

VODA I ELEKTROLITI

Uloga vode u organizmu

Ljudsko telo u sebi ima oko dve trećine vode.

- Voda je neophodan nutrijent i uključena je u sve funkcije tela
- Ona pomaže u transportu hranljivih materija i otpadnih proizvoda iz celije i iz njih
- Neophodna je u toku procesa varenja, apsorbcije, za cirkulaciju i procese izlučivanje iz организма
- Važna je za rastvorljivost vitaminina koji se u njoj rastvaraju

Percent of Water in Human Body



Fetus
85%



Baby at Birth
75%



Normal Adult
60%

Etc



Procenat vode u ljudskom organizmu zavisi od starosti i on se smanjuje sa godinama života.

Distribucija

U srednjoj životnoj dobi

muškarac 70kg : **40L** (**ICT 25 L, ECT 15 L**)

-intersticijalno **11.5 L**

-plazma **3.5 L**

žena 60kg : **30L** (**ICT 17.5 L, ECT12.5 L**)

deca do 10god. **70-80% T.mase**

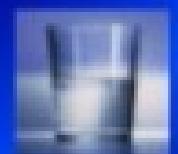
Dnevne potrebe vode za piće u litrima za normu hidrataciju organizma

	Prosečni uslovi	Rad na visokoj temperaturi	Trudnoća laktacije
Žene	2,2	4,5	
Muškarci	2,9	4,5	
Deca	1,0	4,5	

RASPORED VODE U ORGANIZMU



Intersticijun
3/4



Intravasku

Odjeljci tjelesnih tečnosti

Ekstracelularna (40%)

(Na⁺)

Ćelijska
membrana

intracelularna

60%

(K⁺)

Vaskularna 7% ECT

**Intersticijumska 33%
ECT**

Kapilarna membrana

Odjeljci tjelesnih tečnosti

Intra- i ekstracelularna tečnost se razlikuju

Prijema koncentraciji rastvorenih supstanci

*prije svega **elektrolita.***

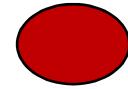
Osmolalnost
(Osmolarnost)

OSMOLALNOST

količina osmotski aktivnih čestica / kg tjelesne tečnosti

OSMOLARNOST

količina osmotski aktivnih čestica / Litru tjelesne tečnosti



Osmolalnost

Osmolarnost (90%) plazme određuju joni

Natrijuma, hlorika i bikarbonati

Osmolarnost intraćelijske tečnosti određuju

Kalijum, fosfati i proteini

Poremećaji osmolalnosti

Hiperosmolalnost ($>300\text{mOs/kg}$ vode plazme)

- gubitak vode (dehidratacija)
- povećan unos hipertonih rastvora
- metabolički poremećaji

Hiposmolalnost ($< 280\text{mOs/kg}$ vode)

- povećan unos vode

Količina

Količina vode je ***homeostatska*** vrednost

koja se održava ***unosom i***

izlučivanjem

Unos vode

Obezbeđuje

1.mehanizam žedji*

Osmoreceptori u hipotalamusu
registruju *promjenu osmolarnosti ECT*
Baroreceptori u vaskularnim zidovima registruju
promjene RR.

**smanjen kod starijih*

Dnevne potrebe

Odrasle osobe srednje životne dobi

35- 40ml / kg TM; 2.4 L u umjerenoj, 3.4L u toploj klimi.

- hranom **800 ml**, pijenjem 1300ml,
- endogena voda **300ml.**

Djeca: **50-100ml/kg Tm**

Dnevni promet vode

Dnevni unos

- Voda za piće i različiti napiteci (1.5 litar na dan)
- Voda iz hrane (0.9 litara na dan)
- Voda koja se stvara za vreme metabolizma hrane (0.8 litara na dan)

• Dnevni gubitak vode

- Disanje (0.5 litera na dan)
- Znojenje i isparavanje (0.9 litara na dan na normalnoj spoljnoj temperaturi)
- urin (1.5 litara na dan)
- feces (0.1 liter na dan)

7 L

• Raspored vode u organizmu

- Pljuvačka (oko 1 liter dnevno)
- Grevni sok (oko 2 do 2,5 litara dnevno)

ADH=glavni regulator izlučivanja vode !!!

- Brankarski sok (0.7 litera na dan)

2. Izlučivanje vode

- 1. Bubrezi: 1500ml, lučenje vode i soli**
- 2. Koža: 450ml (t⁰, vlaga, fizička aktivnost)**
- 3. Respiratorični sistem: 350ml**
- 4. GIT-fecesom: 100-150ml**

2. Izlučivanje vode

(regulacija)

5. Hormoni

ADH ili vasopresin (antidiuretski hormon neurohipofize) stimuliše **reapsorpciju vode** u bubrežima

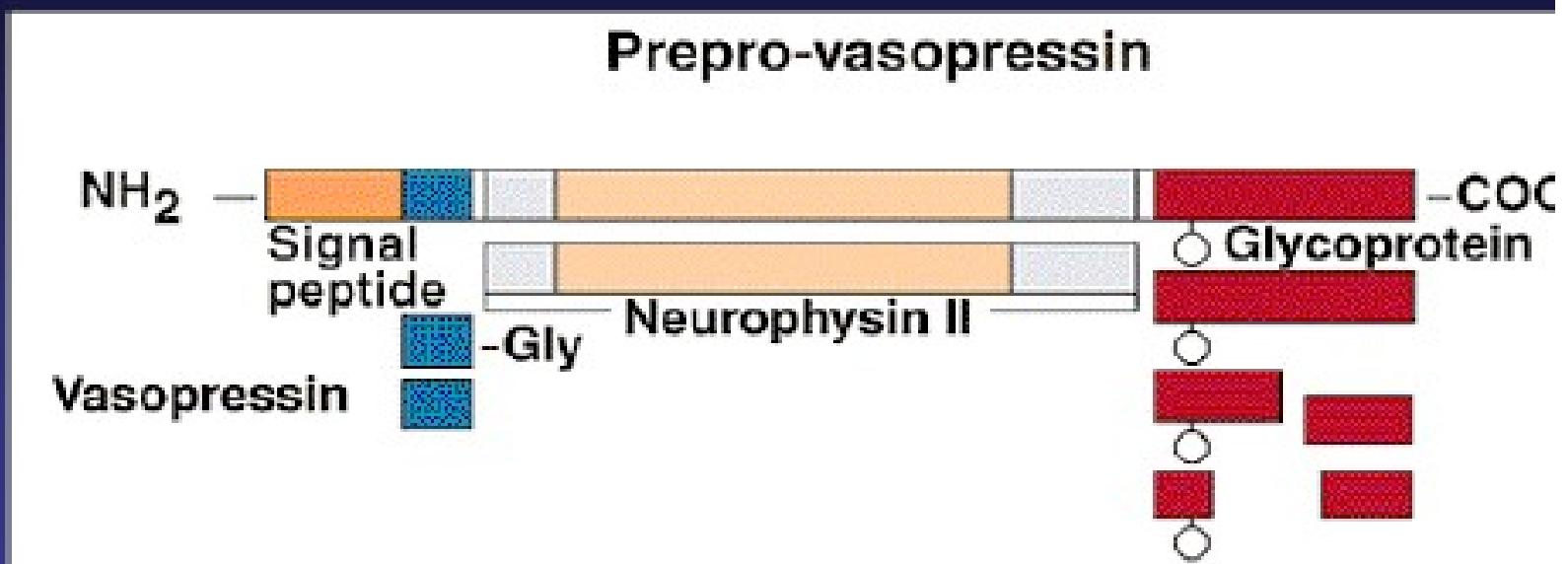
Aldosteron

Hormon kore nadbubrežne žlezde **stimuliše reabsorpciju Na** (voda osmozom prati)

