slučajevima globalne hipoksije, primjerice kod kronične plućne bolesti, ovaj mehanizam dovodi do vazokonstrikcije na razini cijelih pluća, što povećava plućni arterijski tlak i dovodi do patološkog stanja koje nazivamo plućna hipertenzija.

## 7.4. Venski sustav

Venski sustav ima dvije važne uloge: vene vraćaju krv u srce te venski sustav djeluje kako spremnik krvi.

Naime, vene su izrazito rastezljive te mogu primiti velike količine krvi, čak i do 60% ukupnog volumena. U slučaju potrebe, primjerice kod velikog krvarenja, aktiviranjem simpatikusa dolazi do konstrikcije vena i krv se potisne prema srcu povećavajući tako venski priljev te posljedično srčani minutni volumen.

Tlak krvi na stijenke šupljih vena u prsištu se izražava kao **centralni venski tlak** i kod čovjeka koji leži jednak je tlaku u desnom atriju. Centralni venski tlak ovisan je o ukupnom volumenu krvi te sposobnosti desnog ventrikula za izbacivanje krvi. Ukoliko je ukupan volumen krvi smanjen, primjerice pri krvarenju ili dehidraciji, i centralni venski tlak je manji. S druge strane, ako je sposobnost desnog ventrikula za izbacivanje krvi smanjena, dolazi do povećanja centralnog venskog tlaka: zbog smanjene sposobnosti izbacivanja krvi, više krvi ostaje u ventrikulu što retrogradno povećava tlak u desnom atriju. Kako je tlak u desnom atriju jednak centralnom venskom tlaku, zbog smanjene sposobnosti izbacivanja krvi desnog ventrikula dolazi do povećanja centralnog venskog tlaka.

## 7.5. Mikrocirkulacija

**Mikrocirkulacija** je mjesto gdje se događa izmjena tvari između krvi i tkiva.

Kao što je već spomenuto, ovisno o vrsti, kapilare imaju veću ili manju sposobnost propuštanja vode i tvari u intersticij. Kapilare su mnogo propusnije za vodu i ione nego za veće molekule poput bjelančevina. Budući da bjelančevine ne mogu prijeći iz kapilara u intersticij, one su u kapilarama odgovorne za **koloidni osmotski tlak (onkotski tlak)** krvi, koji je prema tome u krvi veći nego u intersticijskoj tekućini pa navlači vodu iz intersticija u žile. Onkotskom se tlaku u kapilarama suprotstavlja **hidrostatski tlak krvi** kojim krv pritišće kapilarne stijenke i tjera vodu iz kapilara u intersticij. Prema tome, ukupan promet vode kroz kapilarnu stijenku ovisi o ravnoteži između onkotskog i hidrostatskog tlaka krvi.

Promjene onkotskog ili hidrostatskog tlaka krvi mogu dovesti do nakupljanja vode u intersticiju (**edem**). Primjerice, ako se zbog bolesti jetre premalo stvaraju bjelančevine, ili se one gube zbog bolesti bubrega, onkotski tlak krvi

se smanjuje i prevlada hidrostatski tlak koji vodu gura iz kapilara u intersticij. Slično tome, kod bolesti srca kod kojih se smanjuje srčana funkcija dolazi do retrogradnog „nakupljanja“ krvi: kod smanjene funkcije desnog ventrikula krv se nakuplja u venskom sustavu, a kod smanjene funkcije lijevog ventrikula krv se nakuplja u plućnoj cirkulaciji. Nakupljanje krvi povećava hidrostatski tlak u venama, koji može nadvladati onkotski tlak te se voda cijedi iz žila u intersticij.

## 7.6. Krvni optoci

Krvni optok koji organu donosi hranjive tvari i kisik naziva se **nutritivni krvni optok**, a imaju ga svi organi. Uz nutritivni optok, neki organi imaju i dodatni krvni optok koji im omogućuje obavljanje njihove zadaće, a takav se optok naziva **funkcionalni krvni optok**. Primjerice, zadaća pluća je oksigeniranje krvi, zbog čega se sva krv koja s periferije dolazi u srce mora usmjeriti u pluća. Dakle, krv s periferije bogata ugljikovim dioksidom (deoksigenirana, **venska krv**) se iz desnog atrija kroz desni ventrikul srca usmjerava u plućnu arteriju te u pluća. Nakon oksigenacije u plućima, krv bogata kisikom (**oksigenirana krv**) usmjerava se plućnom venom u lijevi atrij. Put krvi od desnog atrija do lijevog atrija je funkcionalni optok pluća i naziva se **plućni („mali“) optok**. Iz lijevog se atrija oksigenirana krv kroz lijevi ventrikul i aortu usmjerava dalje u kapilarnu mrežu svih organa periferije gdje predaje kisik tkivima. Deoksigenirana se krv potom skuplja u venama i gornjom i donjom šupljom venom dolazi do desnog atrija gdje ponovo započinje plućni optok. Put krvi od lijevog atrija preko periferije do desnog atrija naziva se **sustavni („veliki“) optok**.

I plućni i sustavni krvni optok imaju jednaku temeljnu organizaciju: arterije se granaju na kapilare, a iz kapilara krv odlazi u vene (**arterije → kapilare → vene**). Međutim, postoji krvni optok koji ima drugačiju organizaciju: **arterije → kapilare → vene/arterije → kapilare → vene**. Takav krvni optok u kojem se dva puta pojavljuju kapilare naziva se **portalni krvni optok**, a nalazi se u jetri, bubregu i između hipotalamusa i hipofize, a u svakom organu obavlja posebnu zadaću.

Poseban oblik krvnog optoka nalazi se kod djeteta tijekom intrauterinog razvoja. Naime, pluća ploda tijekom intrauterinog života ne obavljaju svoju funkciju oksigeniranja krvi te je krvni optok ploda (**fetalni krvni optok**) organiziran kako bi zaobišao pluća. Oksigenirana krv koja dolazi iz posteljice pupčanom venom do ploda ulazi kroz donju šuplju venu u desni atrij, gdje se

miješa s deoksigeniranom krvi koja u desni atrij dolazi gornjom šupljom venom. Iz desnog atrija veći se dio krvi odmah usmjerava kroz **foramen ovale** u lijevi atrij te kroz lijevi ventrikul u aortu i sustavnu cirkulaciju. Manji dio krvi ipak odlazi u plućnu arteriju, no ne odlazi u pluća jer je tlak u nefunkcionalnim plućima ploda iznimno visok, mnogo veći nego u sustavnoj cirkulaciji, i ne dozvoljava ulaz krvi. Nasuprot tome, visok tlak u plućima krv iz plućne arterije „tjera“ u fetalnu krvnu žilu **ductus arteriosus Bottali** koja spaja plućnu arteriju i aortu, gdje je tlak niži. Dakle, iz desnog atrija oksigenirana krv iz posteljice preko foramena ovale i lijeve strane srca te ductus arteriosus Bottali dolazi u aortu i sustavnu cirkulaciju.



## 8. DIŠNI SUSTAV

### 8.1. Organizacija dišnog sustava

### 8.2. Mehanika disanja

### 8.3. Difuzija plinova kroz alveolarno-kapilarnu membranu

### 8.4. Prijenos kisika i ugljikovog dioksida krvlju

### 8.5. Kontrola disanja

Zadaća dišnog sustava je osiguravanje dovoljne količine kisika za metabolizam stanica te uklanjanje ugljikovog dioksida nastalog staničnim metabolizmom. Disanje obuhvaća tri ključna procesa: ventilaciju, difuziju plinova te perfuziju. Ventilacija je proces izmjene plinova između plućnih alveola i okoline, dok se difuzija odnosi na proces izmjene plinova između plućnih alveola i plućnih kapilara. Perfuzija je prijenos plinova između pluća i tkiva.

### 8.1. Organizacija dišnog sustava

Dišni sustav započinje gornjim dišnim putovima (nos, ždrijelo, grkljan) koji se nastavljaju u donje dišne putove (traheja, sustav bronha, plućne alveole). Traheja se grana u dva glavna bronha, lijevi i desni, koji ulaze u pluća na mjestima koja se nazivaju **plućni hilusi**. Glavni se bronhi granaju u nekoliko generacija do **bronhiola** i najmanjih bronhiola koji se nazivaju **respiratorni bronhioli**, a koji se otvaraju u **plućne alveole**. Grananjem bronha i bronhiola na sljedeće generacije njihov promjer postaje sve manji te je otpor protoku zraka sve veći.

U plućnim hilusima, osim bronha, u pluća ulaze plućne i bronhalne krvne i limfne žile te ogranci n. vagusa (koji nose aferentne putove iz plućnih receptora) te eferentne simpatičke živce koji posreduju širenje bronha (bronhodilatacija). Funkcionalni krvotok pluća čine plućna arterija (koja izlazi iz desnog ventrikula) s ograncima te plućna vena koja se ulijeva u lijevi atrij. Nutritivni krvotok pluća čine bronhalne arterije koje se odvajaju od torakalne aorte te bronhalne vene koje se ulijevaju u plućnu venu.

Pluća se nalaze u koštanom kavezu kojeg tvore rebra, kralješnica i prsna kost, a od trbušne šupljine ih dijeli ošit. Pluća su prekrivena vezivnom opnom, **pleurom**. Pleura ima dva lista: **visceralni**, koji priliježe uz sama pluća, te **parijetalni**, koji oblaže stjenku prsnog koša, a između njih se nalazi **pleuralna tekućina** koja olakšava klizanje jednog lista po drugom.

Dišni putovi su od traheje do respiratornih bronhiola prekriveni **cilijarnim epitelom**. Sinkronizirano pokretanje cilija od donjih dišnih putova prema ustima pomaže izbacivanju sekreta iz pluća. Alveole su obložene pločastim epitelom kojeg tvore **pneumociti tipa I** kroz koje se odvija izmjena plinova. Između pneumocita tipa I nalaze se **pneumociti tipa II** koji izlučuju **surfaktant**, tvari koje djeluju kao deterdžent i sprječavaju kolaps alveola smanjujući površinsku napetost molekula vode. U alveolama se nalaze **makrofagi** koji fagocitiraju strane tvari i bakterije.

## 8.2. Mehanika disanja

Najvažniji respiracijski mišić je **ošit**. Kontrakcijom ošita se kupola ošita spušta prema trbušnoj šupljini što povećava volumen prsne šupljine. **Vanjski međurebreni mišići** podižući rebra također sudjeluju u povećavanju volumena prsne šupljine. Pri **udahu (inspiriju)** širenje prsnog koša povlači parijetalni list pleure, što stvara negativan tlak između parijetalnog i visceralnog lista, a negativan tlak povlači visceralni list. Kako je visceralni list priljubljen uz plućno tkivo, povlačenje visceralnog lista povlači i tkivo pluća zbog čega se otvaraju alveole. Otvaranje alveola negativnim tlakom usisava zrak i one se ispunjavaju zrakom. Nasuprot tome, **izdah (ekspirij)** događa se pasivno. Po relaksaciji ošita i vanjskih međurebrenih mišića volumen se prsnog koša smanjuje te se zrak iz alveola potiskuje pasivno.

U mirovanju je disanje dijafragmalno, no u tjelesnom naporu ili kod povećanog otpora strujanju zraka u dišnim putovima ventilaciju potpomažu i **pomoćni respiracijski mišići**, primjerice, m. sternocleidomastoideus, mm. scaleni, m. trapezius, mm. pectorales... koji potpomažu udah, a trbušni mišići izdah.

### 8.2.1. Plućni volumeni i kapaciteti

Volumen udaha (i izdaha) u mirovanju je oko 500 mL (**respiracijski volumen**), no u slučaju povećane potrebe moguće je udahnuti još dodatnih

3100 mL (**pričuvni inspiracijski volumen**). Respiracijski volumen i pričuvni inspiracijski volumen zajedno čine **inspiracijski kapacitet** (3600 mL). Osim uobičajenog respiracijskog volumena iz pluća je silom moguće istisnuti (izdahnuti) još dodatnih 1200 mL (**pričuvni ekspiracijski volumen**), a respiracijski volumen i pričuvni ekspiracijski volumen zajedno čine **ekspiracijski kapacitet** (1700 mL) (Plućni kapaciteti predstavljaju zbroj dva ili više plućna volumena.). Respiracijski volumen, pričuvni inspiracijski volumen te pričuvni ekspiracijski volumen zajedno čine **vitalni kapacitet pluća** (4800 mL). U plućima uvijek, pa čak i nakon forsiranog ekspirija, ostaje određena količina zraka od oko 1200 mL (**rezidualni volumen**). Rezidualni volumen i pričuvni ekspiracijski volumen zajedno čine **funkcionalni rezidualni kapacitet** (2400 mL), a rezidualni volumen i vitalni kapacitet zajedno čine **ukupni kapacitet pluća** od oko 6000 mL (Slika 8.1.).

Mjerenjem volumena i kapaciteta pluća **spirometrijom** može se procijeniti plućna funkcija i stanje pluća.

|                                             |                                      |                                                |                                 |                               |
|---------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Pričuvni inspiracijski volumen<br>(3100 mL) |                                      | Inspiracijski kapacitet<br>(3600 mL)           | Vitalni kapacitet<br>(4800 mL)  | Ukupni kapacitet<br>(6000 mL) |
| Volumen udaha<br>(500 mL)                   | Ekspiracijski kapacitet<br>(1700 mL) |                                                |                                 |                               |
| Pričuvni ekspiracijski volumen<br>(1200 mL) |                                      | Funkcionalni rezidualni kapacitet<br>(2400 mL) | Rezidualni volumen<br>(1200 mL) |                               |
| Rezidualni volumen<br>(1200 mL)             |                                      |                                                |                                 |                               |

**Slika 8.1. Plućni volumeni (sivo) i kapaciteti (bijelo)**

### 8.3. Difuzija plinova kroz alveolarno-kapilarnu membranu

**Alveolarno-kapilarna membrana** je „pregrada“ između zraka u alveolama i krvi, a čine je stjenka alveole i kapilarni zid te vrlo tanak pojas intersticija među njima.

Difuzija  $\text{CO}_2$  i  $\text{O}_2$  preko alveolarno-kapilarne membrane ovisi o razlici parcijalnih tlakova plinova s različitih strana membrane, topljivosti plinova u membrani te permeabilnosti i debljini membrane. Dakle,  $\text{CO}_2$  i  $\text{O}_2$  prelaze preko alveolarno-kapilarne membrane jer je  $\text{PCO}_2$  u krvi viši nego u alveolama, odnosno  $\text{PO}_2$  u alveolama je viši nego u krvi. Topljivost  $\text{CO}_2$  u membrani je veća nego  $\text{O}_2$  pa  $\text{CO}_2$  membranu prelazi nešto „lakše“ nego  $\text{O}_2$ .

Patološka stanja koja dovode do zadebljavanja alveolarno-kapilarne membrane otežavaju prijelaz plinova kroz nju, kao što se to događa kod slabosti lijevog ventrikula pa se krv nakuplja u plućnoj cirkulaciji. Nakupljanje krvi dovodi do povećanog hidrostatskog tlaka i cijeđenja vode iz kapilara u intersticij.

#### 8.3.1. Ventilacijsko-perfuzijski omjer

Kako bi izmjena plinova preko alveolarno-kapilarne membrane bila učinkovita i optimalna, ventilacija alveola i perfuzija alveola s druge strane membrane moraju biti usklađene. Usklađenost ventilacije i perfuzije alveola izražava se **ventilacijsko-perfuzijskim omjerom**. Na razini cijelih pluća ventilacija i perfuzija su u mirovanju usklađene pa ventilacijsko-perfuzijski omjer iznosi 1. Unatoč tome, ventilacijsko-perfuzijski omjer pojedinih dijelova pluća je manji ili veći. Naime, zbog učinka gravitacije, u gornjim dijelovima pluća ventilacija je bolja nego perfuzija pa je tamo ventilacijsko-perfuzijski omjer  $> 1$ . Nasuprot tome, u donjim dijelovima pluća ventilacija je slabija nego perfuzija pa je ventilacijsko-perfuzijski omjer  $< 1$ .

Ventilacijsko-perfuzijski omjer može se promijeniti i zbog slabije ventilacije i zbog slabije perfuzije. U slučaju slabije ventilacije dijela pluća, u tom dijelu pluća dolazi do vazokonstrikcije te se krv usmjerava u bolje ventilirane dijelove pluća (**hipoksična plućna vazokonstrikcija**).

## 8.4. Prijenos kisika i ugljikovog dioksida krvlju

### 8.4.1. Prijenos kisika krvlju

U uobičajenim uvjetima topljivost kisika u krvi je niska pa krv sadrži nedovoljno otopljenog kisika za zadovoljavanje metaboličkih potreba tkiva čak i u mirovanju (250 mL/min). Zbog toga se većina kisika krvlju prenosi vezana na hemoglobin u eritrocitima. Količina kisika koja se prenosi krvlju ovisi o  $PO_2$ , stupnju zasićenosti hemoglobina kisikom te ukupnoj količini hemoglobina u krvi. Primjerice, hemoglobin u arterijskoj krv zasićeniji je kisikom nego hemoglobin u venskoj krvi (97% nasuprot 75%) te arterijska krvi prenosi više kisika nego venska krv. Nadalje, kod anemija, kada je koncentracija hemoglobina smanjena ili hemoglobin ima smanjenu sposobnost prijenosa kisika, ukupna sposobnost krvi za prijenos kisika je smanjena čak i uz normalan arterijski  $PO_2$  od 13 kPa.

Kisik se na hemoglobin veže u plućima, a visok  $PO_2$  u plućima olakšava vezanje. Kada se prva molekula kisika veže na hemoglobin, on postaje „kooperativniji“ te se sljedeće molekule kisika lakše vežu. Kada se pri normalnom arterijskom  $PO_2$  gotovo sav hemoglobin saturira kisikom (97%), povećanje  $PO_2$  (primjerice zrakom koji sadrži veći udio kisika) ne dovodi do daljnjeg povećanja sadržaja kisika u krvi. U tkivima je  $PO_2$  mnogo manji nego u plućima te se kisik počinje odvajati od hemoglobina. Odvajanje kisika od hemoglobina u tkivima je ubrzano u uvjetima povećanog  $PCO_2$  ili smanjenog pH te kod povećane tkivne temperature (aktivna tkiva). U plućima je stanje obrnuto:  $PCO_2$  se smanjuje zbog prelaska u alveole, pH raste te se temperatura tkiva smanjuje pa se kisik lakše vezuje na hemoglobin.

Hemoglobin na vezna mjesta kisika može vezati i ugljikov monoksid (**karboksihemoglobin**), i to s 200-250 puta većim afinitetom nego kisik pa se kisik ne može vezati, zbog čega i male količine ovog plina mogu biti smrtonosne.

### 8.4.2. Prijenos ugljikovog dioksida krvlju

$CO_2$  iz tkiva se krvlju do pluća prenosi u tri oblika: otopljen, vezan na hemoglobin te u obliku bikarbonatnih iona.

Budući da je  $CO_2$  u krvi 20× topljiviji nego  $O_2$ , sposobnost krvi za prijenos otopljenog  $CO_2$  mnogo je veća nego za prijenos otopljenog  $O_2$  te se oko 10%  $CO_2$  krvlju prenosi u otopljenom obliku. Sljedećih 30%  $CO_2$  krvlju se prenosi vezano na hemoglobin u obliku karbamino spoja.  $CO_2$  se lakše veže na deoksihemoglobin nego na oksihemoglobin. Najveći dio  $CO_2$  krvlju se prenosi u obliku bikarbonatnih iona ( $HCO_3^-$ ). Bikarbonatni ioni nastaju

otapanjem  $\text{CO}_2$  u vodi, što ubrzava enzim karboanhidraza u eritrocitima:  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ . Ovaj se proces, dakle, događa u eritrocitima nakon difuzije  $\text{CO}_2$  iz krvi u eritrocite. Kako  $\text{H}^+$  ne prolaze kroz membranu eritrocita, kloridni ioni ulaze kako bi se održala električna neutralnost stanice. Nadalje,  $\text{H}^+$  se lako veže na deoksigenirani hemoglobin (kakav i postoji u okruženju gdje  $\text{H}^+$  ioni nastaju) koristeći tako hemoglobin kao pufer. Nakon otpuštanja  $\text{CO}_2$  u plućima i nastanka oksigeniranog hemoglobina, u plućima se otpuštaju i vodikovi ioni koji se spajaju s  $\text{HCO}_3^-$  u konačnici tvoreći dodatnu količinu  $\text{CO}_2$  (koja također prelazi u alveole).

Respiratorne bolesti ili ozljede glave mogu dovesti do smanjenja ventilacije (**hipoventilacija**), što povećava  $\text{PCO}_2$  (**hiperkapnija**) i smanjuje  $\text{PO}_2$  (**hipoksija**). Nasuprot tome, bol ili snažne emocije mogu dovesti do povećavanja ventilacije (**hiperventilacija**), što smanjuje  $\text{PCO}_2$  (hipokapnija).

## 8.5. Kontrola disanja

Budući da disanje mora biti usklađeno s govorom, gutanjem i kašljanjem, kontrola disanja je vrlo kompleksna, a obuhvaća dva procesa: uspostavljanje ritma disanja te usklađivanje disanja s trenutnim potrebama organizma.

### 8.5.1. Ritam i dubina disanja

Respiracijski centar u moždanom deblu određuje ritam i dubinu disanja te signale freničnim živcima šalje u ošit. Respiracijski centar obrađuje signale iz hipotalamusa i viših moždanih centara te se ritam i dubina disanja usklađuju s trenutnim stanjem organizma, primjerice povišenom temperaturom ili emocionalnim stanjem. Također, na ritam i dubinu disanja moguće je utjecati i voljno, ali ti signali zaobilaze respiracijske centre i prenose se piramidnim putovima.

### 8.5.2. Usklađivanje disanja s trenutnim potrebama organizma

Respiracijski centar prima signale i iz **kemoreceptora** koji nadziru promjene parcijalnih tlakova kisika ( $\text{PO}_2$ ) i ugljikovog dioksida ( $\text{PCO}_2$ ) te koncentraciju  $\text{H}^+$  iona (pH) u krvi.

**Centralni kemoreceptori** nalaze se u blizini respiracijskog centra u moždanom deblu te su izravno osjetljivi na **promjene koncentracije  $\text{H}^+$  iona**, odnosno posredno su osjetljivi na promjene  $\text{PCO}_2$  u krvi. Naime, kada

$\text{PCO}_2$  u krvi naraste,  $\text{CO}_2$  prelazi krvno-moždanu barijeru i spaja se s vodom, pri čemu u blizini centralnih kemoreceptora nastaju  $\text{H}^+$  ioni.  $\text{H}^+$  ioni podražuju centralne kemoreceptore te dolazi do povećanja ventilacije. (Acidoza arterijske krvi vrlo malo utječe na centralne kemoreceptore jer vodikovi ioni slabo prolaze kroz krvno-moždanu barijeru.)

Osim centralnih kemoreceptora postoje i **periferni kemoreceptori** u karotidnim tjelešcima i luku aorte. Periferni kemoreceptori su na promjene  $\text{PCO}_2$  u krvi slabije osjetljivi nego centralni, ali su osjetljiviji na promjene koncentracije  $\text{H}^+$  iona u arterijskoj krvi nego centralni receptori. Posebnost perifernih kemoreceptora je njihova osjetljivost na **smanjenje  $\text{PO}_2$**  zbog čega pri smanjenju  $\text{PO}_2$  aktiviraju respiracijski centar na povećanje disanja.

Dakle, promjene  $\text{PCO}_2$ , smanjenje pH i  $\text{PO}_2$  u krvi potiču disanje. Kod normalnog disanja primarnu kontrolu nad disanjem imaju promjene  $\text{PCO}_2$ , dok promjene  $\text{PO}_2$  nemaju veliku ulogu. Značajnu ulogu u kontroli disanja  $\text{PO}_2$  dobiva tek kad vrijednost  $\text{PO}_2$  u arterijskoj krvi s normalnih oko 13 kPa padne ispod 8 kPa.



## 9. MOKRAĆNI SUSTAV

### 9.1. Građa i funkcija bubrega

### 9.2. Protok krvi kroz bubrege

### 9.3. Glomerularna filtracija

### 9.4. Funkcija različitih kanalića nefrona

### 9.5. Regulacija osmolarnosti plazme i volumena tjelesnih tekućina

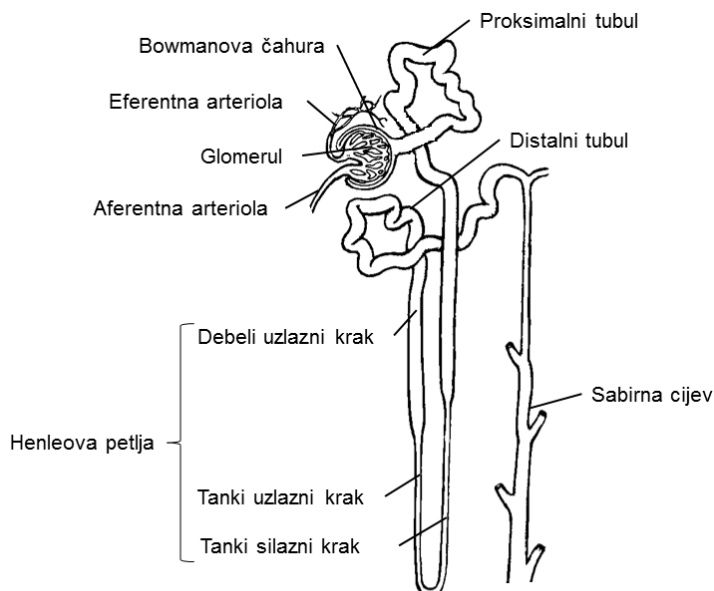
### 9.6. Izlučivanje pojedinih tvari mokraćom

### 9.7. Mokrenje

### 9.1. Građa i funkcija bubrega

Uz izlučivanje otpadnih tvari metabolizma (urea, kreatinin, neproteinski dušikovi spojevi) glavne zadaće bubrega su regulacija i održavanje ionskog sastava tjelesnih tekućina, količine vode u tijelu te acidobaznog statusa. Usto, bubrezi izlučuju i hormone eritropoetin i prostaglandine (koji utječu na protok krvi kroz bubreg) te prevode 25-dihidroksikolekalciferol u 1,25-dihidroksikolekalciferol (aktivan oblik vitamina D).

Bubrezi se nalaze retroperitonealno uz kralješnicu. Živci, krvne i limfne žile u bubreg ulaze kroz hilus, odakle ujedno iz bubrega izlazi ureter. Temeljna funkcionalna jedinica bubrega je **nefron**. Nefron se sastoji od **glomerula** i sustava kanalića: **proksimalnog tubula**, **Henleove petlje**, **distalnog tubula** te **sabirnih cijevi** (Slika 9.1.). Glomerul te proksimalni i distalni tubuli nalaze se u kori bubrega, dok se Henleove petlje i sabirne cijevi nalaze u srži bubrega. U glomerulu se plazma filtrira, dok se u sustavu kanalića odvijaju reapsorpcija ili sekrecija tvari te se mijenja sastav i količina filtrata. Sabirne cijevi mokraću vode do bubrežne zdjelice iz koje se mokraćna ureterom vodi do mokraćnog mjehura. Kroz ureter mokraću potiskuju peristaltički valovi.



**Slika 9.1. Nefron**

## **9.2. Protok krvi kroz bubrege**

Bubrežna arterija se nakon ulaska u bubrežni medij dijeli na **interlobarne** arterije, od kojih se odvajaju arkuatne arterije. Arkuatne arterije se nalaze između kore i srži bubrežnog medija, a od njih se odvajaju anterolobularne arterije. **Interlobularne** arterije dovode krv do **aferentnih arteriola** koje napajaju glomerul nefrona. Glomerul nefrona zapravo je **kapilarno klupko** iz kojeg se krv odvodi u **eferentnu arteriolu** (ne u venu!). Od eferentne se arteriole odvajaju **kapilare** koje okružuju proksimalni i distalni kanalić (peritubularne kapilare). Od peritubularnih kapilara oko proksimalnog kanalića (koji se nalaze u blizini granice između kore i srži) odvajaju se kapilare **vasa recta** koje opskrbljuju tubule Henleove petlje. **Vasa recta** se ulijevaju u peritubularne kapilare oko distalnog kanalića, a one se ulijevaju u **interlobularnu venu**.

Sustav žila aferentne arteriole, glomerularnih kapilara, eferentne arteriole, peritubularnih kapilara (s **vasa recta**) čini portalni krvotok bubrežnog medija koji je iznimno važan za reapsorpciju i sekreciju tvari u bubrežnim kanalićima te sposobnost bubrežnog medija za proizvodnju izrazito koncentrirane mokraće.

Od 20% minutnog volumena kojeg dobivaju bubrezi, 90% opskrbljuje koru bubrega, a samo 10% srž bubrega (i to samo preko *vasa recta* Henleove petlje).

### 9.2.1. Kontrola protoka krvi u bubregu

Aferentna i eferentna arteriola su mjesta najvećeg otpora protoku krvi u bubregu. Mijenjanjem njihovog promjera, odnosno otpora, regulira se protok krvi kroz glomerul i veličina minutne glomerularne filtracije.

Bubreg ima veliku sposobnost autoregulacije protoka krvi pomoću dva mehanizma. Prvi je miogeni odgovor, a drugi je putem posebnih stanica **macula densa**. *Macula densa* su stanice koje se nalaze u distalnom kanaliću na mjestu gdje se on nalazi u neposrednoj blizini glomerula. Ove stanice zamjećuju povećanu filtraciju te izlučuju **adenozin** koji dovodi do vazokonstrikcije aferentnih arteriola što smanjuje glomerularnu filtraciju.

Uz autoregulaciju, bubrežni protok kontrolira i simpatikus: noradrenalin dovodi do vazokonstrikcije i aferentne i eferentne arteriole te potiče izlučivanje renina iz **jukstaglomerularnih stanica aferentne arteriole** koje su, uz stanica *macula densa*, dio jukstaglomerularnog aparata. Renin katalizira nastajanje angiotenzina II koji je snažan vazokonstriktor. S druge strane, periferni vazokonstriktori, poput angiotenzina II i endotelina, u bubregu potiču izlučivanje prostaglandina koji imaju vazodilatatorni učinak, čime se štiti protok krvi u bubregu.

**Jukstaglomerularni aparat** je dio bubrega koji kontrolira funkciju svakog nefrona. Nalazi se uz sam glomerul, što mu omogućava njegovu funkciju: kontrolu bubrežnog protoka krvi i minutne glomerularne filtracije. Sastoji se od jukstaglomerularnih stanica aferentne arteriole, stanica *macula densa* u distalnom kanaliću i ekstraglomerularnih mezangijskih stanica.

### 9.3. Glomerularna filtracija

Stvaranje mokraće započinje filtracijom velike količine plazme kroz glomerularne kapilare u Bowmanovu čahuru. **Bowmanova čahura** je početni, prošireni dio proksimalnog kanalića koji obavlja glomerul. Glomerularne kapilare izuzetno su propusne za sve tvari osim za bjelančevine plazme, tako da je sastav glomerularnog filtrata (**primarnog urina**) jednak sastavu plazme te je jednake osmolarnosti.

Veličina glomerularne filtracije ovisi o hidrostatskom i onkotskom tlaku u glomerularnim kapilarama. Hidrostatski tlak je u pravilu velik (jer je tlak u aferentnoj arterioli manji nego u eferentnoj arterioli) što potiče filtraciju. Također, hidrostatski tlak u glomerularnim kapilarama mnogo je veći nego onkotski tlak plazme koji čine bjelančevine pa je neto tlak koji omogućuje filtraciju i dalje velik.

Dakle, **minutna glomerularna filtracija (MGF)** prvenstveno ovisi o tlaku, odnosno otporu u aferentnoj i eferentnoj arterioli kojeg reguliraju simpatikus i vazoaktivne tvari (Tablica 9.1.). Konstrikcija aferentne arteriole smanjuje dotok krvi i tlak u glomerulu te se smanjuje i minutna glomerularna filtracija, dok dilatacija aferentne arteriole povećava dotok krvi i tlak u glomerulu te se minutna glomerularna filtracija povećava. Nasuprot tome, konstrikcija eferentne arteriole otežava otjecanje krvi iz glomerula te povećava tlak u glomerulu i minutnu glomerularnu filtraciju, dok dilatacija eferentne arteriole olakšava otjecanje krvi iz glomerula te smanjuje tlak u glomerulu i minutnu glomerularnu filtraciju.

**Tablica 9.1. Čimbenici koji mijenjaju minutnu glomerularnu filtraciju (MGF)**

| ↑ MGF          |                             | ↓ MGF                              |                                       |
|----------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| endotelni NO   | ↓ bubrežni vaskularni otpor | ↑ tonus simpatikusa                | vazokonstrikcija                      |
| prostaglandini | vazodilatacija              | noradrenalin, adrenalin, endotelin | vazokonstrikcija                      |
| bradikinin     |                             | angiotenzin II                     | vazokonstrikcija eferentnih arteriola |

#### 9.4. Funkcija različitih kanalića nefrona

Iako se filtrira oko 180 L primarnog urina na dan, dnevno se izmokra prosječno oko 1,5 – 2 L mokraće, što znači da se gotovo cijela količina primarnog filtrata reapsorbira ponovo u krv.

Osim vode, u kanalićima nefrona se reapsorbiraju i otopljene tvari, poput glukoze, aminokiselina i elektrolita (**tubularna reapsorpcija**). Međutim različiti dijelovi nefrona reapsorbiraju različite tvari te se u kanalićima može reapsorbirati više ili manje neke tvari, ovisi o trenutnim potrebama organizma (Tablica 9.2.).

**Tablica 9.2. Promet tvari u različitim dijelovima kanalnog sustava nefrona**

| Dio nefrona                    | Apsorpcija                                                                                                                            | Sekrecija                | Propusnost       |      |              | Aktivni prijenos NaCl |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|------|--------------|-----------------------|
|                                |                                                                                                                                       |                          | H <sub>2</sub> O | NaCl | ureja        |                       |
| Proksimalni kanalić            | H <sub>2</sub> O, Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , glukoza, aminokiseline, fosfati, K <sup>+</sup> | organske kiseline i baze | ++               | +    | +            | ++                    |
| Henleova petlja                |                                                                                                                                       |                          |                  |      |              |                       |
| Tanki silazni krak             | H <sub>2</sub> O                                                                                                                      |                          | ++               | +    | 0            | 0                     |
| Tanki uzlazni krak             | NaCl                                                                                                                                  |                          | 0                | +    | +            | 0                     |
| Debeli uzlazni krak            | NaCl, Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup>                                                                                             |                          | 0                | 0    | 0            | ++                    |
| Distalni kanalić               |                                                                                                                                       |                          |                  |      |              |                       |
| Početni dio                    | NaCl                                                                                                                                  |                          | 0                | 0    | 0            | ++                    |
| Završni dio                    | NaCl (H <sub>2</sub> O), Ca <sup>2+</sup>                                                                                             | K <sup>+</sup>           | +ADH             | 0    | 0            | +                     |
| Sabirna cijev                  |                                                                                                                                       |                          |                  |      |              |                       |
| Kortikalna i vanjska medularna | NaCl (H <sub>2</sub> O)                                                                                                               |                          | +ADH             | 0    | 0            | +                     |
| Unutrašnja medularna           | NaCl (H <sub>2</sub> O)                                                                                                               |                          | +ADH             | 0    | ++<br>(+ADH) | +                     |

Osim reapsorpcije, kanalići nefrona imaju sposobnost izlučivanja određenih tvari (**tubularna sekrecija**), primjerice, ureje, amonijaka, K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> ili metaboliziranih lijekova. Neke tvari kanalići u mokraću izlučuju izravnim prijenosom iz peritubularnih kapilara (primjerice, ureju, lijekove), dok druge tvari, poput H<sup>+</sup> ili amonijaka, po potrebi mogu proizvoditi i izlučivati stanice samih kanalića.

#### 9.4.1. Proksimalni kanalić

U proksimalnom kanaliću se reapsorbira oko 70% primarnog filtrata. Osim vode, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> i HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ovdje se odvija reapsorpcija gotovo sve filtrirane glukoze, aminokiselina, fosfata i K<sup>+</sup>. Otopljene tvari se u stanice tubula prenose pasivnom difuzijom ili aktivnim transportom. Reapsorpcija glukoze i aminokiselina povezana je s transportom natrija. Reapsorpciju filtriranih fosfata smanjuje paratireoidni hormon.

Iz stanica proksimalnog kanalića tvari prelaze u peritubularni intersticij, a voda slijedi tvari osmozom transcelularnim i paracelularnim putom. Na taj se način osmolarnost tubularne tekućine nakon reapsorpcije ne mijenja i ostaje oko 290 mosmol/L. Iz intersticija i otopljene tvari i voda prelaze u peritubularne kapilare.

Stanice proksimalnog kanalića u tubularnu tekućinu izlučuju organske kiseline i baze (primjerice, žučne soli, urate, oksalate, metabolite penicilina i acetilsalicine kiseline).

#### 9.4.2. Henleova petlja

Henleova petlja ima oblik slova U i sastoji se od **tankog silaznog kraka, tankog uzlaznog kraka i debelog uzlaznog kraka**. Henleova petlja proteže se u srž bubrega, a prate ju *vasa recta*.