6. Lijekovi (diuretici), kafa..

***ADH (Anti-Diurezni Hormon) hormon
neurohipofize,
stimuliše reapsorpciju vode u bubrežima.***

Antidiuretični hormon (arginin-vazo



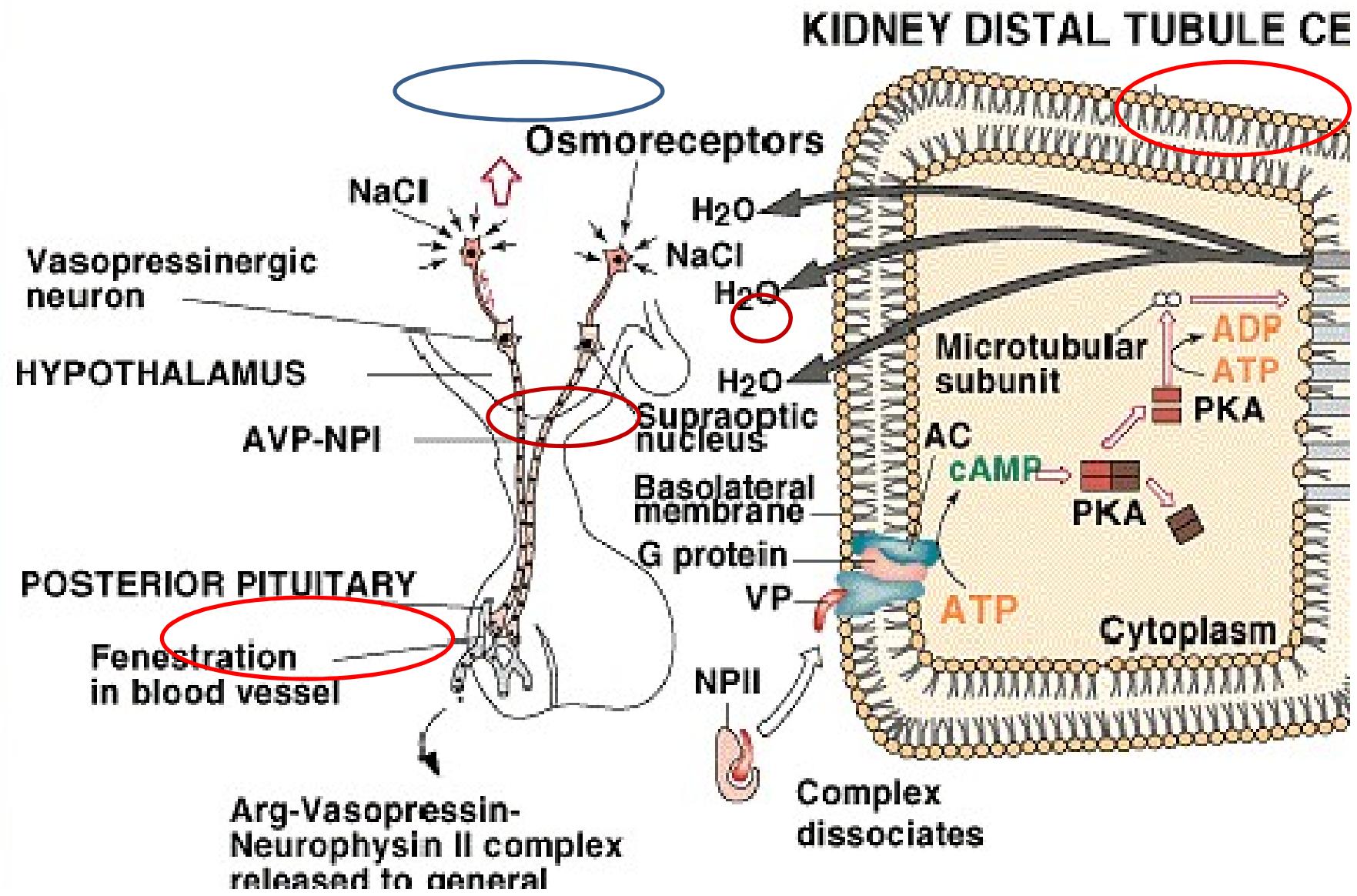
Peptid koji sadrži 9 AK, nastaje u supraoprički paraventrikularnim jedrima hipotalamusa.