Različiti dijelovi Henleove petlje imaju različitu propusnost za NaCl, vodu i ureju, što čini temelj za stvaranje koncentrirane mokraće. Tanki silazni dio Henleove petlje je propustan za vodu, a slabo propustan za NaCl i ureju, dok je tanki uzlazni krak slabo propustan za vodu, a dobro propustan za NaCl i ureju. Usto, u debelom uzlaznom kraku odvija se aktivni transport NaCl iz tubularne tekućine u intersticij pomoću  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  kotransportera, dok je istodobno debeli krak slabo propustan za vodu. Zbog ovakve različite propusnosti za vodu, NaCl i ureju osmolarnost intersticija oko Henleove petlje raste od kore prema srži, odnosno prema zavoju Henleove petlje. Osmolarnost intersticija po potrebi može narasti i do 1200 mosmol/L, dok osmolarnost tubularne tekućine koja napušta Henleovu petlju može biti vrlo mala, i do 100 mosmol/L.

*Vasa recta*, zbog svojeg oblika slova U te sporog protoka krvi kroz njih, doprinose stvaranju hiperosmolarnog intersticija oko Henleove petlje.

#### 9.4.3. Distalni kanalić i sabirna cijev

Distalni kanalić i sabirna cijev reguliraju izlučivanje vode,  $\text{K}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  te acidobazni status. Izlučivanje vode u tubularnu tekućinu posredovano je **antidiuretskim hormonom (ADH)**.

ADH se izlučuje kada je osmolarnost tjelesnih tekućina povećana ( $> 290$  mosmol/L) pa osmoreceptori potiču izlučivanje ADH iz neurohipofize. ADH povećava propusnost distalnih kanalića pa voda iz distalnih kanalića prelazi u intersticij kore bubrega. Time hipotonična tubularna tekućina koja dolazi iz debelog uzlaznog kraka Henleove petlje postaje izotonična. Također, ADH povećava i propusnost sabirnih cijevi za vodu pa voda iz sabirnih cijevi prelazi u intersticij srži bubrega. Time izotonična tekućina koja dolazi iz distalnih kanalića u sabirnim cijevima postaje hipertonična. U posebnim okolnostima kada tijelo pojačano čuva vodu te je mokrenje oskudno, osmolarnost izlučene mokraće može doseći i maksimalnih 1200 - 1400 mosmola/L. Iz intersticija kore i srži bubrega voda prelazi u peritubularne kapilare.

Kada je osmolarnost tjelesnih tekućina smanjena ( $< 290$  mosmol/L), osmoreceptori inhibiraju izlučivanje ADH pa distalni kanalići i sabirne cijevi postaju nepropusni za vodu. Na taj način hipoosmolarna tubularna tekućina postaje još više hipoosmolarna pa se iz tijela izlučuju veće količine hipoosmolarne mokraće (40 – 60 mosmol/L).

U distalnom se kanaliću, ovisno o potrebama, može mijenjati i sekrecija  $K^+$  te reapsorpcija  $Ca^{2+}$  i fosfata. Sekreciju  $K^+$  u distalnom kanaliću potiče aldosteron aktivacijom  $Na^+/K^+$  crpke. Reapsorpcija  $Ca^{2+}$  u distalnom je kanaliću potaknuta paratireoidnim hormonom koji ujedno inhibira reapsorpciju fosfata.

## 9.5. Regulacija osmolarnosti plazme i volumena tjelesnih tekućina

### 9.5.1. Regulacija osmolarnosti plazme

Osmolarnost plazme i izvanstanične tekućine moraju se održavati stalnima, na oko 290 mosmol/L, jer bi se stanice u hiperosmolarnim uvjetima skvrčile, a u hipoosmolarnim nabubrile.

Kada se osmolarnost plazme poveća, osmoreceptori u neurohipofizi potiču izlučivanje ADH. ADH u distalnim kanalićima i sabirnim cijevima nefrona potiče reapsorpciju vode. Kod maksimalnog izlučivanja ADH izlučuje se mali volumen (oko 400 mL dnevno) vrlo koncentrirane mokraće (do 1400 mosmol/L). Kada nema izlučivanja ADH, izlučuju se velike količine (i do 25 L dnevno) vrlo razrijeđene mokraće niske osmolarnosti (60 mosmol/L).

### 9.5.2. Regulacija volumena tjelesnih tekućina

Promjene volumena i regulacija tjelesnih tekućina temelje se na promjenama količine  $Na^+$  u tijelu, budući da povećana koncentracija  $Na^+$  povećava osmolarnost što dovodi do zadržavanja vode u tijelu.

Smanjenje volumena krvi detektiraju baroreceptori koji aktiviraju simpatički odgovor i perifernu i renalnu vazokonstrikciju te izlučivanje ADH i renina. Izlučivanje renina je, osim hipotenzijom, potaknuto i smanjenjem dotoka  $Na^+$  u stanice *macula densa* te smanjenom minutnom glomerularnom filtracijom.

**Renin** katalizira konverziju angiotenzinogena (kojeg izlučuje jetra) u angiotenzin I, koji se u plućima angiotenzin-konvertirajućim enzimom (ACE) prevodi u **angiotenzin II**, hormon koji ima vodeći učinak u homeostazi  $Na^+$ . Angiotenzin II ima broje učinke (Tablica 9.3.), rezultat kojih je povećana

**Tablica 9.3. Utjecaj hormona na regulaciju osmolarnosti plazme i volumena tjelesnih tekućina**

| Hormon         | Izvor                                     | Poticaj za izlučivanje                                                                 | Učinak                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADH            | (hipotalamus)<br>hipofiza                 | ↑ osmolarnost plazme<br>↓ arterijski tlak<br>angiotenzin II                            | distalni kanalići i<br>sabirne cijevi nefrona<br>sustavna<br>vazokonstrikcija<br>renalna<br>vazokonstrikcija<br>reapsorpcija vode<br>↑ arterijski tlak<br>↓ MGF                                                                                 |
| Renin          | jukstaglomerularni aparat                 | ↓ arterijski tlak<br>↓ dotok Na <sup>+</sup> u stanice<br><i>macula densa</i><br>↓ MGF | katalizira konverziju<br>angiotenzinogena u<br>angiotenzin I                                                                                                                                                                                    |
| Angiotenzin II | pluća,<br>konverzija iz<br>angiotenzina I | (renin)                                                                                | sustavna<br>vazokonstrikcija<br>konstrikcija eferentne<br>arteriole<br>proksimalni kanalić<br>hipotalamus<br>potiče žeđ<br>potiče izlučivanje<br>aldosterona<br>↑ arterijski tlak<br>↑ MGF<br>↑ reapsorpcija Na <sup>+</sup><br>↑ stvaranje ADH |
| Aldosteron     | kora<br>nadbubrežne<br>žlijezde           | angiotenzin II<br>↑ plazmatske<br>koncentracije K <sup>+</sup>                         | distalni kanalić<br>↑ reapsorpcija Na <sup>+</sup><br>↑ sekrecija K <sup>+</sup> i H <sup>+</sup>                                                                                                                                               |
| ANP            | atriji                                    | rastezanje atrijskog<br>povećanog volumena<br>krvi                                     | ↓ izlučivanje i učinak<br>ADH na distalni<br>kanalić<br>↓ izlučivanje renina<br>↓ izlučivanje<br>aldosterona<br>renalna vazodilatacija<br>↑ sekrecija Na <sup>+</sup> i<br>vode                                                                 |

reapsorpcija Na<sup>+</sup> i povišenje arterijskog tlaka, ali i konstrikcija eferentne arteriole te posljedično povećanje minutne glomerularne filtracije (kao zaštita bubrega kod sustavne hipotenzije). Osim toga, angiotenzin II pojačava učinke simpatikusa te potiče izlučivanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. **Aldosteron** u distalnom kanaliću potiče reapsorpciju Na<sup>+</sup> i izlučivanje K<sup>+</sup> i H<sup>+</sup>. Osim angiotenzina II, izlučivanje aldosterona potaknuto je i povišenjem plazmatske koncentracije K<sup>+</sup>. Povezanost izlučivanja i učinaka renina, angiotenzina i aldosterona naziva se **renin-angiotenzin-aldosteron sustav**.

S druge strane, povećanje volumena krvi uzrokuje rastezanje atrijskog, što potiče izlučivanje **atrijskog natriuretskog peptida (ANP)** iz atrijskih mišićnih stanica. ANP smanjuje izlučivanje i učinak ADH na distalni kanalić,

izlučivanje renina i aldosterona te potiče renalnu vazodilataciju, te je ukupni učinak ANP povećana sekrecija  $\text{Na}^+$  i vode.

## 9.6. Izlučivanje pojedinih tvari mokraćom

### 9.6.1. Glukoza

Reapsorpcija glukoze odvija se u proksimalnom kanaliću u kotransportu s natrijem. Međutim, ovim se transportnim mehanizmom glukoza može reapsorbirati samo do određenog maksimuma (**tubularni transportni maksimum**). Ako se glukoza u glomerulu filtrira u količinama koje premašuju tubularni transportni maksimum za glukozu (kao što je slučaj u nereguliranoj šećernoj bolesti), višak glukoze odlazi u distalnije dijelove tubularnog sustava gdje se glukoza ne može reapsorbirati te se izlučuje mokraćom (glikozurija). Prisutnost glukoze u mokraći odražava povećanu koncentraciju glukoze u krvi. Kako je glukoza osmotski aktivna, prisutnost glukoze u mokraći osmotski navlači vodu pa se mokraćom izlučuje i povećana količina vode (osmotska diureza). Zbog toga bolesnici s nereguliranom šećernom bolesti mnogo mokre.

### 9.6.2. Ureja

Proksimalni kanalić propustan je za ureju te ureja pasivno prelazi iz tubularne tekućine u medulu. Osim proksimalnog kanalića, za ureju je propusna i unutrašnja medularna sabirna cijev, ali samo u prisutnosti ADH. Dakle, u uvjetima kada se treba reapsorbirati dodatna količina vode, reapsorbira se i ureja koja dodatno povećava osmolarnost medularnog intersticija te doprinosi povećanoj reapsorpciji vode. Iz medularnog intersticija ureja se u tankom uzlaznom kanaliću Henleove petlje može secernirati u tubularnu tekućinu te se tako reciklira.

### 9.6.3. Vodikovi ioni

Bubreg ima mogućnost izlučivanja vodikovih iona, što uvelike doprinosi očuvanju acidobazne ravnoteže. Stanice kanalića  $\text{H}^+$  izlučuju u tubularnu tekućinu u zamjenu za  $\text{Na}^+$ .  $\text{H}^+$  nastaju iz  $\text{H}_2\text{CO}_3$  koja nastaje iz  $\text{CO}_2$  i vode pomoću enzima karboanhidraze ( $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ ). Međutim, najniži pH mokraće je 4, što znači da u mokraći postoje tvari koje na sebe mogu vezati izlučene vodikove ione, primjerice  $\text{NaHCO}_3^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  ili  $\text{NH}_3$ .

## 9.7. Mokrenje

Mokrenje (**mikcija**) započinje kada naraste tlak u mokraćnom mjehuru, što aktivira spinalni refleks i kontrakciju glatkog mišića stijenke mokraćnog mjehura. Mokraća se tada potiskuje kroz unutrašnji sfinkter uretre u samu uretru. Međutim, mokrenje je pod snažnim utjecajem viših moždanih centara koji kontroliraju voljni skeletni mišić vanjskog sfinktera uretre te se mokraća može zadržati, a mokrenje odgoditi.



## 10. ACIDOBAZNA RAVNOTEŽA

### 10.1. Puferi

### 10.2. Regulacija acidobazne ravnoteže

### 10.3. Poremećaji acidobazne ravnoteže

Kako bi se procesi u tijelu mogli neometano odvijati, osim stalnosti elektrolitskog sastava izvanstanične tekućine, stalnom se mora održavati i njezina kiselost, odnosno **acidobazni status**. Acidobazni status određuje se temeljem koncentracije  $H^+$  i  $HCO_3^-$  te parcijalnog tlaka  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) u arterijskoj krvi.

Kiselost izvanstanične tekućine određuje se mjerenjem koncentracija  $H^+$ , a izražava se kao pH. pH je zapravo negativni logaritam koncentracije vodikovih iona ( $-\log[H^+]$ ), a kreće se od 1 do 14. Ako je pH neke tekućine  $< 7$ , znači da se u toj tekućini nalazi veća/velika koncentracija  $H^+$  te se za tu tekućinu kaže da je kisela. Ako je pH neke tekućine  $> 7$ , znači da se u toj tekućini nalazi manja/mala koncentracija  $H^+$  te se za tu tekućinu kaže da je bazična. Vrijednost pH od 7 znači da je tekućina neutralna.

pH izvanstanične tekućine, odnosno plazme kreće se u uskom rasponu od 7,35 – 7,45, s time da su vrijednosti od 7,0 – 7,7 još spojive sa životom. Tijelo ovaj uzak raspon pH održava pomoću tri glavna sustava za kontrolu i održavanje koncentracije  $H^+$ : 1) **sustav pufera**; 2) **dišni sustav**; 3) **bubrezi**.

### 10.1. Puferi

**Puferi** su parovi slabih kiselina ( $HA$ ) ili slabih baza ( $A^-$ ) koje mogu reverzibilno otpustiti ( $HA \leftrightarrow H^+ + A^-$ ) ili primiti ( $H^+ + A^- \leftrightarrow HA$ ) vodikov ion i tako ga po potrebi dodati ili ukloniti iz izvanstanične tekućine. U tijelu postoje unutarstanični i izvanstanični puferi. Najvažniji izvanstanični pufer je bikarbonatni pufer ( $HCO_3^-/CO_2$ ), a pH i  $PaCO_2$  povezuje sljedeća jednačba:  $H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2$ .

Unutar stanice pH održavaju bjelančevine (uključujući i hemoglobin u eritrocitima, bjelančevina<sup>-</sup> /bjelančevina-H), fosfati ( $\text{HPO}_4^{2-}$  / $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) i bikarbonati.

## 10.2. Regulacija acidobazne ravnoteže

Osim plazmatskim i unutarstaničnim puferima pH tijela se regulira dišnim sustavom i bubrežima.

### 10.2.1. Regulacija acidobazne ravnoteže dišnim sustavom

Regulacija pH dišnim sustavom je brza, ali ograničenog kapaciteta.  $\text{CO}_2$  nastao u plazmi krvotokom se doprema u pluća gdje preko alveolarnokapilarne membrane neometano prelazi u alveole te se potom izdiše. Pri povećanoj koncentraciji  $\text{H}^+$  u krvi (**acidoza**) i posljedičnom povećanom stvaranju  $\text{CO}_2$  disanje postaje dublje i veće frekvencije što omogućava veće odstranjivanje  $\text{CO}_2$ . Pri smanjenoj koncentraciji  $\text{H}^+$  u krvi (**alkaloza**) i posljedičnom smanjenom stvaranju  $\text{CO}_2$ , reakcija dišnog sustava je obrnuta.

### 10.2.2. Regulacija acidobazne ravnoteže bubrežima

Regulacija pH bubrežima je sporija nego dišnim sustavom, ali zato bubrezi imaju veliki kapacitet za regulaciju pH. Bubrezi promjene pH kompenziraju mijenjanjem stvaranja i izlučivanja  $\text{H}^+$  i amonijaka ( $\text{NH}_3$ ) te stvaranja  $\text{HCO}_3^-$ . U acidozi bubrezi povećano stvaraju  $\text{NH}_3$  i izlučuju ga u tubularnu tekućinu gdje on na sebe veže  $\text{H}^+$  te se vodikovi ioni kao  $\text{NH}_4^+$  izlučuju mokraćom. Također, u acidozi se  $\text{H}^+$  u tubularnoj tekućini vežu na fosfate te se mokraćom izlučuju kao  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ .

Usto, povećana filtracija  $\text{H}^+$  iona u tubularnoj tekućini potiče reakciju stvaranja  $\text{H}_2\text{CO}_3$  iz  $\text{H}^+$  i  $\text{HCO}_3^-$ .  $\text{H}_2\text{CO}_3$  se u tubularnoj tekućini odmah raspada na  $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$  koji difundiraju u stanice kanalića gdje ih enzim karboanhidraza ponovo prevodi u  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , odnosno  $\text{H}^+$  i  $\text{HCO}_3^-$ . Novonastali  $\text{H}^+$  se iz stanice ili izlučuju natrag u tubularnu tekućinu (gdje se spajaju s  $\text{NH}_3$  i  $\text{HPO}_4^{2-}$ ) ili se već u stanici spajaju s  $\text{NH}_3$  te se kao  $\text{NH}_4^+$  izlučuju u tubularnu tekućinu. S druge strane, novonastali  $\text{HCO}_3^-$  se iz stanica kanalića izlučuje u krv gdje ponovo obavlja ulogu bikarbonatnog pufera u uklanjanju  $\text{H}^+$  iz krvi i stvaranju  $\text{CO}_2$ .

### 10.3. Poremećaji acidobazne ravnoteže

Poremećaji acidobazne ravnoteže u krvi nastaju zbog poremećaja nastajanja ili izlučivanja kiselina, odnosno baza. I acidoza i alkaloza mogu nastati zbog poremećaja disanja (respiracijska acidoza, respiracijska alkaloza) ili poremećaja metabolizma (metabolička acidoza, metabolička alkaloza). Pri procjeni nalaza krvi bolesnika uvijek se moraju uzeti u obzir anamneza i kliničko stanje koje je dovelo do poremećaja.

#### 10.3.1. Acidoza

Acidoza može nastati zbog povećanog stvaranja kiselina, smanjenog izlučivanja kiselina ili gubitka bikarbonata.

**Respiracijska acidoza** nastaje kod poremećaja disanja, primjerice bolesti pluća ili intoksikacije nekim lijekovima ili drogama. Zbog smanjenog odstranjivanja  $\text{CO}_2$  plućima, više  $\text{CO}_2$  ostaje u krvi te dolazi do povećanog nastajanja  $\text{H}^+$  i  $\text{HCO}_3^-$  ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ ). Istodobno je obično smanjen i parcijalni tlak kisika u krvi. Zbog toga bolesnik s respiratornom acidozom u **arterijskoj krvi** ima nizak pH ( $< 7,35$ ) i  $\text{PaO}_2$  ( $< 13$  kPa) te povišene  $\text{HCO}_3^-$  ( $> 24$  mmol/L) i  $\text{PaCO}_2$  ( $> 5,3$  kPa), Tablica 10.1.

Respiracijsku acidozu kompenziraju krvni puferi i bubrež povećanim izlučivanjem  $\text{H}^+$  i reapsorpcijom  $\text{HCO}_3^-$  te je mokraća kisela.

**Metabolička acidoza** nastaje zbog povećanog metaboličkog stvaranja kiselina (primjerice, u gladovanju ili nereguliranoj šećernoj bolesti kada povećano nastaju ketokiseline) ili smanjenog izlučivanja kiselina (primjerice, kod bolesti bubrega), odnosno nedostatka bikarbonata u izvanstaničnoj tekućini (primjerice, zbog gubitka bikarbonata proljevom). U **arterijskog krvi** bolesnika nalazi se nizak pH ( $< 7,35$ ) i normalan  $\text{PaO}_2$  (13 kPa) te smanjena koncentracija  $\text{HCO}_3^-$  ( $< 20$  mmol/L) i smanjen  $\text{PaCO}_2$  ( $< 5,3$  kPa), Tablica 10.1.

Ovako nastalu metaboličku acidozu kompenziraju pluća povećanjem ventilacije te (zdravi) bubrezi povećanjem izlučivanja  $\text{H}^+$  i reapsorpcije  $\text{HCO}_3^-$  te povećanim stvaranjem  $\text{NH}_3$ .

#### 10.3.2. Alkaloza

Alkaloza može nastati zbog povećanog gubitka kiselina ili povećanog stvaranja bikarbonata.

**Respiracijska alkaloz**a nastaje kod pojačanog disanja (hiperventilacije), što je obično posljedica uzbuđenosti. Pritom dolazi do povećanog izdisanja  $\text{CO}_2$  i posljedičnog smanjenja  $\text{PaCO}_2$  u krvi. Smanjenje  $\text{PaCO}_2$  ubrzava reakciju  $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ , što dovodi do povećanog iskorištavanja i smanjenja  $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$  u krvi. Bolesnik s respiracijskom alkalozom, stoga, u **arterijskoj krvi** uz normalan  $\text{PaO}_2$  (13 kPa) ima povišen pH ( $> 7,4$ ), smanjenjene koncentracije  $\text{HCO}_3^-$  ( $< 20$  mmol/L) i smanjen  $\text{PaCO}_2$  ( $< 5,3$  kPa), Tablica 10.1.

Respiracijsku alkalozu kompenziraju bubrezi smanjenim izlučivanjem  $\text{H}^+$  te smanjenom reapsorpcijom i povećanim izlučivanjem  $\text{HCO}_3^-$ .

**Metabolička alkaloz**a nastaje gubitkom kiseline, primjerice povraćanjem pri čemu se gubi HCl i voda. Kako postoji manjak vodikovih iona, iz vode i  $\text{CO}_2$  pojačano se počinju stvarati  $\text{H}^+$  ( $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ ). Kod bolesnika se stoga u **arterijskoj krvi** uz normalan  $\text{PaO}_2$  (13 kPa) i  $\text{PaCO}_2$  (5,3 kPa) nalazi povišen pH ( $> 7,4$ ) te povišena koncentracija  $\text{HCO}_3^-$  ( $> 24$  mmol/L).

Metabolička alkaloz se u dišnom sustavu kompenzira smanjenom ventilacijom, a u bubrezima smanjenim izlučivanjem  $\text{H}^+$  te povećanim izlučivanjem  $\text{HCO}_3^-$  te je mokraća alkalna. Ovdje se mora napomenuti da se čuvanjem  $\text{H}^+$  te povećavanjem izlučivanja  $\text{HCO}_3^-$  u bubregu povećava i izlučivanje  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  te dolazi do povećanog mokrenja (**diureze**) i hipokalemije, Tablica 10.1.

Metabolička alkaloz može nastati i kod hiperaldosteronizma, bolesti kod koje se izlučuje previše aldosterona. Aldosteron potiče bubrežnu reapsorpciju  $\text{Na}^+$  i izlučivanje  $\text{H}^+$  i  $\text{K}^+$  te dovodi do alkaloze i hipokalemije.

**Tablica 10.1. Promjene elektrolita i parcijalnih tlakova  $\text{O}_2$  i  $\text{CO}_2$  u arterijskoj krvi kod poremećaja acidobazne ravnoteže**

| Acidobazni poremećaj | pH     | Parcijalni tlak |                 | Koncentracija  |                               |
|----------------------|--------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------------|
|                      |        | O <sub>2</sub>  | CO <sub>2</sub> | H <sup>+</sup> | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> |
| Acidoza              |        |                 |                 |                |                               |
| Respiracijska        | < 7.35 | ↓               | ↑               | ↑              | ↑                             |
| Metabolička          | < 7.35 | =               | ↓               | ↑              | ↓                             |
| Alkaloz              |        |                 |                 |                |                               |
| Respiracijska        | > 7.4  | =               | ↓               | ↓              | ↓                             |
| Metabolička          | > 7.4  | =               | =               | ↓              | ↑                             |



## 11. PROBAVNI SUSTAV

### 11.1. Organizacija probavnog sustava

#### 11.2. Usta i gutanje

#### 11.3. Želudac

#### 11.4. Tanko crijevo

#### 11.5. Debelo crijevo

#### 11.6. Kretanje u probavnoj cijevi

#### 11.7. Jetra i gušterača

Probavni sustav je mjesto unosa hrane u organizam, razbijanja hrane do čestica koje se mogu apsorbirati te apsorpcije tih čestica.

### 11.1. Organizacija probavnog sustava

Probavni sustav se sastoji od usta, jednjaka, želuca, te tankog i debelog crijeva, a svojim funkcijama su mu pridruženi i jetra sa žučnim mjehurom i gušterača. Različiti dijelovi probavnog sustava imaju različite zadaće, primjerice pohrana hrane, probava, apsorpcija, pokretanje ili eliminacija, a sve se ove zadaće koordiniraju različitim hormonalnim, neuralnim i lokalnim regulacijskim mehanizmima.

Stjenka probavnog sustava građena je od nekoliko slojeva. Sloj koji obavlja unutrašnjost probavne cijevi je sluznica (**mucosa**), a ispod nje se nalazi tanak sloj vezivnog tkiva (**lamina propria**) u kojem se nalaze krvne i limfne žile te tanki mišićni sloj sluznice (**lamina muscularis mucosae**) građen od glatkih mišićnih stanica. Ispod sluznice se nalazi podsluznica (**submucosa**), a ispod nje vanjski mišićni sloj u kojem se nalazi sloj kružno postavljenih mišića i jedan sloj uzdužno postavljenih mišića. Kontrakcija kružnog sloja sužava lumen probavne cijevi, a kontrakcija uzdužnog sloja skraćuje probavnu cijev. Izvana probavnu cijev obavlja sloj vezivnog tkiva – **serosa**.

U probavnoj cijevi nalaze se dva živčana spleta koja kontroliraju rad crijeva: unutrašnji splet (**Meissnerov splet**) koji se nalazi u podsluznici te većinom

nadzire izlučivanje u probavnom sustavu i vanjski splet (**Auerbachov splet, mijenterički splet**) koji se nalazi između kružnog i uzdužnog mišićnog sloja, a uglavnom nadzire pokrete probavne cijevi. Iako ova dva živčana spleta mogu djelovati samostalno i bez kontrole izvancrijevnih živaca, oni su povezani s autonomnim živcima te simpatikus i parasimpatikus mogu pojačati ili smanjiti funkcije probavnog sustava.

Nakon apsorpcije monosaharida i aminokiselina iz lumena crijeva u vene (v. mesenterica superior i v. mesenterica inferior), oni kroz v. *portae hepatis* odlaze u jetru, dok se masti nakon apsorpcije sabiru u limfne žile crijeva kojima kroz *ductus thoracicus* dolaze u sustavni optok te njime u jetru.

## 11.2. Usta i gutanje

Usta su mjesto ulaza hrane u probavni sustav, ali i mjesto početka probave.

Probava hrane počinje žvakanjem (**mastikacija**), odnosno usitnjavanjem hrane radi lakšeg gutanja, ali i radi potpunije apsorpcije u probavnom sustavu (poput crvenog mesa). Žvakanje uključuje aktivnost zubi, žvačnih mišića, temporomandibularnog zgloba i žlijezda slinovnica, a koordinirano je centrom u moždanom deblu.

Tijekom žvakanja se refleksno, stimulacijom okusnih receptora i peridondalnih i mukoznih mehanoreceptora, izlučuje **slina** iz zaušnih, podjezničnih i podčeljusnih slinovnica. Slina je hipotonična tekućina koja služi za vlaženje i podmazivanje hrane čime se olakšava gutanje, ali slina ima ulogu i u započinjanju razgradnje hrane (sadrži amilaze i lipaze) te u zaštiti usne šupljine (sadrži imunoglobuline i lizozim), Tablica 11.1.

**Gutanje** (degluticija) je niz pokreta kojima se zalogaj iz usta prosljeđuje u jednjak. Nakon što se žvakanjem i pokretima jezika oblikovao zalogaj hrane (**bolus**), on prelazi u ždrijelo. Kada zalogaj dođe u ždrijelo, gutanje postaje refleksno: stimulacija mehanoreceptora preko n. glossopharyngeusa i n. vagusa šalju aferentne signale u moždano deblo. U moždanom deblu **centar za gutanje** koordinira daljnje događaje: podizanje mekog nepca (čime se sprječava ulazak bolusa u nos) i grkljana te zatvaranje glasnica i prestanak disanja (čime se sprječava ulazak bolusa u traheju). Kada dosegne vrh epiglotisa, bolus pasivno potisne epiglotis prema dolje, zatvarajući tako ulaz u grkljan te bolus preko epiglotisa klizne u jednjak. Ulazak bolusa u jednjak pokreće ovaj slijed događaja u suprotnom smjeru.

Nakon ulaska hrane u jednjak, **gornji sfinkter jednjaka** koji je u trenu gutanja bio otvoren zatvara se. Potom se bolus potiskuje prema želucu nizom **peristaltičkih valova**. Kada peristaltički val dosegne **donji sfinkter jednjaka**, on se relaksira te bolus može ući u želudac. Gornji sfinkter jednjaka je skeletni mišić, a donji je glatki mišić, a aktivnost oba ova mišića koordinirana je centrom za gutanje.

### 11.3. Želudac

Kada zalogaj prođe donji sfinkter jednjaka, ulazi u želudac. Želudac je vrećasti organ koji ima četiri zadaće: **1)** pohrana hrane (jer hranu jedemo brže nego je možemo probaviti); **2)** mehanička obrada hrane miješanjem te kemijska obrada hrane enzimima i kiselinom; **3)** kontrolirano otpuštanje hrane u tanko crijevo; **4)** izlučivanje unutrašnjeg čimbenika koji je ključan za apsorpciju vitamina B<sub>12</sub>.

Miješanjem i kemijskom obradom hrane u želucu nastaje žitka, polutekuća smjesa koja se naziva **himus**. U želucu se bjelančevine razlažu na polipeptide pomoću enzima **pepsina**. Pepsine u želucu izlučuju **glavne stanice** želuca u obliku **pepsinogena** (Tablica 11.1.), neaktivnog oblika koji se pod utjecajem kiselog okoliša prevodi u aktivne pepsine. Kiseli okoliš u želucu stvara **klorovodična kiselina** (HCl) koju izlučuju **parijetalne stanice** želuca (Tablica 11.1.) te je pH želuca manji od 2. Međutim, unatoč ovom kiselom okolišu želučana sluznica se ne razgradi jer **želučane žlijezde** izlučuju **alkalnu sluz bogatu mucinom** koja oplakuje epitel želuca i tako služi kao barijera između kiselog sadržaja želuca i epitela (Tablica 11.1.). Usto, kada je želučana sluznica nadražena, dolazi do izlučivanja **prostaglandina** koji povećavaju debljinu mukoznog sloja te potiču izlučivanje **bikarbonata** koji neutraliziraju želučanu kiselinu (Tablica 11.1.).

#### 11.3.1. Izlučivanje želučanih sekreta

Izlučivanje želučanih sekreta (Tablica 11.1.) odvija se u tri faze: cefaličoj, gastričnoj i intestinalnoj.

**Cefalična faza** započinje kada je hrana u ustima, a potaknuta je okusom, mirisom i žvakanjem hrane. Kako u ovoj fazi u želucu još nema hrane, izlučivanje želučanih sekreta u cefaličnoj fazi posredovano je n. vagusom i njegovim utjecajem na mijenterički živčani splet, a izlučivanje acetilkolina iz mijenteričkog plexusa potiče izlučivanje želučanih sekreta. N. vagus također

potiče izlučivanje **gastrina** iz **G-stanica želuca**. Gastrin se izlučuje u krv te kad cirkulacijom dolazi do želuca potiče izlučivanje pepsinogena, HCl i histamina. **Histamin** potiče izlučivanje HCl, a izlučuju ga mastociti na poticaj gastrinom i n. vagusom.

**Gastrična faza** započinje dolaskom hrane u želudac. Rastezanje želuca te kemijski sastav hrane (peptidi) potiču izlučivanje gastrina i histamina (aktivacijom n. vagusa i mijenteričkog spleta), odnosno u konačnici izlučivanje pepsinogena, HCl i sluzi. U gastričnoj fazi aktivacija n. vagusa potiče izlučivanje **gastin-oslobađajućeg čimbenika** koji G-stanice izravno potiče na izlučivanje gastrina.

Izlučivanje gastrina je samoregulirajuće. Gastrična faza, ulazak hrane u želudac (što podiže pH), distenzija želuca te masne kiseline i peptidi potiču izlučivanje gastrina što dovodi do obilnog izlučivanja HCl. Međutim, pad pH inhibira daljnje izlučivanje gastrina te je tako izlučivanje gastrina samoregulirajuće.

**Intestinalna faza** započinje ulaskom himusa u početni dio tankog crijeva, dvanaesnik. Međutim, pražnjenje želuca u dvanaesnik ne događa se odjednom, nego u strogo reguliranim „obrocima“ kako bi se omogućila primjerena probava. Naime, rastezanje antruma želuca potiče kontrakciju antruma i usporednu relaksaciju piloričnog sfinktera te dio himusa ulazi u dvanaesnik. Ulazak himusa u dvanaesnik dovodi do distenzije dvanaesnika i pada pH u dvanaesniku što uzrokuje inhibiciju pražnjenja želuca.

Osim toga, ulazak himusa u dvanaesnik dovodi do izlučivanja niza hormona koji se izlučuju u krv i utječu na izlučivanje u želucu. Pad pH u dvanaesniku potiče izlučivanje **sekretina** u krv koji u želucu inhibira izlučivanje gastrina. Prisutnost masnih kiselina u dvanaesniku potiče izlučivanje **gastričnog inhibirajućeg čimbenika** i **kolecistokinina** (koje stjenka dvanaesnika izlučuje u krv), a koji inhibiraju izlučivanje gastrina i HCl.

#### 11.4. Tanko crijevo

Kad izađe iz želuca u dvanaesnik, himus je kiseo, hipertoničan i samo djelomično probavljen te se hranjive tvari u ovom obliku ne mogu apsorbirati. Kiselost himusa neutralizira se bikarbonatima gušteračnog soka i žuči, a hipertoničan himus osmotski navlači vodu preko crijevne stijenke te himus postaje izotoničan. U tankom crijevu hranjive se tvari enzimima iz gušterače, jetre i same crijevne stijenke dalje probavljaju do tvari koje se mogu apsorbirati. U tankom crijevu se apsorbiraju ugljikohidrati,

aminokiseline, masti, minerali, voda i elektroliti, a tvari kroz crijevnu stjenku prelaze kroz epitelne stanice crijeva i/ ili između njih.

**Ugljikohidrati** se u tankom crijevu razlažu do monosaharida (glukoza, fruktoza, galaktoza) djelovanjem enzima koje u lumen crijeva izlučuje crijevna stjenka (maltaza, izomaltaza, laktaza, sukraza), Tablica 11.1. Apsorpcija monosaharida iz lumena crijeva u epitelne stanice crijeva odvija se u kontransportu s  $\text{Na}^+$  iskorištavanjem koncentracijskog gradijenta  $\text{Na}^+$ , a iz epitelnih stanica u krv jednostavnom ili olakšanom difuzijom niz koncentracijski gradijent monosaharida.

**Polipeptidi** nastali u želucu u tankom se crijevu prvo razgrađuju na oligopeptide proteazama tripsinom i kimotripsinom koje izlučuje gušterača, a njih do aminokiselina potom razlaže karbopeptidaza koju također izlučuje gušterača te aminopeptidaza koju izlučuju epitelne stanice crijevnog stjenke (Tablica 11.1.). Slobodne aminokiseline nakon toga ulaze u epitelne stanice crijeva sekundarnim aktivnim transportom s  $\text{Na}^+$  ili različitim kotransporterima.

**Masti** se u tankom crijevu razgrađuju lipazom koju izlučuje gušterača na slobodne masne kiseline i monogliceride. Međutim, slobodne masne kiseline i monogliceridi u vodenom mediju čine velike kapljice koje se ne mogu zvući između mikrovila crijevnog stjenke i približiti se epitelnim stanicama, nego ih se prvo mora razbiti u manje čestice. Oblikovanje manjih čestica masti (emulziranje) pomažu žučne kiseline, količna i kenodeoksikolična kiselina, koje sa slobodnim masnim kiselinama i monogliceridima čine manje kapljice (micele) u kojima su masti (hidrofobni dio micele) u sredini, a žučne kiseline izvana (hidrofilni dio micele). Ove manje čestice mogu se približiti epitelnim stanicama te slobodne masne kiseline, monogliceridi i kolesterol (ali i vitamini topljivi u mastima) pasivno ulaze u epitelne stanice odvajajući se od žučnih kiselina. Unutar epitelnih stanica, slobodne masne kiseline i monogliceridi ponovo se spajaju u masti te iz epitelnih stanica ulaze u limfu te limfnim vodom *ductus thoracicus* u krv. Žučne kiseline ostaju u lumenu crijeva do ileuma gdje se apsorbiraju.

**Vitamini topljivi u mastima** (A, D, E, K) apsorbiraju se kao i masti, dok se **vitamini topljivi u vodi** (osim vitamina  $\text{B}_{12}$ ) apsorbiraju difuzijom. **Vitamin  $\text{B}_{12}$**  se prije apsorpcije mora vezati na bjelančevinu **unutrašnji čimbenik** kojeg izlučuju stanice želuca, a koja omogućuju apsorpciju vitamina  $\text{B}_{12}$ .

Željezo se u takom crijevu može apsorbirati samo u dvovalentnom obliku ( $\text{Fe}^{2+}$ ) i to vezano s askorbatom, dok kalcij iz lumena crijeva u stanicu ulazi difuzijom niz koncentracijski gradijent.

Voda kroz crijevnu stjenku prolazi slijedeći osmotski gradijent. Naime,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaza ione natrija iz epitelnih stanica crijeva ispumpava u

intersticij te je u stanici niska koncentracija  $\text{Na}^+$ . Zbog niske intracelularne koncentracije,  $\text{Na}^+$  iz crijeva membranskim kanalima te transporterima ulazi u stanicu i za sobom navlači vodu. Kada ione natrija  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaza izbaci u intersticij, voda ih osmotski slijedi.

### 11.5. Debelo crijevo

Zadaće debelog crijeva su apsorpcija vode i elektrolita te oblikovanje i izbacivanje stolice.