Dakuje se u sekretorne granule i nakon 12-14h

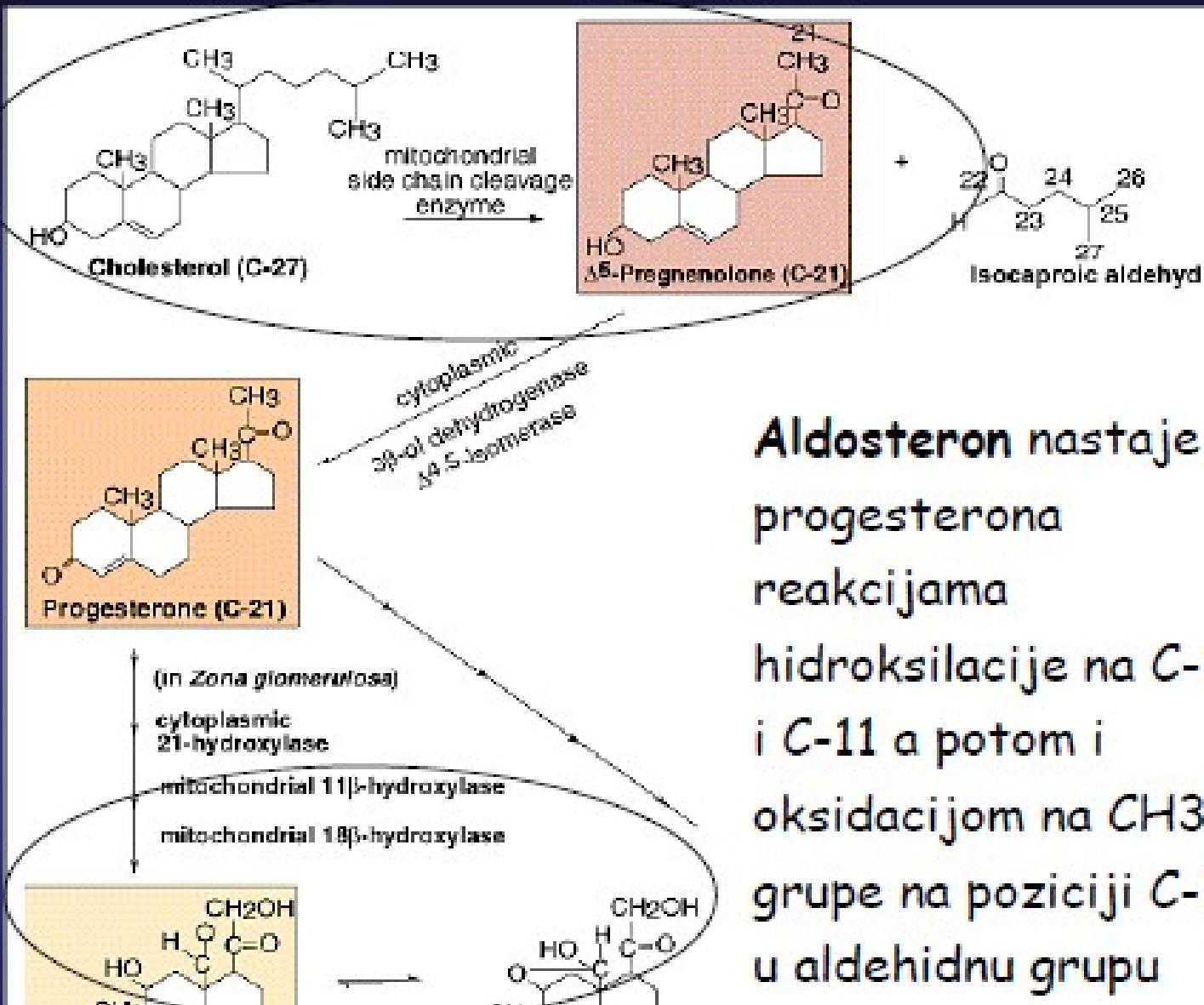
- **Vazopresin – antidiuretski hormon (ADH)**, povećava permeabilnost sabirnih i distalnih uvijenih tubula bub omogućavajući reapsorpciju vode. Nervni impulsi koji oslobađanje ADH nastaju pod uticajem različitih sti Povećana osmolalnost plazme je primarni fiziološki sti Promene osmolalnosti plazme se detektuju pomoću osmoreceptora koji se nalaze u hipotalamusu i barore srcu i drugim delovima vaskularnog sistema. Osim što sekreciju ADH osmoreceptori takođe uzrokuju i poja žedi.
- Postoje dva tipa receptora za ADH koji su označeni s
 - V₂ se nalaze samo na površini renalnih epitelnih ćelija receptor je povezan sa adenilat ciklazom i cAMP-om. c inhibitori fosfodiesteraze izazivaju iste efekte kao i A
 - **Ekstrarenalni receptori za ADH su V₁ tipa**. Vezivanje receptore aktivira fosfolipazu C, koja dovodi do stvaranja diacilglicerola, povećanje koncentracije intracelularnog

Efekat: resorpcija vode u distalnim tubulima bubrega - vezivanje za V₂ receptore, preko cAMP-a i PKA dovodi do povećane sinteze akvaporina 2, koji gradi kanale vodu. Tako reapsorbovana voda se vrati u ECF s potom u cirkulaciju.



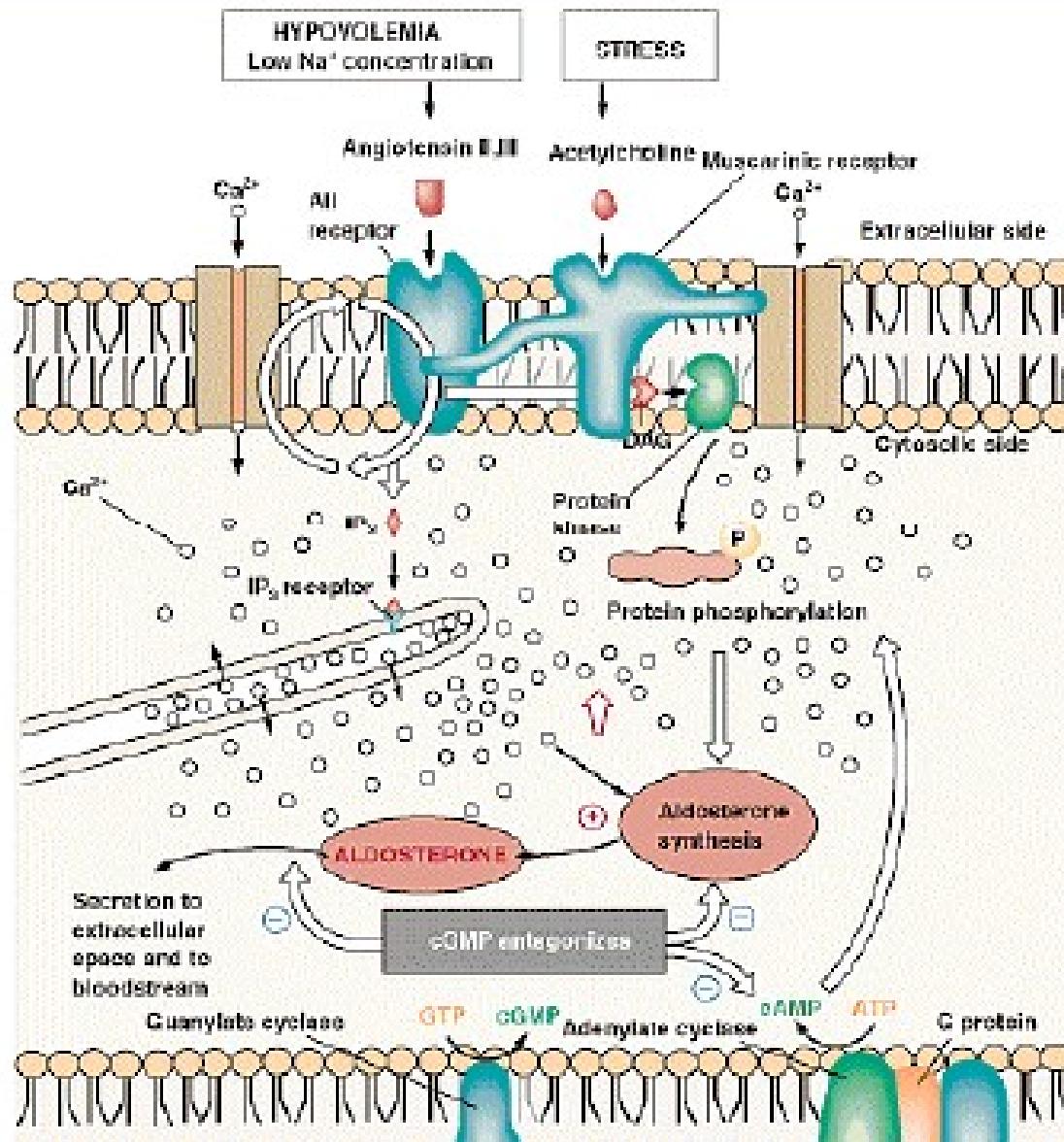
Aldosteron

Glo
za
al
je
ang



Aldosteron nastaje iz progesterona reakcijama hidroksilacije na C-21 i C-11 a potom i oksidacijom na CH₃ grupe na poziciji C-18 u aldehidnu grupu