Himus koji iz tankog crijeva dopiše u debelo crijevo je izotoničan. Natrijevi ioni se  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPazom izbacuju iz epitelnih stanica crijeva u intersticij, a voda između epitelnih stanica crijeva osmozom prolazi iz lumena crijeva u intersticij. Ukupan protok iona između lumena crijeva i krvi kroz stjenku debelog crijeva jest: natrijevi i kloridni ioni apsorbiraju se u krv (jer  $\text{Cl}^-$  slijedi  $\text{Na}^+$ ), a iz krvi u lumen crijeva odlaze kalijevi i bikarbonatni ioni. Na taj se način oko 1,5 L himusa koji dopiše u debelo crijevo reducira na oko 150 g stolice (**fecesa**).

Uzdužni mišići stjenke debelog crijeva organizirani su u tri uzdužne trake. Uzlazni i poprečni dio debelog crijeva inervirani su parasimpatičkim vlaknima n. vagusa, dok su silazni dio, rektum i analni kanal inervirani parasimpatičkim vlaknima iz sakralnog spleta. Stimulacija parasimpatičkih vlakana potiče segmentalne kontrakcije debelog crijeva. Simpatička vlakna za proksimalni dio debelog crijeva dolaze iz gornjeg mezenteričkog spleta, a za distalni dio debelog crijeva iz gornjeg hipogastričnog spleta, dok rektum i analni kanal simpatička vlakna primaju preko donjeg hipogastričnog spleta. Aktivacija simpatičkih vlakana inhibira aktivnost debelog crijeva.

Analni kanal zatvaraju unutrašnji i vanjski analni sfinkter. Unutrašnji sfinkter je kružni glatki mišić, dok je vanjski sfinkter poprečnoprugasti mišić kojeg inervira pudendalni živac. Oba ova mišića kontrolirana su refleksno i voljno.

U debelom crijevu nalazi se oko 90% ukupnog broja bakterija cijelog crijevnog sustava (jer kiseli medij proksimalnijih dijelova uništi većinu bakterija). Ove bakterije većinom su anaerobne bakterije, a u debelom crijevu sudjeluju u razgradnji žučnih kiselina i bilirubina kako bi se mogle reapsorbirati, te u sintezi nekih vitamina (K,  $\text{B}_{12}$ , tiamina, riboflavina).

## 11.6. Kretnje u probavnoj cijevi

Postoji nekoliko vrsta kretnji u probavnoj cijevi: **peristaltika**, **segmentacije**, **haustracije** i **masovne kretnje**. Svrha svih ovih kretnji je potiskivanje i miješanje hrane.

Pojam **peristaltika** obuhvaća niz kontrakcija mišića probavne cijevi, kojima je cilj potiskivanje zalogaja, odnosno himusa. Peristaltičke kontrakcije se probavnom cijevi **jednjaka i tankog crijeva** šire poput vala, a sastoje se od istodobne relaksacije kružnog glatkog mišićja ispred bolusa (aboralno) te kontrakcije kružnog glatkog mišićja iza bolusa (oralno), kako se zalogaj ne bi potisnuo unatrag. Usporedno s relaksacijom, odnosno kontrakcijom kružnog mišićja, kontrahiraju se i uzdužni mišići probavne cijevi, čime se zalogaj potiskuje prema aboralno. Peristaltički val u jednjaku putuje brže od peristaltičkog vala u tankom crijevu: u tankom crijevu je peristaltički val slab i spor pa potiskivanje himusa od želuca do debelog crijeva traje 3 – 5 sati.

Osim peristaltike, u tankom crijevu postoje i kretnje **segmentacije**, koje su potaknute rastezanjem crijeвне stjenke. Radi se o istodobnim lokalnim prstenastim kontrakcijama kružnih mišića koje tanko crijevo dijele na nizove odsječaka (poput kobasica u nizu), a cilj im je miješanje himusa.

U debelom crijevu, himus se miješa kako bi što veća površina došla u dodir sa stjenkom radi bolje apsorpcije vode i elektrolita. Pokreti debelog crijeva koji miješaju hranu oblikuju izbočenja debelog crijeva (**haustre coli**), što se naziva **haustracija**. Osim miješanja, himus se i potiskuje u distalnije dijelove crijeva **masovnim kretnjama** koji nalikuju peristaltici, a uzrokovane su kružnim kontrakcijama jednog dijela crijeva. Ove se masovne kretnje pojavljuju nekoliko puta dnevno, a uzrokovane su rastezanjem debelog crijeva. One olakšavaju rastezanje želuca i dvanaesnika ubrzo nakon obroka putem **gastrokoličkog i duodenokoličkog refleksa**.

Kada dovoljna količina stolice dospije u rektum, rastezanje rektuma refleksno potiče masovne pokrete koji dovode do pražnjenja stolice (**defekacije**). Dolazi do refleksne kontrakcije rektuma i relaksacije unutrašnjeg analnog sfinktera, uz početnu kontrakciju vanjskog analnog sfinktera. Povećan tlak u rektumu na kraju dovodi do relaksacije i vanjskog analnog sfinktera i izbacivanja stolice. Međutim, unatoč povećanom tlaku u rektumu, voljnom kontrakcijom vanjskog analnog sfinktera stolica se može neko vrijeme zadržati u rektumu te se odgoditi defekacija. Ukoliko se defekacija odgađa kroz duže vrijeme, obrnuti peristaltički val stolicu vraća natrag u debelo crijevo.

## 11.7. Gušterača i jetra

Gušterača i jetra imaju važne zadaće u probavi jer potpomažu apsorpciju tvari te reguliraju funkcije nekih dijelova probavnog sustava.

### 11.7.1. Gušterača

Egzokrini dijelovi gušterače izlučuju gušteračni sok koji se sastoji od enzima (amilaza, lipaza i proteaze tripsin, kimotripsin, elastaza, karboksipeptidaza) te vode i bikarbonatnih iona, Tablica 11.1. Gušteračni enzimi izlučuju se na podražaj kolekistokininom kojeg u krvotok izlučuju duodenalne stanice u prisutnosti aminokiselina i masti u duodenumu. Voda i bikarbonatni ioni izlučuju se na poticaj sekretina, kojeg u krvotok također izlučuju duodenalne stanice, ali u prisutnosti kiselog himusa.

### 11.7.2. Jetra

Jetra je vrlo velik organ s dvije velike zadaće vezane uz probavu: odgovorna je za metabolizam apsorbiranih tvari te ima sekrecijsku funkciju. Naime, jetra izlučuje žuč koja pomaže razgradnju i apsorpciju masti te neutralizira kiseli himus u duodenumu, izlučuje opadne produkte metabolizma apsorbiranih tvari, obavlja detoksikaciju i izlučivanje štetnih tvari.

Žuč je izotonička tekućina koja sadrži žučne soli, žučne boje, kolesterol, lecitin, vodu i sluz. Stvaranje žuči potaknuto je žučnim solima, sekretinom, glukagonom i gastrinom, a žuč se između obroka pohranjuje u žučnom mjehuru koji je, osim pohrane, i koncentrira (Tablica 11.1.). Opuštanje žuči iz žučnog mjehura potiče **kolecistokinin**. Oko 95% žučnih soli se u crijevu reapsorbira i portalnom cirkulacijom vraća u jetru te se reciklira (**enterohepatična cirkulacija**).

Osim zadaća vezanih uz metabolizam apsorbiranih tvari te sekrecije žuči, jetra ima važnu sintetsku, endokrinološku, hematopoetsku, skladišnu, obrambenu i ekskrecijsku ulogu. Naime, u jetri se sintetiziraju brojne bjelančevine (primjerice albumini, fibrinogen i drugi čimbenici zgrušavanja, komponente komplementa,  $\alpha$ 1- i  $\gamma$ 2-globulini, krvne transportne bjelančevine, C-reaktivni protein i druge) te neki hormoni (primjerice inzulinu sličan čimbenik rasta, vitamin D; endokrinološka uloga). Tijekom embrinalnog razvoja u jetri se odvijaju eritropoeza i limfopoeza, dok tijekom cijelog života jetra služi kao skladište brojnih tvari (primjerice glikogena, vitamina A, vitamina B<sub>12</sub>). Usto, u jetri se nalaze Kupfferove stanice – jetreni

makrofazi, koji su dio obrambenog mononuklearnog fagocitnog sustava. Preko jetre se izlučuju neke egzogene tvari, primjerice neki lijekovi.

Jetra krv prima iz dva izvora: putem jetrene arterije (oksigenirana krv iz *truncus coeliacus*) i putem vene vratarice (v. *portae hepatis*, deoksigenirana krv). Vena vratarica dio je jetrenog portalnog sustava koji u jetru dovodi krv iz većeg dijela probavnog sustava: krv putem velikih vena (lijenalna vena, gornja i donja mezenterična vena) dolazi iz kapilara probavne cijevi od donjeg dijela jednjaka do gornjeg dijela analnog kanala, gušterače i slezene. Po ulasku u jetru krv se ponovno distribuira u jetrene kapilare, a iz jetrenih kapilara se sabire u jetrene vene te njima u donju šuplju venu. Klinički značaj ove cirkulacijske povezanosti jetre s gotovo cijelim probavnim sustavom očituje se u stanju koje se naziva portalna hipertenzija: zbog povećanja tlaka u portalnoj veni, retrogradno se povećava tlak krvi u svim venama koje dovode krv u portalnu venu te nastaju oštećenja na organima iz kojih se krv drenira u portalnu venu.

**Tablica 11.1. Sekrecija u probavnom sustavu**

| <b>Dio probavnog sustava</b>     | <b>Izlučena tvar</b>                                    | <b>Djelovanje</b>                                                                                                                                       | <b>Potica na izlučivanje</b>                                                                                                              |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Usta                             | amilaza<br>lipaza                                       | razgradnja škroba<br>razgradnja lipida                                                                                                                  | stimulacija okusnih receptora i peridondalnih i mukoznih mehanoreceptora                                                                  |
| Želudac                          | pepsinogen – pepsin<br>HCl<br>sluz<br>gastrin           | razgradnja bjelančevina<br>koagulacija bjelančevina<br>zaštita sluznice<br>potiče izlučivanje pepsinogena i HCl                                         | gastrin<br>gastrin, histamin<br>n. vagus u cefaličkoj fazi<br>gastrin-oslobađajući čimbenik<br>peptidi i masne kiseline u gastričnog fazi |
|                                  | histamin<br>unutrašnji čimbenik                         | potiče stvaranje žuči<br>potiče izlučivanje HCl<br>apsorpcija vitamina B <sub>12</sub>                                                                  | n. vagus u cefaličkoj fazi, gastrin                                                                                                       |
| Dvanaesnik                       | sekretin                                                | inhibira izlučivanje gastrina<br>potiče izlučivanje vode i bikarbonata iz gušterače<br>potiče stvaranje žuči                                            | pad pH                                                                                                                                    |
|                                  | gastrični inhibirajući peptid<br>kolecistokinin         | inhibira izlučivanje gastrina i HCl<br>inhibira izlučivanje gastrina i HCl<br>potiče izlučivanje gušteračnih enzima<br>potiče pražnjenje žučnog mjehura | masne kiseline<br>aminokiseline i masne kiseline u duodenumu                                                                              |
| Tanko crijevo (epitelne stanice) | maltaza, izomaltaza, laktaza, sukraza<br>aminopeptidaza | razgradnja ugljikohidrata u monosaharide<br>razgradnja oligopeptida na aminokiseline                                                                    |                                                                                                                                           |
| Gušterača                        | tripsin i kimotripsin<br>karboksipeptidaza<br>lipaza    | razgradnja polipeptida na oligopeptide<br>razgradnja oligopeptida na aminokiseline<br>razgradnja masti na masne kiseline i monogliceride                |                                                                                                                                           |
| Jetra - žuč                      | žučne kiseline                                          | staranje micela sa slobodnim masnim kiselinama i monogliceridima<br>žučne soli, sekretin, glukagon i gastrin                                            |                                                                                                                                           |



## 12. ŽLIJEZDE S UNUTRAŠNJIM IZLUČIVANJEM

### 12.1. Hipotalamus i hipofiza

### 12.2. Štitnjača

### 12.3. Gušterača

### 12.4. Nadbubrežne žlijezde

### 12.5. Spolne žlijezde

### 12.6. Kontrola mijene kalcija i fosfata

### 12.7. Kontrola rasta

Žlijezde s unutrašnjim izlučivanjem (**endokrine žlijezde**) svoje produkte, **hormone**, izlučuju u krv. (Za razliku od njih, žlijezde s vanjskim izlučivanjem, **egzokrine žlijezde**, svoje produkte izlučuju na površinu kože ili sluznice, primjerice znojnice, slinovnice ili gušterača.) Hormoni se razlikuju po kemijskom sastavu: jedni su derivati aminokiselina, drugi su peptidni hormoni, treći bjelančevine, dok su četvrti steroidni hormoni (Tablica 12.1.).

**Tablica 12.1. Kemijski sastav nekih hormona**

|                                       |                                                                                                         |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hormoni derivati aminokiselina</b> | - adrenalin, noradrenalin<br>- tirozin, trijodtironin<br>- melatonin                                    |
| <b>Peptidni hormoni</b>               | - adenokortikotropni hormon<br>- melanocit stimulirajući hormon<br>- prolaktin<br>- paratiroidni hormon |
| <b>Bjelančevine</b>                   | - inzulin<br>- hormon rasta<br>- glukagon                                                               |
| <b>Steroidni hormoni</b>              | - spolni hormoni<br>- aldosteron<br>- kortizol                                                          |

U krvi se neki hormoni nalaze slobodno otopljeni dok se drugi vežu za transportne bjelančevine (primjerice hormoni štitnjače, spolni hormoni). Hormoni se krvotokom distribuiraju po tijelu te se na ciljnim stanicama vežu na svoje specifične receptore i na taj način usklađuju djelovanje različitih tkiva i organa u tijelu (uključujući i druge žlijezde).

Hormoni imaju ulogu u održavanju homeostaze, metabolizmu, rastu i razvoju te reprodukciji. Receptori za neke hormone (vodotopljive) nalaze se na površini stanične membrane i ti hormoni svoj učinak u stanici ostvaruju aktiviranjem drugog glasnika (primjerice, cAMP). Drugi hormoni mogu ući u stanicu (hormoni štitnjače i spolni hormoni), a vežu se za receptore u citoplazmi ili jezgri te većinom mijenjaju izražaj gena.

Endokrini sustav, dakle, čine žlijezde s unutrašnjim izlučivanjem (hipotalamus, hipofiza, štitnjača, nuzštitne žlijezde, gušterača, nadbubrežna žlijezda, jajnici, testisi), ali i neki drugi organi koji sadrže endokrino tkivo, primjerice srce, mozak, jetra, bubreg, želudac, stanice dvanaestnika i drugi (Tablica 12.2.). Djelovanje endokrinih žlijezda precizno je usklađeno s potrebama organizma kako se ne bi izlučivalo previše ili premalo nekog hormona, a većinom je kontrolirano mehanizmom negativne povratne sprege.

## 12.1. Hipotalamus i hipofiza

### 12.1.1. Hipotalamus

Hipotalamus je dio mozga koji s jedne strane utječe na djelovanje autonomnog živčanog sustava, a s druge strane utječe na endokrine funkcije bilo izravno preko svojih aksona ili svojim hormonima preko **hipofiznog portalnog krvotoka**. Hipotalamus hormone otpušta u svoje kapilare koje se udružuju u vene koje odlaze prema hipofizi. Oko hipofize se vene ponovo rašire u kapilarnu mrežu. Hipotalamus izlučuje stimulirajuće i inhibirajuće hormone koji utječu na rast i razvoj, metabolizam i homeostazu. **Stimulirajući hormoni hipotalamusa su: hormon koji oslobađa adrenokortikotropni hormon, hormon koji oslobađa tireotropni hormon, hormon koji oslobađa hormon rasta, hormon koji oslobađa luteinizirajući hormon** (ali potiče oslobađanje oba gonadotropina) i **hormon**

**Tablica 12.2. Endokrine žlijezde i tkiva s endokrinom funkcijom, njihovi hormoni i uloga**

| Endokrine žlijezde   | Hormon                                                                                 | Uloga                         | Ciljno tkivo               |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Hipotalamus          | hormon koji oslobađa adenokortikotropni hormon                                         | metabolizam                   | hipofiza, prednji režanj   |
|                      | hormon koji oslobađa tireotropni hormon                                                | metabolizam, rast i razvoj    |                            |
|                      | hormon koji oslobađa hormon rasta                                                      | metabolizam, rast i razvoj    |                            |
|                      | hormon koji oslobađa luteinizirajući hormon (ali potiče oslobađanje oba gonadotropina) | reprodukcija                  |                            |
|                      | hormon koji oslobađa prolaktin                                                         | reprodukcija                  |                            |
|                      | hormon koji inhibira prolaktin                                                         | reprodukcija                  |                            |
|                      | somatostatin                                                                           | metabolizam, rast i razvoj    |                            |
| Hipofiza             |                                                                                        |                               |                            |
| Prednji režanj       | adrenokortikotropni hormon                                                             | metabolizam                   | kora nadbubrežne žlijezde  |
|                      | tireotropni hormon                                                                     | metabolizam, rast i razvoj    | štitnjača                  |
|                      | hormon rasta                                                                           | metabolizam, rast i razvoj    | jetra, mišići, kosti       |
|                      | folikul stimulirajući hormon                                                           | reprodukcija                  | testisi, jajnici           |
|                      | luteinizirajući hormon                                                                 | reprodukcija                  | testisi, jajnici           |
|                      | prolaktin                                                                              | reprodukcija                  | dojke                      |
| Srednji režanj       | melanocit stimulirajući hormon                                                         | homeostaza                    | melanociti, mozak          |
| Stražnji režanj      | antidiuretski hormon                                                                   | homeostaza                    | bubreg                     |
|                      | oksitocin                                                                              | reprodukcija                  | dojke, maternica, prostata |
| Epifiza              | melatonin                                                                              | homeostaza                    | hipotalamus                |
| Štitnjača            | tiroksin, trijodtironin                                                                | metabolizam, rast i razvoj    | brojna tkiva               |
|                      | kalcitonin                                                                             | homeostaza                    | kosti, probavni sustav     |
| Nužštitne žlijezde   | paratiroidni hormon                                                                    | homeostaza                    | kosti, probavni sustav     |
| Gušterača            | inzulin, glukagon                                                                      | metabolizam, rast, homeostaza | jetra, mišići, masno tkivo |
| Nadbubrežna žlijezda |                                                                                        |                               |                            |
| Kora                 | kortizol i drugi glukokortikoidi                                                       | metabolizam, rast             | brojna tkiva               |
|                      | aldosteron                                                                             | homeostaza                    | bubreg                     |
| Srž                  | androgeni                                                                              |                               |                            |
|                      | adrenalin, noradrenalin                                                                | metabolizam, homeostaza       | brojna tkiva               |
| Testisi              | testosteron                                                                            | reprodukcija, rast i razvoj   | testisi, brojna tkiva      |

**Tablica 12.2. Endokrine žlijezde i tkiva s endokrinom funkcijom, njihovi hormoni i uloga (nastavak)**

| Endokrine žlijezde                  | Hormon                                                | Uloga                       | Ciljno tkivo                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Jajnici                             | estradiol, progesteron, humani korionski gonadotropin | reprodukcija, rast i razvoj | jajnici, maternica, brojna tkiva |
| <b>Tkiva s endokrinom funkcijom</b> |                                                       |                             |                                  |
| Mozak                               | čimbenici rasta                                       | metabolizam, homeostaza     | brojna tkiva                     |
| Srce                                | atrijski natriuretski peptid                          | homeostaza                  | bubreg                           |
| Bubreg                              | eritropoetin                                          | metabolizam                 | koštana srž                      |
| Jetra                               | inzulinu slični čimbenik rasta 1                      | metabolizam                 | brojna tkiva                     |
| Želudac                             | gastrin                                               | metabolizam                 | stanice želuca                   |
| Tanko crijevo                       | sekretin                                              | metabolizam                 | želudac, gušterača, jetra        |
|                                     | kolecistokinin                                        | metabolizam                 | želudac, gušterača, žučni mjehur |
|                                     | gastrični inhibirajući čimbenik                       | metabolizam                 | stanice želuca                   |
| Masno tkivo                         | leptin                                                | metabolizam                 | hipotalamus                      |
| Stanice imunološkog sustava         | citokini                                              | metabolizam, homeostaza     | hipotalamus                      |
|                                     | opiodni peptidi                                       |                             | živci                            |
| Trombociti                          | čimbenici rasta                                       | rast i razvoj               |                                  |
| Posteljica                          | estradiol, progesteron                                | reprodukcija, rast i razvoj | jajnici, maternica, brojna tkiva |

**koji oslobađa prolaktin** (Tablica 12.2.). **Inhibirajući** hormoni hipotalamusa su: **hormon koji inhibira prolaktin** i **somatostatin** koji koči izlučivanje hormona rasta i tireotropnog hormona.

### 12.1.2. Hipofiza

Hipofiza je malena žlijezda na bazi mozga koja ima **prednji** i **stražnji režanj**.

Prednji se režanj još naziva i **adenohipofiza** te izlučuje **trofičke** hormone (hormoni koji upravljaju radom drugih endokrinih žlijezda) te **hormon rasta** i **prolaktin**. Među trofičke hormone ubrajamo adenokortikotropni hormon, tireotropni hormon, folikul stimulirajući hormon i luteinizirajući hormon.

**Adrenokortikotropni hormon (ACTH**, prema engl. *adrenocorticotropic hormone*) izlučuju kortikotropne stanice adenohipofize, a njegovo izlučivanje potiče hormon koji oslobađa adrenokortikotropni hormon iz hipotalamusa.

ACTH djeluje na stanice kore nadbubrežne žlijezde te potiče izlučivanje glukokortikoida i dehidroepiandrosterona.

**Tireotropni hormon (TSH**, prema engl. *thyroid stimulating hormone*) izlučuju tireotropne stanice adenohipofize, a njegovo izlučivanje potiče hormon koji oslobađa tireotropni hormon iz hipotalamusa. TSH djeluje na stanice štitnjače i potiče ih na izlučivanje tiroksina i trijodtironina. Somatostatin iz hipotalamusa inhibira izlučivanje TSH.

**Folikul stimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH)** izlučuju gonadotropne stanice adenohipofize, a njihovo izlučivanje (i FSH i LH) potiče hormon koji oslobađa luteinizirajući hormon iz hipotalamusa. FSH i LH djeluju i na testise i na jajnike.

**Hormon rasta (GH**, prema engl. *growth hormone*, **somatotropin**) izlučuju somatotropne stanice adenohipofize, a njegovo izlučivanje potiče hormon koji oslobađa hormon rasta iz hipotalamusa. Za razliku od drugih hormona hipofize, GH ne djeluje na drugu endokrinu žlijezdu, nego djeluje na većinu tjelesnih tkiva, osobito na jetru, mišiće i kosti, te svojim anaboličkim učinkom potiče rast i razvoj, te smanjuje količinu masnog, a povećava količinu mišićnog tkiva. GH svoje učinke na tkiva ne ostvaruje izravno, nego potiče izlučivanje inzulinu sličnih čimbenika rasta iz jetre koji djeluju na ostala tkiva. Somatostatin iz hipotalamusa inhibira izlučivanje GH.

**Prolaktin** izlučuju laktotropne stanice adenohipofize, a njegovo izlučivanje potiče hormon koji oslobađa prolaktin iz hipotalamusa. Prolaktin potiče stvaranje mlijeka u dojčkama, a djetetovo sisanje pozitivnom povratnom spregom potiče daljnje stvaranje mlijeka. Izlučivanje prolaktina inhibira dopamin.

Stražnji režanj hipofize naziva se još i **neurohipofiza** te se iz njega izlučuju **antidiuretski hormon i oksitocin**. Međutim, ova dva hormona ne stvara sama neurohipofiza, nego ih stvara hipotalamus te oni portalnim krvotokom hipofize dolaze u neurohipofizu gdje se samo pohranjuju. **Antidiuretski hormon (ADH, vazopresin)** potiče reapsorpciju vode u distalnim kanalićima i sabirnim cijevima bubrega te povećava periferni otpor konstrikcijom arteriola. Izlučivanje ADH pod kontrolom je lokalnih osmoreceptora i arterijskih baroreceptora. Ti signali potiču izlučivanje ADH kod visoke osmolalnosti izvanstanične tekućine i pri padu arterijskog tlaka. **Oksitocin** kod žena potiče kontrakcije maternice u porodu te potiče kontrakcije glatkih mišića u izvodnim kanalićima dojke čime potiče istjecanje mlijeka pri dojenju. Uloga oksitocina kod muškaraca nije jasna.

Između prednjeg i stražnjeg režnja nalaze se stanice koje izlučuju **melanocit stimulirajući hormon (MSH)** pa se to područje ponekad naziva i srednji

režanj hipofize. MSH povećava otpuštanje melatonina, a u mozgu djeluje na apetit.

Međusobno djelovanje hipotalamusa i hipofize kao i hipofize i ciljnih organa većinom je kontrolirano mehanizmom negativne povratne sprege (osim prolaktina i oksitocina).

## 12.2. Štitnjača

Štitnjača se nalazi na prednjoj strani vrata, neposredno ispod grkljana. Građena je od brojnih kuglastih folikula (funkcionalnih jedinica štitnjače) okruženih kapilarama u koje se izlučuju hormoni **tiroksin** ( $T_4$ ) i **trijodtironin** ( $T_3$ ). Za sintezu tiroksina i trijodtironina potreban je jod koji se ugrađuje u ove hormone; sintezu i izlučivanje tiroksina i trijodtironina potiče TSH.

Po izlučivanju u krv hormoni štitnjače se vežu na svoje transportne bjelancevine, a samo su male količine hormona slobodne. Slobodni hormoni štitnjače zbog svoje lipofilne građe prolaze kroz staničnu membranu gotovo svih stanica tijela te se vežu na svoje receptore u citoplazmi, membrani mitohondrija te u staničnoj jezgri. Vezanje hormona štitnjače na unutarstanične receptore mijenja izražaj gena i utječe na sintezu bjelancevina. Hormoni štitnjače potiču metabolizam i tako posredno podižu tjelesnu temperaturu. Osobito velike količine receptora za hormone štitnjače imaju stanice tkiva s visokom razinom metabolizma, poput stanica jetre, skeletnih mišića i bubrega.

Hormoni štitnjače povećavaju srčani minutni volumen povećavajući utjecaj adrenalina na  $\beta$  receptore u srcu. Također, hormoni štitnjače imaju snažan lipolitički učinak na masno tkivo pojačavajući učinak adrenalina, kortizola, glukagona i hormona rasta. Međutim, unatoč tome, niske doze hormona štitnjače imaju anabolički učinak i ključne su za normalan rast i razvoj organizma.

Osim tiroksina i trijodtironona, štitnjača izlučuje i hormon **kalcitonin**, kojeg proizvode parafolikularne stanice štitnjače. Kalcitonin, uz paratiroidni hormon i vitamin D, djeluje na regulaciju koncentracije kalcija: u bubregu potiče izlučivanje kalcija mokraćom, a u koštanom tkivu inhibira otpuštanje kalcija u krv.

### 12.3. Gušterača

Osim egzokrine zadaće u probavi, gušterača izlučuje hormone **inzulin** i **glukagon** koji su uključeni u mijenu tvari, prvenstveno ugljikohidrata. Inzulin izlučuju  **$\beta$  stanice gušterače**, a glukagon  **$\alpha$  stanice**. Postoje i  $\delta$  stanice gušterače koje izlučuju **somatostatin**. Uloga somatostatina iz gušterače nije sasvim jasna, no smatra se da sudjeluje u kontroli izlučivanja inzulina i glukagona.

#### 12.3.1. Inzulin

Inzulin je anabolički hormon, hormon obilja, koji se počinje izlučivati već tijekom jela na podražaj sekretinom, kolekistokininom, gastrinom i parasimpatikusom na  $\beta$ -adrenergičke receptore. Međutim, najjači podražaj za izlučivanje inzulina je porast koncentracije glukoze u krvi (**hiperglikemija**) neposredno nakon obroka. Izlučivanje inzulina potaknuto je i porastom koncentracije masnih kiselina i aminokiselina te ketonskih tijela u krvi. Usto, izlučivanje inzulina potiču i glukagon, hormon rasta i kortizol.

Osnovni učinak inzulina na stanice jest premještanje nosača za glukozu u staničnu membranu, što omogućava ulazak glukoze u stanice pa se koncentracija glukoze u krvi smanjuje. Istodobno, inzulin u stanicama zaustavlja kataboličke procese: primjerice, u jetrenim i mišićnim stanicama zaustavlja razgradnju glikogena, a u masnim stanicama razgradnju masti. Na razini organizma inzulin djeluje na ugljikohidrate, masti i bjelančevine: **1)** potiče unos, metabolizam i pohranu glukoze (u obliku glikogena) u jetri i mišićima; **2)** potiče sintezu masnih kiselina te smanjuje iskorištavanje i potiče pohranu masti u masnim stanicama; **3)** potiče prijenos aminokiselina u stanice te sintezu bjelančevina te istodobno inhibira katabolizam bjelančevina.

Međutim, inzulin ne djeluje na unos i iskorištavanje glukoze u mozgu jer su moždane stanice mnogo propusnije za glukozu nego ostale stanice i za unos glukoze ne trebaju inzulin, obzirom da za dobivanje iskorištavaju samo glukozu, dok masti i bjelančevina iskorištavaju mnogo slabije. Zbog toga je važno koncentraciju glukoze u krvi održavati iznad potrebne granice, jer se u protivnom pojavljuju simptomi **hipoglikemije** (smanjene koncentracije glukoze u krvi) poput razdražljivosti, nesvijesti, konvulzija i kome.

Izlučivanje inzulina zaustavljaju hipoglikemija, gladovanje, somatostatin, leptin,  $\alpha$ -adrenergička aktivnost.

### 12.3.2. Glukagon

Učinci glukagona suprotni su učincima inzulina. Glukagon se izlučuje u stanjima hipoglikemije te u jetrenim stanicama dovodi do glikogenolize i glukoneogeneze iz aminokiselina, uz istodobnu inhibiciju glikogeneze. Usto, glukagon dovodi i do razgradnje masti u masne kiseline te stvaranja ketonskih tijela, uz istodobnu inhibiciju pohranjivanja masti.

Izlučivanje glukagona potaknuto je hipoglikemijom i aktivacijom  $\beta$ -adrenergičkih receptora te teškim mišićnim radom, a inhibirano je inzulinom i somatostatinom.

## 12.4. Nadbubrežne žlijezde

Nadbubrežna žlijezda ima dva morfološka dijela, **koru** i **srž**, koji se razlikuju i po svojim funkcijama.

### 12.4.1. Kora nadbubrežne žlijezde

Histološki, kora nadbubrežne žlijezde ima tri sloja: *zona glomerulosa*, *zona fasciculata* i *zona reticularis*, a hormoni koje izlučuju pripadaju u skupinu steroidnih hormona.

**Zona glomerulosa** izlučuje hormone **mineralokortikoide**, prvenstveno **aldosteron**. Aldosteron djeluje na uzlazni krak Henleove petlje bubrežnih tubula gdje potiče aktivnu reapsorpciju  $\text{Na}^+$  i izlučivanje  $\text{K}^+$  iona. Izlučivanje aldosterona potiče angiotenzin II i povećana koncentracija kalija u krvi (**hiperkalemija**).

**Zona fasciculata** izlučuje hormone **glukokortikoide**, prvenstveno **kortizol**. Glukokortikoidi stimuliraju glukoneogenezu te razgradnju masti i bjelančevina. Usto, glukokortikoidi potiskuju aktivnost imunološkog sustava te imaju protuupalni učinak.

U normalnim fiziološkim uvjetima kortizol se izlučuje pulsatilno, a najviše vrijednosti mogu se izmjeriti oko jedan sat po buđenju. Izlučivanje glukokortikoida potiče ACTH, a primarni stimulus za izlučivanje je stres. U stresu se glukokortikoidi izlučuju posredstvom udružene aktivnosti stanica hipotalamusa koje otpuštaju hormon koji oslobađa adrenokortikotropni hormon simpatičkog sustava i osjeća straha.

**Zona reticularis** izlučuje muške spolne hormone (**androgene hormone**), prvenstveno **dehidroepiandrosteron** koji je kod žena važan androgen te potiče rast dlačica i libido.

#### 12.4.2. Srž nadbubrežne žlijezde

U srži nadbubrežne žlijezde nalaze se kromafine stanice koje predstavljaju postganglijske neurone simpatičkog živčanog sustava i izlučuju noradrenalin i adrenalin. Izlučivanje noradrenalina i adrenalina odvija se i tijekom normalnih fizioloških stanja, ali ga pojačavaju stres i kortizol. Noradrenalin i adrenalin djeluju na  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_{1-3}$  receptore, a njihov učinak jednak je učinku simpatičkog živčanog sustava: vazokonstrikcija, povećavanje srčanog minutnog volumena, glikogenoliza i lipoliza. Noradrenalin jednako djeluje i na  $\alpha$  i na  $\beta$  receptore, dok adrenalin u fiziološkim uvjetima djeluje samo na  $\beta$  receptore, a na  $\alpha$  receptore djeluje samo u visokim koncentracijama.

#### 12.5. Spolne žlijezde

Spolne žlijezde su sjemenici (**testisi**) kod muškaraca i jajnici kod žena. Spolne žlijezde proizvode muške, odnosno ženske spolne hormone (uz spolne stanice).

Muški spolni hormoni nazivaju se **androgeni**, a najvažniji njihov predstavnik je **testosteron**. Testosteron potiče diferencijaciju muškog spola tijekom unutar materničnog razvoja, razvoj muških sekundarnih spolnih obilježja u pubertetu, rast muških spolnih organa, spermatogenezu te povećanje mišićne koštane mase (**anabolički učinak**).

Ženski spolni hormoni dijele se u dvije skupine: **estrogeni** i **progestini**. Estrogeni potiču razvoj ženskih sekundarnih spolnih obilježja u pubertetu, rast ženskih spolnih organa te promjene maternice tijekom menstruacijskog ciklusa. Također, estrogeni su važni za očuvanje koštanog tkiva: manjak estrogena povezan je s razvojem osteopenije i osteoporoze. Glavni predstavnik estrogena je **estradiol**. Progestini također potiču promjene maternice tijekom menstruacijskog ciklusa, potiču razvoj mliječnih žlijezdi (dojki) te su od iznimne važnosti za očuvanje trudnoće. Glavni predstavnik progestina je **progesteron**.

Detaljniji pregled učinaka testosterona, estrogena i progesterona prikazan je u poglavlju Reprodukcijska.

## 12.6. Kontrola mijene kalcija i fosfata

Ioni kalcija i fosfata važni su u brojnim tjelesnim procesima, poput kontrakcije mišićnih stanica, otpuštanja neurotransmitora ili oslobađanja energije. I kalcij i fosfati se u tijelu nalaze u tri odjeljka: kostima, plazmi i unutar stanice. U kostima se kalcij i fosfat nalaze u obliku kalijevog hidroksiapatita,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . U plazmi se polovina kalcija nalazi kao slobodni ion i jedino u tom obliku može ostvariti svoje učinke, dok se druga polovina kalcija nalazi vezana na bjelancevine plazme (prvenstveno albumin) te u organskim ionima (primjerice citrat). Fosfat se u plazmi nalazi u dva oblika,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  i  $\text{HPO}_4^{2-}$ , i predstavlja važan plazmatski pufer.

Metabolizam kalcija i fosfata kontroliraju tri hormona: vitamin D (hormon D), paratireoidni hormon i kalcitonin.

### 12.6.1. Vitamin D

**Vitamin D** je steroidni hormon koji u tijelu, u nekoliko koraka, nastaje iz prekursora, **7-dehidrokolesterola**, koji unosimo hranom. Iz 7-dehidrokolesterola u koži, pod utjecajem ultraljubičastih zraka, nastaje **kolekalciferol**, odnosno **vitamin D<sub>3</sub>**. Iz kolekalciferola u jetri nastaje **25-hidroksikolekalciferol**, koji se u bubrezima, uz prisutnost paratireoidnog hormona, prevodi u **1,25-dihidroksikolekalciferol** (aktivan oblik vitamina D).

Vitamin D potiče apsorpciju kalcija u crijevu. Smanjena koncentracija kalcija u krvi (**hipokalcemija**) potiče, a povećana koncentracija kalcija u krvi (**hiperkalcemija**) smanjuje stvaranje vitamina D.

### 12.6.2. Paratireoidni hormon

Paratireoidni hormon je polipeptid kojeg izlučuju nuzžtitne žlijezde. Njegova funkcija je sprječavanje hipokalcemije, što ostvaruje na nekoliko razina. **1)** Pojačanom sintezom vitamina D u bubregu povećava apsorpciju kalcija u crijevima i na taj način posredno povećava koncentraciju kalcija u krvi. **2)** Potiče reapsorpciju kosti (osteolizu) pa se iz kosti otpuštaju kalcijevi i fosfatni ioni. **3)** Potiče reapsorpciju kalcija u bubregu uz istodobno poticanje izlučivanja fosfatnih iona (kako bi se spriječila hiperfosfatemija zbog reapsorpcije kosti).

Hipokalcemija potiče, a hiperkalcemija inhibira izlučivanje paratireoidnog hormona.

### 12.6.3. Kalcitonin

Kalcitonin organizam štiti od hiperkalcemije, djelujući suprotno od paratiroidnog hormona. Međutim, učinci kalcitonina na bubrež su zanemarivi pa se učinak kalcitonina svodi na sprječavanje osteolize kosti. Hiperkalcemija potiče, a hipokalcemija inhibira izlučivanje kalcitonina.