Aldosteron



Dejstvo
aldosteraona
do sinteze
koji utiče
kretanje
Mg²⁺
membrana

Renin - angiotenzin- aldosteron sistem

Gubitak volumena vanćelijske tečnosti

Smanjeni perfuzioni pritisak aff. Arteriola (uz glomerularne kapilare)

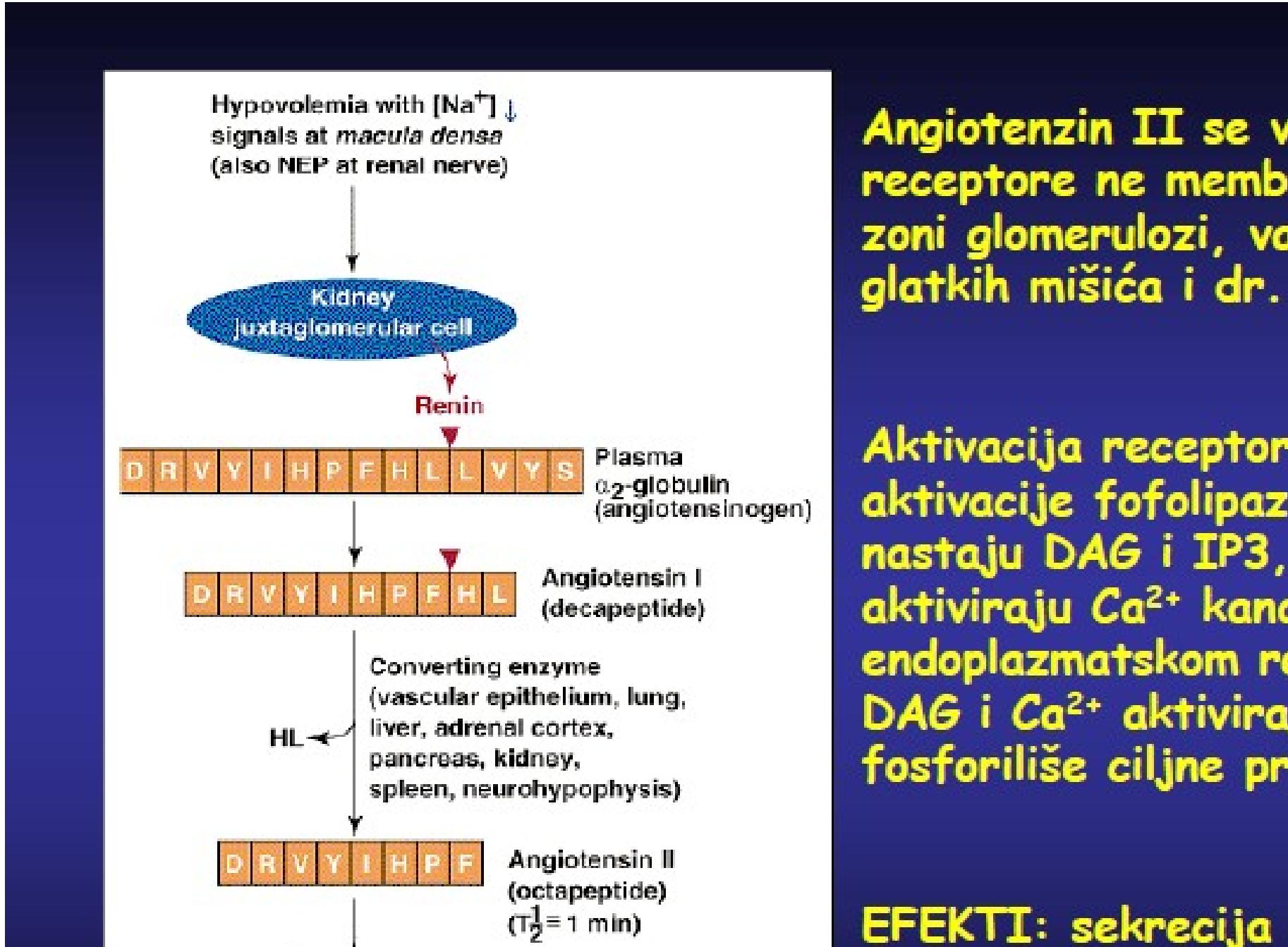
Jukstaglomerularne ćelije- **RENIN** (enzim)

Supstrat za renin je polipeptid **ANGIOTENZINOGEN** nastaje u jetri

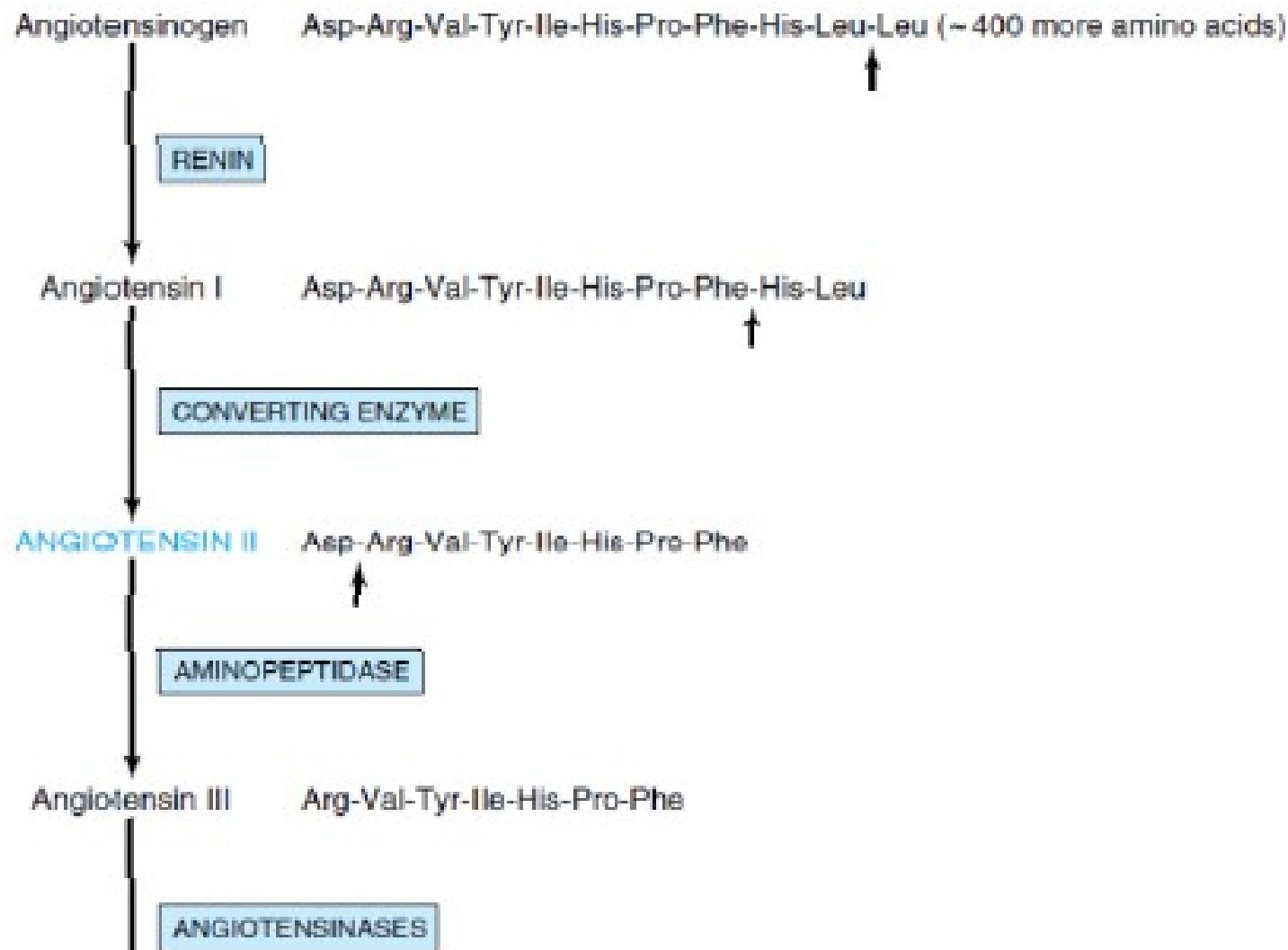
Nastaje **ANGIOTENZIN I (10AK)** koji je supstrat