### 12.6.4. Drugi hormoni koji utječu na mijenu kalcija

Na mijenu kalcija utječu i hormoni koji potiču rast, poput hormona rasta, hormona štitnjače i spolnih hormona, potičući ugradnju kalcija u kosti. S druge strane, velike količine glukokortikoida smanjuju apsorpciju kalcija u crijevima i reapsorpciju u bubregu.

## 12.7. Kontrola rasta

Rast kontrolira nekoliko hormona: hormon rasta, hormoni štitnjače, spolni hormoni i čimbenici rasta, a među njima najvažniju ulogu ima hormon rasta. **Hormon rasta** je bjelančevina koju izlučuje hipofiza. Najviše hormona rasta izlučuje se u dva razdoblja kad je rast i najubrzaniji: tijekom unutarmaterničnog života i tijekom prve dvije godine života te tijekom puberteta. Također, hormon rasta različito se izlučuje tijekom dana: najviše ga se izlučuje tijekom dubokog sna. Izlučivanje hormona rasta potiče hormon koji oslobađa hormon rasta, a izlučivanje inhibira somatostatin.

Hormon rasta djeluje na rast kosti, mišića i vezivnog tkiva tako što povećava plazmatsku koncentraciju glukoze i potiče lipolizu kako bi osigurao metabolite za rast. Iako je učinak hormona rasta, dakle, suprotan učinku inzulina, njegov ukupan učinak na organizam je anabolički jer povećava sintezu bjelančevina u tkivima.

Hormon rasta u jetri potiče izlučivanje inzulinu-sličnog čimbenika rasta 1, preko kojeg ostvaruje svoj učinak na tkiva.



## 13. REPRODUKCIJA

### 13.1. Hormonalna kontrola reprodukcije

### 13.2. Diferencijacija spola, pubertet, spolna funkcija

### 13.3. Trudnoća

Reprodukcija i događaji povezani s njom se odvijaju pod kontrolom muških i ženskih spolnih hormona, prvenstveno testosterona, estradiola i progesterona. Iako spolne hormone izlučuju prvenstveno spolne žlijezde, testisi i jajnici, kod oba spola malu količinu spolnih hormona (i androgena i ženskih spolnih hormona) izlučuju i nadbubrežne žlijezde. Ove male količine spolnih hormona porijekla iz nadbubrežne žlijezde nadopunjuju djelovanje glavne spolnih hormona izlučenih iz testisa i jajnika. Prema tome, oba spola imaju i muške i ženske spolne hormone.

### 13.1. Hormonalna kontrola reprodukcije

Događaje povezane s reprodukcijom i kod muškaraca i kod žena reguliraju dva gonadotropina, **folikul stimulirajući hormon (FSH)** i **luteinizirajući hormon (LH)**, koje izlučuje adenohipofiza na poticaj hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon. Hormon koji oslobađa luteinizirajući hormon iz hipotalamusa se izlučuje pulsatilno u intervalima od 1 do 3 sata, što se odražava i na plazmatskim koncentracijama LH. LH i FSH potiču izlučivanje spolnih hormona, testosterona, estradiola i progesterona. Spolni hormoni se vežu na svoje unutarstanične receptore koji se vežu na DNA te tako mijenjaju izražaj gena.

#### 13.1.1. Djelovanje gonadotropina kod muškaraca

Kod muškaraca **LH** djeluje na Leydigove stanice testisa i potiče proizvodnju i izlučivanje **testosterona**. **FSH** i **testosteron** udruženo djeluju na Sertolijeve stanice u sjemenim kanalićima testisa u kojima potiču stvaranje i sazrijevanje muških spolnih stanica (**spermija**) u mejotičkoj diobi (**spermatogeneza**). Spermatogeneza se odvija od puberteta do smrti, i to na temperaturi do 34 °C,

zbog čega su testisi smješteni izvan trbušne šupljine. Sertolijeve stanice također izlučuju hormon **inhibin** koji inhibira izlučivanje FSH iz hipofize.

### 13.1.2. Djelovanje gonadotropina kod žena

I kod žena je kontrola reprodukcije pod utjecajem hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon, međutim slijed događaja se odvija u ciklusima od 28 dana (**menstruacijski ciklus**) i daleko je složeniji. Menstruacijski ciklus započinje prvim danom menstruacijskog krvarenja.

Jajnici poslije puberteta sadrže folikule u kojima se nalaze nezrele jajne stanice (**oocite**) koje su u prvoj fazi mejotičke diobe. Sve oocite su u jajnicima prisutne od rođenja i ne nastaju nove tijekom života.

U prvom dijelu menstruacijskog ciklusa, koji se naziva **folikularna faza**, LH djeluje na posebnu vrstu stranica folikula, *theca interna* stanice, te one počinju izlučivati testosteron. Testosteron se u drugim stanicama folikulima, *granulosa* stanicama, prevodi u **estrogene** (prvenstveno estradiol). Estrogeni potiču sazrijevanje endometrija te stvaranje LH receptora na *granulosa* stanicama. Usporedno s time, FSH i estrogeni stimuliraju sazrijevanje folikula te izbacivanje jajne stanice iz najzrelijeg folikula (**ovulacija**). Neposredno pred ovulaciju jajna stanica ulazi u drugu mejotičku diobu i tu se ponovo zaustavlja, te jajna stanica u ovulaciji ima jedan set od 23 nesparena kromosoma (haploidan broj). Ovulacija se događa 14 dana prije početka sljedeće menstruacije. (Ako menstruacijski ciklus traje ukupno 28 dana, odnosno vrijeme između početaka dviju menstruacija iznosi 28 dana, onda se ovulacija događa 14. dan menstruacijskog ciklusa. Ako menstruacijski ciklus traje 31 dan, onda se ovulacija događa 17. dan menstruacijskog ciklusa.) Ovulacija se događa zbog obilnog izlučivanja estradiola, koje je potaknuto velikim količinama LH i LH-receptora na granulosa stanicama (mehanizam pozitivne povratne sprege). Jajna stanica se izbacuje u jajovod gdje čeka oplodnju, a iz folikula nastaje žuto tijelo (*corpus luteum*) te započinje **lutealna faza menstruacijskog ciklusa**.

U lutealnoj fazi žuto tijelo, pod utjecajem LH, proizvodi progesteron koji uz estradiol priprema maternicu za predstojeću trudnoću. Ako do oplodnje i trudnoće ne dođe, 14 dana nakon ovulacije žuto tijelo propada te više ne izlučuje progesteron i estradiol. Zbog nedostatka progesterona i estradiola, endometrij propada i počinje se ljuštiti te započinje menstrualno krvarenje (**menstruacija**) i novi menstruacijski ciklus.

Menstruacijski ciklusi se, osim u trudnoći, načelno ponavljaju svaki mjesec od puberteta do iscrpljivanja svih jajnih folikula, zbog čega se značajno smanjuje izlučivanje i količina spolnih hormona, što dovodi do promjena u

ženskom spolnom sustavu. Ove promjene dovode do prestanka reproduktivnog razdoblja žene te žena ulazi u **klimakterij**. Klimakterij se još naziva i **postmenopauza** – razdoblje nakon **menopauze** (posljednje menstruacije). Uz atrofiju ženskog spolnog sustava, u klimakteriju dolazi i do sustavnih promjena, primjerice cirkulacijskih promjena koje uzrokuju valove vrućine ili promjena mijene kalcija koje dovode do osteoporoze (jer estrogen potiče ugradnju kalcija u kosti).

Granuloza stanice također izlučuju inhibin koji inhibira izlučivanje FSH iz adenohipofize.

### 13.2. Diferencijacija spola, pubertet, spolna funkcija

Spol već pri začeću određuju spolni kromosomi. Osim po 22 para somatskih kromosoma, od roditelja dobivamo i po jedan spolni kromosom, tako da u stanicama osim 44 somatska kromosoma postoje i po dva spolna kromosoma. Jedan kromosom daje majka (i taj je uvijek X kromosom), a drugi kromosom (X ili Y) daje otac. Ako dijete od oca dobije X kromosom, u stanicama djeteta postoje dva X spolna kromosoma, a spol djeteta je ženski. Ako dijete od oca dobije Y kromosom u stanicama djeteta postoji jedan X i jedan Y kromosom, a spol djeteta je muški.

Tijekom intrauterinog razvoja testisi pod utjecajem kromosoma Y i ljudskog korionskog gonadotropina (hCG, prema engl. *human chorionic gonadotropin*) počinju izlučivati testosteron koji dovodi do diferencijacije i razvoja muških spolnih organa. Osim testosterona, testisi pod utjecajem kromosoma Y intrauterino izlučuju i hormon koji se naziva anti-Müllerian hormon koji potiskuje razvoj ženskih spolnih organa. Kako kod djevojčica nema testisa, ne dolazi do izlučivanja testosterona i anti-Müllerian hormona pa se ženski spolni organi dalje neometano razvijaju.

Nakon tihog razdoblja od rođenja do otprilike osme do četrnaeste godine života, ponovo počinje povećano izlučivanje spolnih hormona koje označava ulazak u **pubertet**, razdoblje spolnog sazrijevanja. Ne zna se točno što potiče pubertet, no kod djevojčica je smanjena tjelesna masa povezana s kašnjenjem / izostankom spolnog razvoja i započinjanja menstrualnog ciklusa. I kod dječaka i kod djevojčica pubertet započinje povećanim izlučivanjem LH. LH se prvo pojačano izlučuje samo noću, a kasnije i kroz dan. Kod dječaka LH potiče izlučivanje testosterona i spermatogenezu te razvoj sekundarnih spolnih obilježja (Tablica 13.1.). Kod djevojčica LH dovodi do prve

menstruacije (**menarhe**) i razvoja sekundarnih spolnih obilježja (Tablica 13.1.). Pubertet završava potpunim spolnim razvojem te završavanjem rasta.

Spolnu funkciju i kod žena i kod muškaraca posreduju parasimpatikus i simpatikus, dok seksualnu motivaciju (libido) određuje hipotalamus pod utjecajem viših moždanih centara i hormonalnog statusa. Spolna uzbuđenost započinje stimulacijom genitalija ili psihološkim podražajima, što aktivira sakralne parasimpatičke živce. Kod muškaraca dolazi do erekcije penisa zbog dilatacije krvnih žila penisa te punjenja spužvastog i šupljikavih tijela penisa, uz istodoban pritisak tkiva na vene koje dreniraju krv iz penisa.

**Tablica 13.1. Razvoj sekundarnih spolnih obilježja**

| Sekundarna spolna obilježja                                               |                                        |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Dječaci                                                                   | Djevojčice                             |
| Rast i sazrijevanje testisa (uključujući završavanje spuštanja u skrotum) | Rast i sazrijevanje jajnika            |
| Rast vanjskih spolnih organa                                              | Rast vanjskih spolnih organa           |
| Razvoj muškog tipa pubične dlakavosti                                     | Razvoj ženskog tipa pubične dlakavosti |
| Povećavanje dlakavosti cijelog tijela                                     | Razvoj dojki                           |
| Povećavanje tjelesne mase                                                 | Povećavanje maternice                  |
| Povećavanje mišićne mase i snage                                          | Odlaganje masti oko bokova i bedara    |
| Rast grkljana (dovodi do dubljeg glasa)                                   |                                        |
| Zadebljavanje kože                                                        |                                        |

Parasimpatikus erekciju posreduje acetilkolinom, vazoaktivnim intestinalnim peptidom i dušičnim oksidom. Kod žena ponekad dolazi do erekcije klitorisa, no primarni učinak aktivacije parasimpatikusa je opuštanje glatkih mišića vagine te povećanje sekrecije vaginalnih žlijezda. Erekcija penisa i opuštanje mišića rodnice olakšavaju ulazak penisa u rodnicu. Podraživanje mehanoreceptora glansa penisa i klitorisa dovodi do aktivacije simpatikusa i posljedičnog orgazma. Kod muškaraca orgazam uključuje peristaltičke kontrakcije epididimisa i izbacivanje spermija u uretru gdje se miješaju sa sekretima iz bulbouretralne žlijezde, sjemenih mjehurića i prostate. Sekreti ovih žlijezda sjemenoj tekućini (spermi) daju svojstva lubrikanta, energiju za pokretanje spermija te alkalnu komponentu koja spermije štiti od kiselih uvjeta u rodnicu. Također, sperma sadrži i prostaglandine te derivate arahidonske kiseline koji omogućuju motilitet spermija. Daljnje kontrakcije uretre i bulbokavernoznog mišića dovode do izbacivanja sjemena, odnosno ejakulacije. Mehaničko podraživanje klitorisa i vrata maternice potiče

otpuštanje oksitocina iz neurohipofize, koji potiče ritmičke kontrakcije rodnice i maternice što olakšava putovanje spermija prema jajovodima.

### 13.3. Trudnoća

Oplodnja jajne stanice odvija se u ampuli jajovoda. No, prije nego oplodi jajnu stanicu, spermij mora do kraja sazrijeti. Ovo sazrijevanje spermija (**kapacitacija**) omogućavaju posebni uvjeti u ženskom spolnom sustavu. Nakon kapacitacije, spermij se pričvrsti za glikoproteinski omotač jajne stanice te otpušta akrosomalne enzime koji razgrade glikoproteinski omotač što omogućuje prodor glave spermija u jajnu stanicu. Ulazak glave spermija u jajnu stanicu aktivira niz reakcija koje onemogućavaju prodor drugih spermija u jajnu stanicu. Na ovaj se način osigurava oplodnja jajne stanice samo jednim spermijem. U oplođenoj jajnoj stanici se spajaju ženski i muški pronukleus, odnosno dolazi do stapanja genskog materijala od majke i oca, te nastaje oplođena jajna stanica, **zigota**.

Nakon ovulacije, u jajovodu jajna stanica završava drugu mejotičku diobu. Završetak druge mejotičke diobe potaknut je oplodnjom. Oplođena jajna stanica ima diploidan broj kromosoma: jedan set od 23 kromosoma je od majke, a jedan set od 23 kromosoma je od oca. S diploidnim brojem kromosoma zigota se dalje može mitotički dijeliti u višestaničnu blastocistu iz koje će se kasnije razviti zametak (**embrij**) i plod.

Blastocista se cilijama i kontrakcijama jajovoda prenosi do maternice te se 5-7 dana poslije ovulacije ugnijezdi u endometriju (**implantacija**). Po implantaciji embrij i rana posteljica počinju izlučivati hormon hCG. Pojava hCG-a u plazmi i mokraći ujedno je i prvi detektabilni znak uspješnog začeća i implantacije te osnova za rane testove trudnoće. hCG potiče izlučivanje progesterona iz žutog tijela. Progesteron osigurava stabilnost maternice tijekom trudnoće te potiče rast dojki. Progesteron kasnije, po propadanju žutog tijela, izlučuje posteljica. Posteljica izlučuje i hormon korionski somatotropin te estrogen koji potiče rast maternice. Tijekom trudnoće, tijelo žene se mijenja prilagođavajući se novonastalom stanju i povećanim metaboličkim zahtjevima. Povećava se frekvencija disanja, volumen krvi i srčani minutni volumen, te se poboljšava apsorpcija minerala u crijevima te glomerularna filtracija u bubregu.

Nakon oko 40 tjedana od posljednje menstruacije dolazi do poroda djeteta. Ne zna se točno koji signali su okidač poroda, no zna se da neposredno pred porod dolazi do povećanog izlučivanja **prostaglandina** iz tkiva djeteta i maternice te povećanja broja receptora za prostaglandine na maternici. Prostaglandini potiču omekšavanje vrata maternice, povećanje broja receptora za oksitocin i promjene kontrakcija maternice iz neorganiziranih i sporih u organizirane snaže kontrakcije koje potiskuju dijete prema vratu maternice koji se širi. Širenje vrata maternice aktivira mehanoreceptore vrata maternice. Mehanoreceptori aktiviraju simpatički spinalni refleks koji potiče izlučivanje **oksitocina** iz neurohipofize. Oksitocin pojačava kontrakcije maternice što potiskuju dijete dublje kroz vrat maternice što dovodi do daljnjeg širenja vrata maternice i daljnjeg podraživanja mehanoreceptora i aktivacije **pozitivne povratne sprege** izlučivanja oksitocina. Osim pojačavanja kontrakcija maternice, oksitocin kontrakcijom materničnih žila smanjuje krvarenje iz maternice te kod djeteta potiče zatvaranje fetalne krvne žile *ductus arteriosus Bottali*. Rođenje djeteta i prekid stimulacije mehanoreceptora vrata maternice prekida i pozitivnu povratnu spregu izlučivanja oksitocina te se koncentracija oksitocina smanjuje.

Osim u porodu, oksitocin ima važnu ulogu i kod dojenja. Naime, tijekom podoja sisanje podražuje mehanoreceptore na bradavici dojke koji preko spinalnih refleksa potiču izlučivanje oksitocina iz neurohipofize i prolaktina iz adenohipofize. Dok **prolaktin** potiče **stvaranje mlijeka** u dojkama, **oksitocin** potiče **refleks otpuštanja mlijeka**. Naime, oksitocin dovodi do kontrakcije glatkih mišića u izvodnim kanalićima dojke čime potiče istjecanje mlijeka. Istjecanje mlijeka potiče dijete na učinkovitije sisanje, što dalje aktivira mehanoreceptore i **pozitivnu povratnu spregu otpuštanja oksitocina**. Usporedno s time, oksitocin poslije poroda i dalje potiče i kontrakcije maternice, što potpomaže stezanje maternice na veličinu prije trudnoće. Ova se pozitivna povratna sprega otpuštanja oksitocina tijekom dojenja prekida prestankom dojenja.



## 14. Metabolizam i tjelesna temperatura

### 14.1. Metabolizam ugljikohidrata

### 14.2. Metabolizam masti

### 14.3. Metabolizam bjelančevina

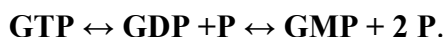
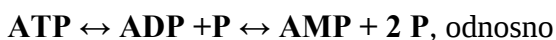
### 14.4. Metabolizam vode

### 14.5. Tjelesna temperatura i termoregulacija

**Metabolizam** je pojam koji označava sve kemijske reakcije u svim stanicama tijela, a metaboličke reakcije mogu biti anaboličke ili kataboličke. **Anaboličke reakcije (anabolizam)** su reakcije koje energiju koriste za izgradnju staničnih i tjelesnih sastavnica, dok su **kataboličke reakcije (katabolizam)** one reakcije koje sudjeluju u razgradnji tvari kako bi se oslobodila energija.