ANGIOTENZIN II VRŠI KOREKCIJU VOLUMENA VANČELIJSKE TEČNICE

1. povećana sekrecija aldosterona (dejstvo na nivou tubula)
2. vazokonstrikcija
3. direktna resorpcija Na^+ i vode
4. Povećana aktivnost simpatikusa (oslobađanje noradrenergičkih neurotransmitera)



RENIN: prote
specifična za c
Prorenin-prep

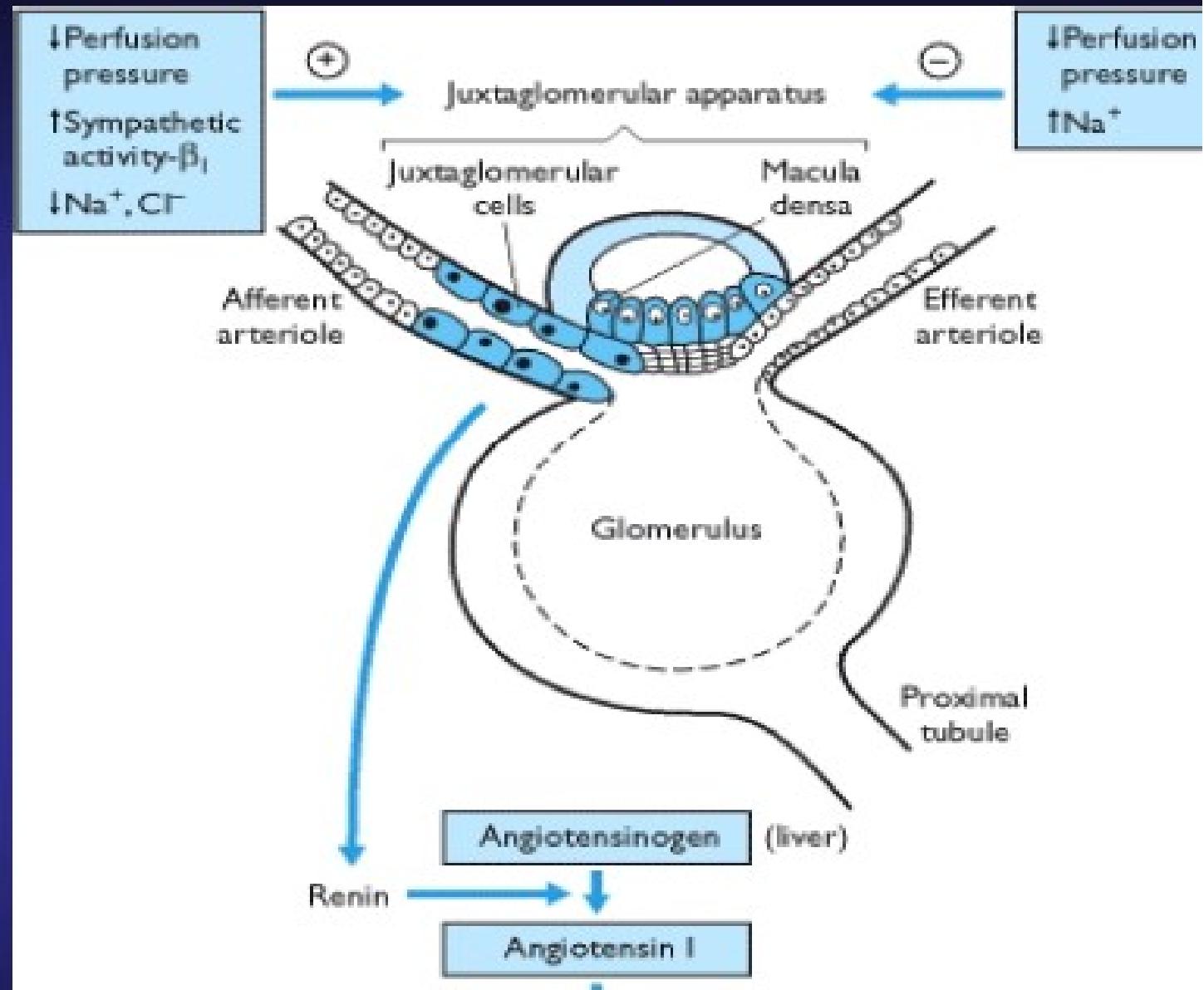


ANGIOTENZIN
globulin, 14AK
sadrži sekven

ACE: peptidaz
COOH kraja a
višoj koncentr
u endotelnim č
kapilara

ANGIOTENZIN
angiotenzinII
receptore na p

Kontrola sekrecija aldosterona



Klasični simptomi gubitka vode iz organizma su:

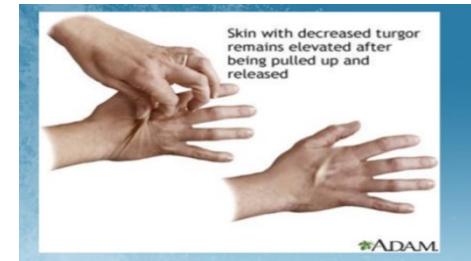
- Glavobolja
- Smanjenje koncentracije
- Umor
- Povećan rizik od nastanka infekcije bubrega
- Konstipacija



Poremećaj u metabolizmu vode

- **DEHIDRATACIJA**

- *Zbog poremećaja unošenja vode*
- *Zbog poremećaja u izlučivanju vode – PITUITARNI I NEFROGENI diabetes insipidus.*
- **TIPOVI DEHIDRATACIJE**
 1. **Hipernatrijemijska (hiperosmolarna) – gubitak vode veći od gubitka Na** (*pojačano znojenje, dijabetes, diuretici*)
 2. **Normonatrijemijska (normoosmolarna) – isti gubitak vode i Na** (*infuzija hipotoničnim rastvorom*)
 3. **Hiponatrijemijska (hipoosmolarna) – gubitak vode manji od gubitka Na** (*bolesti bubrega i insuficijencija nadbubrega – aldosterona*)