Čak i dok miruje, tijelu je potrebna određena količina energije za održavanje osnovnih funkcija. Ova minimalna količina energije se naziva **bazalni metabolizam**, i kod odraslog muškarca od 70 kg iznosi 270-290 kJ/h. Bazalni metabolizam ovisi o dobi, spolu i površini tijela te omjeru mišićnog i masnog tkiva. Primjerice, mlad muškarac sportaš treba veći bazalni metabolizam od stare, debele žene te treba veće količine energije za zadovoljavanje osnovnih životnih funkcija, čak i u mirovanju. Usto, na bazalni metabolizam utječe i količina hormona te neka stanja, primjerice povećana tjelesna aktivnost, povišena tjelesna temperatura, infekcija, stres (povećavaju bazalni metabolizam) ili pothranjenost (smanjuje bazalni metabolizam).

Stanice za obavljanje svojih funkcija trebaju veliku količinu energije. Međutim, one energiju ne mogu iskoristiti izravno iz energijom bogatih spojeva poput ugljikohidrata, masti i bjelančevina, nego se te tvari prvo moraju preraditi u energijom bogate spojeve koje stanice mogu iskoristiti. Energija se iz energijom bogatih spojeva oslobađa njihovom razgradnjom. Primjerice adenzin-trifosfat (ATP) se razgrađuje na adenzin-difosfat (ADP) i adenzin-monofosfat (AMP), a gvanozin-trifosfat (GTP) se razgrađuje na gvanozin-difosfat (GDP) i gvanozin-monofosfat (GMP):



Ugljikohidrati, masti i bjelančevine daju različite količine energije. Tako 1 g masti daje najveću količinu energije (38 kJ), dok 1 g ugljikohidrata i bjelančevina daje upola manje energije (po 17 kJ). Isto tako, ove se tvari različito apsorbiraju u probavnom traktu: ugljikohidrata se apsorbira oko 98%, masti oko 95%, a bjelančevina oko 92%.

### 14.1. Metabolizam ugljikohidrata

Po apsorpciji u crijevima i ulasku u stanice, glukoza se u stanicama odmah fosforilira u glukoza-6-fosfat, čime se sprječava ponovni izlazak glukoze iz stanica. Nakon toga, glukoza se pohranjuje za kasnije ili se može iskoristiti odmah.

Ako stanice trenutno imaju dovoljno energije, suvišak glukoze u organizmu se u početku skladišti u obliku glikogena kako bi se smanjila osmolarnost stanične tekućine. Iako sve stanice imaju sposobnost skladištenja glikogena, najviše se glikogena pohranjuje u jetri i skeletnim mišićima, jer oni imaju najveći kapacitet skladištenja. U slučaju potrebe, glikogen se brzo može razgraditi u glukozu, pod utjecajem glukagona ili adrenalina. U slučaju daljnjih viškova, glukoza se pohranjuje u masnim stanicama: jetra suvišak glukoze pretvara u masne kiseline koje u obliku lipoproteina krvlju odlaze u masne stanice ili masne stanice u konačnici iz glukoze sintetiziraju trigliceride.

Ako stanice energiju trebaju odmah, glukoza se **glikolizom** (uz prisutnost kisika) razlaže do acetyl-CoA. Acetyl-CoA se uključuje u ciklus limunske kiseline, produkti kojeg ulaze u oksidativnu fosforilaciju, te u konačnici od jedne molekule glukoze nastaje ukupno 38 molekula ATP-a (**aerobno stanično disanje**). Ako u stanici nema dovoljno kisika, glukoza se razgrađuje u laktat, pri čemu nastaju samo 2 molekule ATP-a (**anaerobno stanično disanje**).

Kada stanice nemaju dovoljno glukoze za proizvodnju energije, one prvo razlažu glikogen (**glikogenoliza**). Kada potroše sav glikogen, stanice postupkom **glukoneogeneze** glukozu mogu proizvesti i iz drugih tvari. Tako stanice jetre glukozu mogu proizvesti iz laktata, aminokiselina ili glicerola. Proces glukoneogeneze izuzetno je važan za održavanje normalne koncentracije glukoze u krvi (normoglikemije) jer mozak i eritrociti energiju proizvode prvenstveno iz glukoze. Glukoneogenezu potiču manjak glukoze, glukagon, kortizol i kateholamini.

## 14.2. Metabolizam masti

U tijelu postoji više vrsta masti, primjerice fosfolipidi, kolesterol ili trigliceridi. Masti u tijelu obavljaju različite važne zadaće, od izgradnje staničnih membrana, preko signalne uloge hormona i unutarstaničnih glasnika do toplinskog izolatora tijela.

Kada u tijelu ima dovoljno energije, masti se skladište u jetri i masnim stanicama. Kada se u tijelo unese previše energije, jetra prvo ugljikohidrate, bjelancevine i masti prerađuje u acetyl-CoA, iz kojeg se potom sintetiziraju trigliceridi. Trigliceride jetra šalje u masne stanice u obliku lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL, prema engl. *very low density lipoprotein*). **Lipoproteini** su bjelancevine koje različite vrste masti prenose do ciljnih stanica. (Masne stanice same ne mogu stvarati trigliceride iz ugljikohidrata i bjelancevina). Pohranjivanje masti potiču povišena koncentracija inzulina i acetyl-CoA.

Kada u tijelu nedostaje energije, masti se iskorištavaju odmah po apsorpciji u crijevima. Jetra pomoću lipoprotein lipaze iz krvi uklanja **hilomikrone**, vrstu lipoproteina koja masti prenosi od crijevnih stanica do jetre. U jetri se trigliceridi odmah razlažu na masne kiseline i glicerol. Usporedno s iskorištavanjem netom apsorbiranih masti, počinje i iskorištavanje zaliha masti prethodno pohranjenih u jetri i masnom tkivu te se aktivira lipaza koja započinje hidrolizu masti na masne kiseline i glicerol. Iskorištavanje zaliha masti potiču hormoni (adrenalin i noradrenalin tijekom mišićnog rada, glukagon, glukokortikoidi, hormon rasta i hormoni štitnjače).

Masne kiseline i glicerol nastali lipolizom (razgradnjom masti) izlaze iz jetrenih i masnih stanica. Jetra i aktivna tkiva odmah apsorbiraju glicerol te ga uključuju u glikolitički niz. Masne kiseline se, s druge strane, uključuju u  $\beta$ -oksidaciju u mitohondriju kojom nastaju acetyl-CoA i vodikovi ioni. Iz acetyl-CoA mogu nastati  $\beta$ -hidroksimaslačna kiselina i aceton, koji se nazivaju **ketonska tijela**. Koncentracija ketonskih tijela u krvi (ali i u mokraći) je povišena u gladovanju i u nereguliranoj šećernoj bolesti. Obzirom da je aceton lako hlapljiv, mnogo ga se nalazi u izdahnutom zraku, zbog čega dah bolesnika s nereguliranom šećernom bolesti ima miris na aceton.

### 14.3. Metabolizam bjelančevina

Bjelančevine tijelo koristi u izgradnji (strukturne bjelančevine), kao enzime, signalne molekule, pufere, kontraktilne bjelančevine ili transportne bjelančevine plazme, te u mnoge druge svrhe.

Po apsorpciji u crijevima aminokiseline iz krvi olakšanom difuzijom ulaze u stanice gdje se odmah vežu na transportnu RNA te se koriste za sintezu bjelančevina. Kako se aminokiseline odmah iskorištavaju za sintezu bjelančevina, u stanici ne postoje velike količine slobodnih aminokiselina. Sintezu bjelančevina potiču inzulin, hormon rasta, estrogen i testosteron. Kada se stanični kapaciteti pohrane bjelančevina iskoriste, bjelančevine se dalje pohranjuju u obliku masti.

S druge strane, kada tijelu nedostaje energije, a sve su se zalihe pohranjenih ugljikohidrata i masti već iscrpile, tijelo za proizvodnju energije počinje iskorištavati i aminokiseline. Aminokiseline u tijelu mogu nastati razgradnjom bjelančevina ili sintezom iz njihovih preteča  $\alpha$ -ketokiselina u procesu **transaminacije**. Bez obzira na podrijetlo, aminokiseline se **deaminacijom** razgrađuju u glutaminsku kiselinu i  $\alpha$ -ketokiselinu. Glutaminska kiselina se prevodi u  $\alpha$ -ketoglutaranu kiselinu, uz nastajanje vodikovih iona (koji se iskorištavaju u oksidativnoj fosforilaciji) i amonijaka (koji se prevodi u karbamid), a  $\alpha$ -ketokiselina se može prevesti u glukozu ili acetil-CoA. Deaminaciju potiču hormoni štitnjače i glukokortikoidi.

U ovom kratkom pregledu metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina može se zamijetiti da metabolizam ovih tvari povezuje njihova razgradnja do acetil-CoA, što znači da se one, prema potrebama, mogu vrlo lako prevesti iz jednih u druge.

### 14.4. Metabolizam vode

Kako je već prije spomenuto, više od polovine mase ljudskog tijela čini voda, no udio vode u tijelu ovisi o spolu dobi i stupnju debljine. Tako žene, zbog većeg udjela masti u tijelu, imaju u pravilu i manji udio vode. Kod novorođenčadi čak do 80% tjelesne mase čini voda, ne taj se udio smanjuje s dobi, pa kod odrasle osobe 50-70% mase čini voda.

S obzirom na veliki udio vode u tijelu i činjenicu da se gotovo svi biološki procesi odvijaju u vodi, vrlo je važan precizan nadzor nad volumenom i sastavom tjelesnih tekućina. Homeostazu vode održava nekoliko mehanizama, odnosno sustava: žeđ, bubrezi i hormoni.

Kod zdravih ljudi izlučivanje i unos vode bi trebali biti jednaki. Dnevni unos vode je prilično promjenjiv te se razlikuje od osobe do osobe, ali i kod iste osobe, ovisno o uvjetima okoline i dnevnoj aktivnosti. Vodu unosimo pijenjem, ali i hranom (juhe, povrće, voće) (Tablica 14.1.), a unos je kontroliran osjećajem žeđi. Dnevni unos vode ovisi i o dobi: odrastao čovjek dnevno unese oko 2000 – 2500 mL, novorođenče oko 50 mL/kg, dojenče oko 100 mL/kg, dijete predškolske dobi i težine 10 – 20 kg oko 1000 mL + dodatnih 50 mL za svaki kg iznad 10 kg, a dijete školske dobi oko 1500 mL + dodatnih 20 mL za svaki kg iznad 20 kg. Osim pijenjem i prehranom, oko 200 mL vode nastaje metabolizmom i ta se voda naziva **metabolička voda**.

Tijelo vodu gubi na nekoliko načina (Tablica 14.1): **1)** putem **kože** znojenjem i isparavanjem; **2) plućima**; **3) stolicom**; **4) bubrezima**. Gubitci vode putem kože, pluća i stolicom variraju ovisno o temperaturi i vlažnosti okoline, ali i tijela, odnosno prehrani, dok bubrezi izlučivanje usklađuju s trenutnim gubicima i unosom te izlučuju preostalu količinu vode. Dnevno se gubi oko 200 – 2500 mL vode, a dnevni gubitak tekućine može se izračunati po formuli:

$$0.5 \times \text{tjelesna težina (u kg)} \times 24 \text{ sata} = \text{dnevni gubitak vode (u mL)}.$$

**Tablica 14.1. Dnevni promet vode kod odraslog čovjeka**

| Unos vode (mL)   |      | Gubitak vode (mL)  |      |
|------------------|------|--------------------|------|
| pijenje i hrana  | 2100 | znojenje           | 100  |
| metabolička voda | 200  | isparavanje s kože | 350  |
|                  |      | pluća              | 350  |
|                  |      | stolica            | 100  |
|                  |      | mokraća            | 1400 |
| ukupno           | 2300 | ukupno             | 2300 |

## 14.5. Tjelesna temperatura i termoregulacija

Budući da je čovjek toplokrvno (homeotermno) biće, važno mu je tjelesnu temperaturu održavati stalnom, bez obzira na promjene temperature okoline.

### 14. 5.1. Tjelesna temperatura

Temperatura na površini tijela čovjeka razlikuje se od unutrašnje temperature tijela (temperature unutrašnjih organa i unutar glave) jer između tijela i okoline postoji stalna izmjena topline pa se temperatura kože mijenja ovisno o temperaturi okoline. Osim toga temperatura površine tijela razlikuje se ovisno o dijelu tijela, pa tako okrajine imaju nižu temperaturu (oko 28 °C) nego trup (oko 36 °C). Unutrašnja temperatura tijela kreće se između 36,2 °C i 37,5 °C, a može se mjeriti u ustima, aksilarno, rektalno ili u vanjskom zvukovodu. Pri tome je rektalna temperatura za oko 0,2-0,5 °C viša od temperature izmjerene u ustima ili aksilarno. Unutrašnja temperatura se različitim mehanizmima održava stalnom, unutar uskog raspona od  $\pm 0,6$  °C tako da ne ovisi o temperaturi okoline.

Tijekom dana postoje oscilacije tjelesne temperature koje su posljedica endogenog ritma tijela usklađenog s izmjenama dana i noći. Tjelesna temperatura je tako najniža između 2 i 6 h ujutro, kada čovjek obično nije aktivan, a najviša oko 17 h popodne. Na tjelesnu temperaturu utječu i drugi čimbenici, poput dobi (stari ljudi imaju nižu tjelesnu temperaturu), faze menstrualnog ciklusa ili intenziteta tjelesne aktivnosti.

Tjelesna toplina nastaje kao nusproizvod metabolizma tijela. Kada je metabolizam tijela povećan (primjerice pri intenzivnoj mišićnoj aktivnosti ili bolestima štitnjače), tijelo toplinu stvara brže i stvara više topline. Međutim, tjelesna toplina, odnosno tjelesna temperatura su povezane na još jedan način: pri povišenoj tjelesnoj temperaturi (primjerice u vrućici), metabolički procesi se odvijaju brže.

### 14. 5.2. Regulacija tjelesne temperature

Kako bi tijelo održalo tjelesnu temperaturu stalnom, postoji stalna kontrola i regulacija stvaranja topline (**termogeneza**) i gubitka – izdavanja topline (**termoliza**).

Centar za kontrolu tjelesne temperature (**termoregulacijski centar**) nalazi se u hipotalamusu, a djeluje kao termostat. U hipotalamusu se nalaze stanice koje djeluju kao termoreceptori koji kontroliraju temperaturu krvi koja cirkulira oko njih. Također, hipotalamus prima i aferentne signale iz

perifernih termoreceptora u koži i unutrašnjim organima. Na taj način hipotalamus uspoređujući trenutnu temperaturu tijela sa zadanom temperaturom (engl. *set point*) te po potrebi aktivira regulacijske mehanizme održavanja tjelesne temperature. Hipotalamus je eferentno povezan sa simpatičkim i endokrinim sustavom te skeletnim mišićima pa po potrebi može utjecati na znojenje (povećati znojenje pri porastu temperature), protok krvi kroz kožu (vazodilatacijom pri porastu temperature se u kožu dovodi više krvi te je povećano izdavanje topline), rad mišića i endokrinih žlijezda (pri rastu temperature povećava se rad mišića (drhtanje) te izlučivanje adrenalina i hormona štitnjače).

Postoji nekoliko mehanizama zadržavanja /stvaranja te izdavanja topline koji sudjeluju u regulaciji tjelesne temperature (**termoregulaciji**).

Kada se unutrašnja temperatura tijela snizi, tijelo aktivira mehanizme kojima se povećava stvaranje topline te mehanizme kojima se smanjuje gubitak topline. Mehanizmi koji sudjeluju u **stvaranju topline** su: **1)** povećanje razine metabolizma putem adrenalina i tiroksina koji se posredstvom simpatikusa povećano otpuštaju kada nam je hladno; **2)** lipoliza u smeđem masnom tkivu kod novorođenčadi; **3)** (nevoljno) drhtanje zbog povećanog tonusa skeletnih mišića što dovodi do povećanog stvaranja topline; **4)** voljno povećanje mišićne aktivnosti, primjerice hodanje, skakanje. Uz to, aktiviraju se mehanizmi koji **smanjuju gubitak topline**: **1)** smanjuje se protok krvi kroz kožu; **2)** simpatikus aktivira mišiće oko dlaka te se dlake naježe, što neposredno iznad kože dovodi do zadržavanja toplog zraka koji djeluje kao izolator.

Kada se temperatura okoline poveća, mehanizmi termogeneze se zaustavljaju, a istodobno se aktiviraju mehanizmi termolize.

Ako je temperatura okoline niža od temperature tijela, tijelo toplinu može gubiti sljedećim mehanizmima: **1) kondukcijom** – neposrednim prijenosom topline s jednog tijela na drugo, ako su tijela u dodiru; **2) konvekcijom** – prijenosom topline tijela na medij koji se kreće, primjerice zrak ili voda; **3) radijacijom** – otpuštanjem topline zagrijanog tijela infracrvenim zračenjem; **4) evaporacijom** – isparavanjem znoja ili vode iz pluća ili preko kože (*perspiratio insensibilis*).

Međutim, ako je temperatura okoline viša od temperature tijela, tijelo toplinu može gubiti samo evaporacijom. Hipotalamus aktivira žlijezde znojnice te one izlučuju velike količine znoja.

Tijelo unutrašnju temperaturu može održavati u rasponu temperature okoline između 0 °C i 43 °C. Kada je temperatura okoline između 27 °C i 29 °C,

tijelo u mirovanju ne mora aktivirati mehanizme za otpuštanje ili stvaranje dodatne topline. Naime, u tom rasponu temperature tijelu je dovoljna toplina proizvedena bazalnim metabolizmom, a ona se otpušta pomoću mehanizma *perspiration insensibilis*. Međutim, ako se temperatura tijela snizuje, tijelo mora aktivirati dodatne mehanizme termogeneze i čuvanja topline. Kada se temperatura okoline snizi ispod 0 °C, mehanizmi termogeneze i čuvanja topline više nisu dovoljni, te se više topline gubi nego li se stvara i čuva pa dolazi do pothlađivanja (**hipotermije**). S druge strane, kada je temperatura okoline viša od 29 °C, tijelo aktivira mehanizme kojima se izdaje suvišak topline. Mehanizmi izdavanja tjelesne topline su učinkoviti do temperature okoline od 43 °C, a kada je temperatura okoline viša od 43 °C, dolazi do **hipertermije**.



## Literatura

Guyton AC, Hall, JE. Medicinska fiziologija, 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.

Fritsch H, Kühnel W. Anatomski atlas 2 (priručni). Unutarnji organi, 10. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

Kahle W, Frotscher M. Anatomski atlas 3 (priručni). Živčani sustav i osjetila, 10. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.

Kovačić N, Lukić IK. Anatomija i fiziologija, Udžbenik za 1. razred srednje medicinske i zdravstvene škole. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.

Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C. Janeway's Immunobiology, 8 izdanje. New York: Garland Science; 2012.

Platzer W. Anatomski atlas 1 (priručni). Sustav organa za pokretanje, 10. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

Silbernagel S, Lang F. Color Atlas of Pathophysiology. Stuttgart-New York: Thieme; 2000.