- **HIPERHIDRATACIJA**

- *Intoksikacija vodom*

- *Smanjeno izlučivanje vode*

- 1. *povećanje ADH - poremećaji CNS i tumori*

- 2. *Povećani ulazak vode i Na u IST – EDEM,*

- zbog:*

- *Hipoproteinemije*

- *Povećane propustljivosti kapilara*

- *Začepljenja limfotoka*

- *Patoloških stanja pojedinih organa (bubrezi, jetra, srce, nadubreg)*



Elektroliti

Najvažniji elektroliti

Katjoni (el.pozitivni): Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}

Anjoni (el.negativni) : Cl^- , HCO_3^-

Elektroliti

Ekstracelularno Plazma

Katjoni: Na^+ 142 mmol/l (138-146), ostali 11 mmol/l

Anjoni: Cl^- 103 mmol/l (98-110), HCO_3^- 27 mmol/l,
proteini 16 mmol/l

Intersticijum

***Ultrafiltrat plazme bez pl.proteina (u nekim tkivima
ima proteina matriksa)***

Elektroliti

Intracelularno

K+

fosfati -

proteini (+ i -)

Uloge pojedinih jona

- Natrijum 55mmol/kg

1. glavni ekstracelularni jon koji obezbeđuje ***90% osmolalnosti*** ECT
2. zajedno sa HCO_3 učestvuje u održavanju normalne **pH vrednosti**
3. vitalni značaj zbog učešća u **akcionom potencijalu**

- kalijum

1.Odredjuje i kontroliše m. *membranski* potencijal-ekscitabilnost tkiva

U organizmu ukupno **45mmol / kg u glavnom
*intracelularno***

Koncentracija u plazmi **4-5 mmol / L**

- magnezijum

Intracelularni jon, medijator mnogih **enzimskih reakcija**

0.8 - 1.2 mmol/l, **75% je u jonskom**, a 25% ugradjeno u proteine

- Proteini

intracelularno

intravaskularno

u interstcijskom matriksu

Održavanje konstantnosti tjelesnih tečnosti

Količina vode i elektrolita se održava
mehanizmom ***negativne povratne sprege***

uz učešće hipotalamusa, neurohipofize i
bubrega

**ZAŠTO JE VAŽNA KONSTANTNOST VODE I
ELEKTROLITA ? (HOMEOSTAZA)**

Sastav i zapremina ćelija

*Ćelije svoj sastav (neelektrolitni i elektrolitni) i zapreminu održavaju neprekidnim **utroškom energije** stvorene u aerobnim i anaerobnom **kataboličkim procesima***

Normalnao funkcionisanje ćelija

zavisi od *konstantnog*

1. *elektrolitnog,*

2. *neelektrolitnog sastava*

i

3. *zapremine ekstracelularne tečnosti*

(unutrašnje sredine)

Regulacija prometa vode, Na^+ i K^+

Regulacija prometa vode, Na^+ i K^+

*Sastav i zapremina ekstraćeljske tečnosti se
održava regulacijom prometa
vode, natrijuma i kalijuma*

Regulacija prometa vode

Promet vode regulišu bubrezi

- a) Voda **osmozom** prati reapsorbovane elektrolite
- b) pod dejstvom antidiureznog (**ADH**, vasopresin)
voda se reapsorbuje tako da je **osmolarnost urina**
četiri puta veća od plazme.

*Draž za lučenje ADH je **hiperosmolarnost**
ekstracelularne tečnosti*

Promet natrijuma

Na⁺ se gubi putem znoja, stolice i urina

Bubrezi regulišu promet natrijuma
sistomom renin – angiotenzin - aldosteron*

Draž za uključenje ovog sistema je smanjenje
efektivne zapremine ekstraćelijske tečnosti;
bubrezi zadržavaju natrijum.

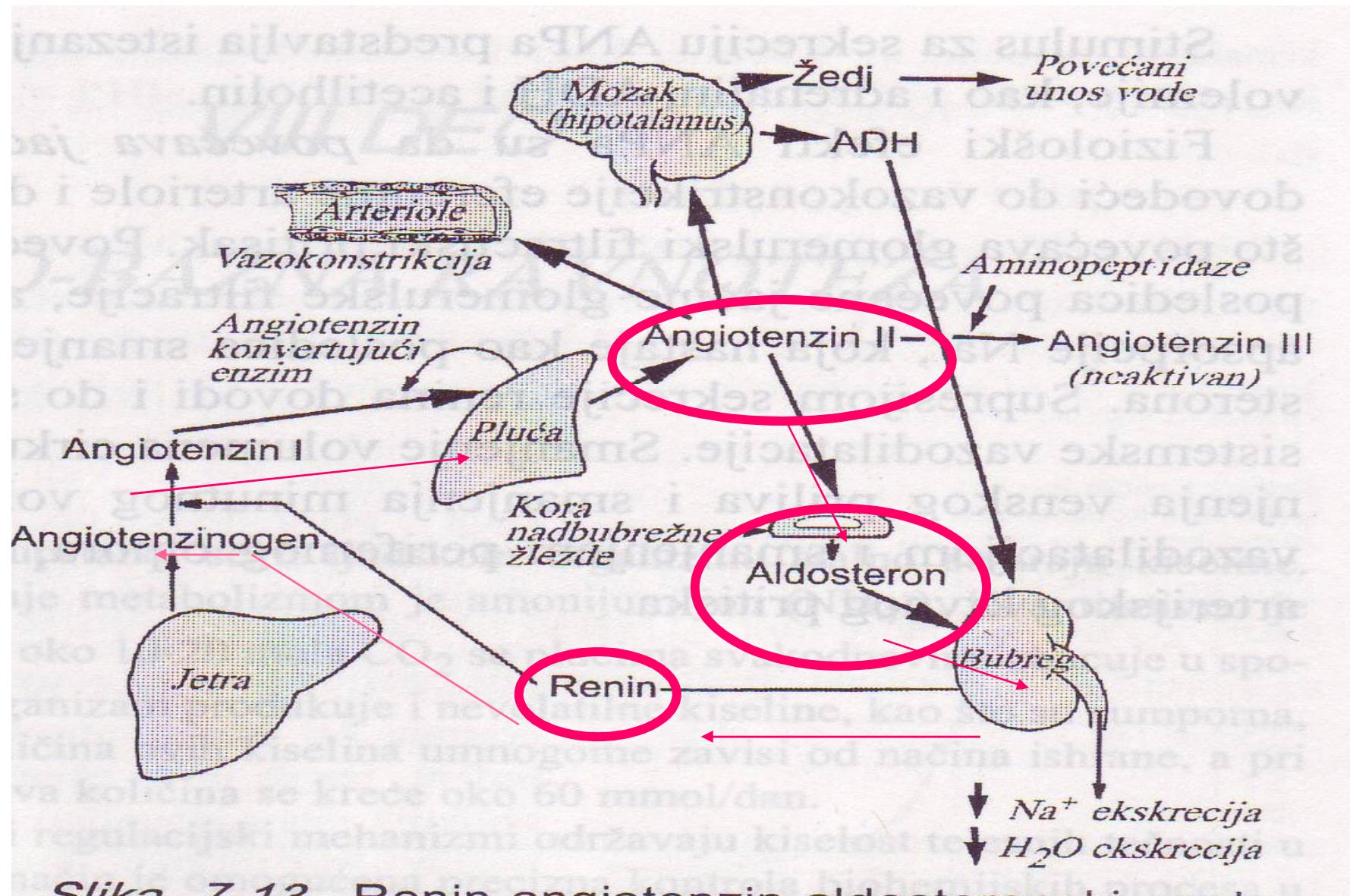
*osmoreceptori m.densae

Promet kalijuma

*Regulacija prometa kalijuma
je vezana za regulaciju*

*prometa Natrijuma i
prometa jona vodonika*

Renin – angiotenzin - aldosteron



Slika 7.13 Renin-angiotenzin-aldosteronski sistem

Limfa i limfotok

Osim **viška tečnosti** (2-4l) i **štetnih materija** sadrži i
proteine iz regija gde postoji za njih propustljivost

Aferentnim limfnim sudovima se odvodi do **limfnog čvora** gde se **filtrira-čisti** od štetnih materija

Eferentnim limfnim sudovima se odvodi iz limfnog čvora u cirkulaciju preko **venskog sistema**

POREMEĆAJI ACIDO-BAZNE RAVNOTEŽE

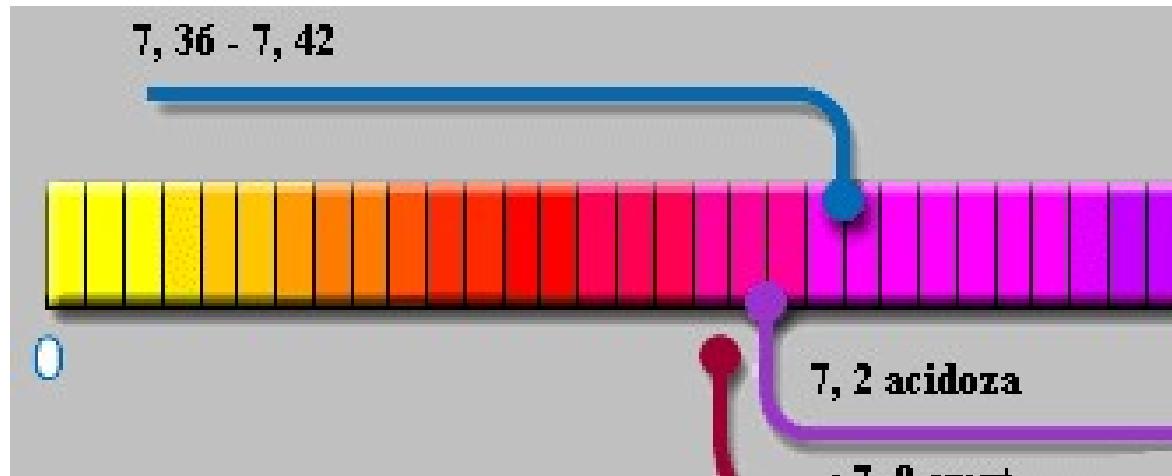
Održavanje koncentracije jona vodonika u uskom opsegu (*izohidrija*), je esencijalna za preživljavanje, zbog uticaja na brzinu odvijanja enzimskih reakcija, i neuromuskularne ekscitabilnosti.

Koncentracija H⁺ se može izraziti standardno, u mmol/L, ali se mnogo češće izražava kao pH vrednost.

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

pH arterijske krvi = 7,35 – 7,45

pH krvi = 7,36 (venska) – 7,4 (arterijska)



Za kliničku procenu acido-baznog stanja, osim standardnih parametara (pH , HCO_3^- , pCO_2), kao važan pokazatelj koristi se “*anjonski zjap*”.

Iako se u fiziološkim uslovima u organizmu nalazi podjednaka količina katjona i anjona (elektroneutralnost), postoji izvesna količina anjona koja se ne određuje rutinski u laboratorijskim analizama (sulfati, fosfati, organske kiseline, proteini) i koja zbog toga stvara prividan deficit anjona u odnose na katjone.

$$\text{ANJONSKI ZJAP} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-] = 10 - 12 \text{ mmol/L}$$

Promena vrednosti anjonskog zjapa, ukazuje na promenu u koncentraciji “nemerljivih” anjona i važna je za kliničku procenu poremećaja acido-bazne ravnoteže, naročito za diferencijalnu dijagnozu metaboličke acidoze.

Aktuelni acido-bazni status zavisi od:

- **unosa** kiselina i baza
- **endogene produkciјe** kiselina i baza (fiziološki, tokom metaboličkih procesa proizvodi se više kiselina nego baza → ćelije sa intenzivnim metabolizmom imaju blago snižen pH u odnosu na ekstracelularnu tečnost)
- **eliminacije** kiselina i baza iz organizma (fecesom se više gube bazne supstance)

Za održavanje acido-baznog statusa u fiziološkim granicama, zaduženi su regulatorni mehanizmi koji uključuju:

- **hemijski** puferski sistemi (puferi)
- **fiziološki** puferski sistemi (respiratori sistem, bubrezi, koštani sistem)

■HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

Hemijski puferski sistemi (puferi) su rastvori slabih kiselina i njihovih konjugovanih baza u telesnim tečnostima.

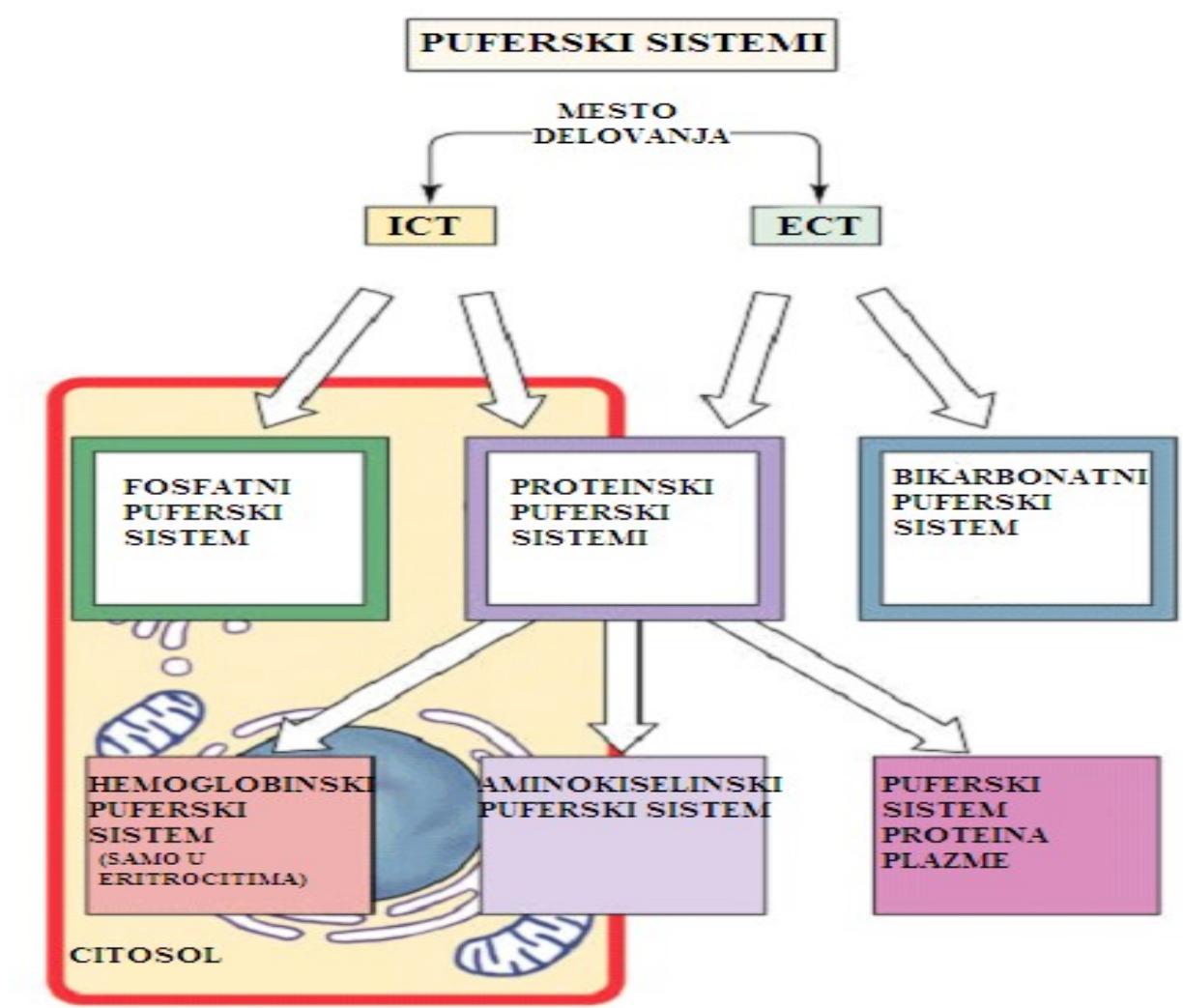
Njihova glavna odlika je da mogu reverzibilno da vežu relativno velike količine H⁺ i OH⁻, a da značajno ne promene sopstveni pH.



Deluju trenutno (prva linija odbrane u akutnim poremećajima), ali imaju relativno mali kapacitet.

- HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

DJELUJU INTRACELULARNO I EKSTRACELULARNO



■ HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

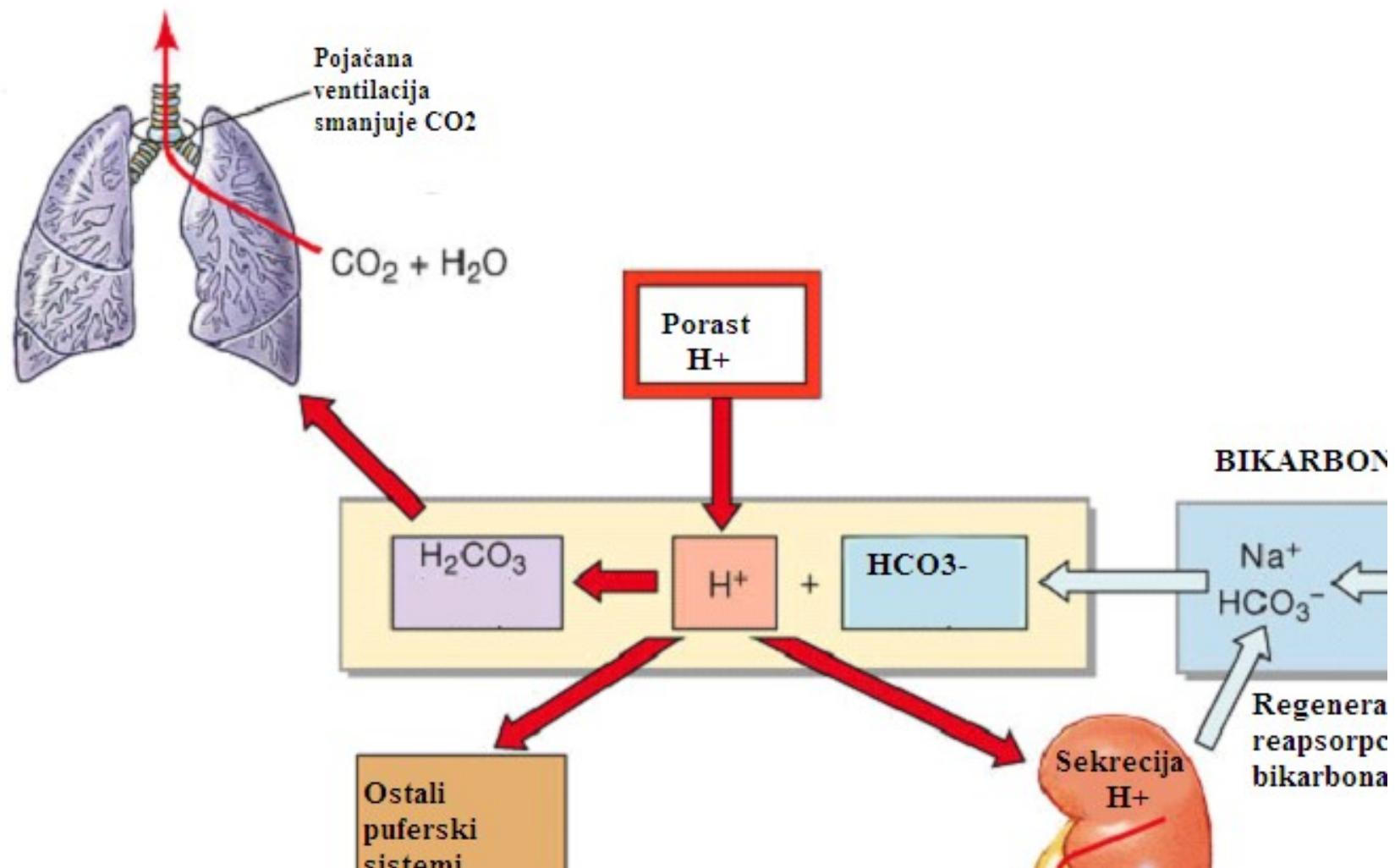
1. BIKARBONATNI PUFERSKI SISTEM

- glavni ekstracelularni pufer
- sastoji se od ugljene kiseline (H_2CO_3) i bikarbonatnog jona (HCO_3^-)
- koncentracija H_2CO_3 direktno je proporcionalna pCO_2 stvorenog tokom metaboličkih procesa



■ HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

1. BIKARBONATNI PUFERSKI SISTEM

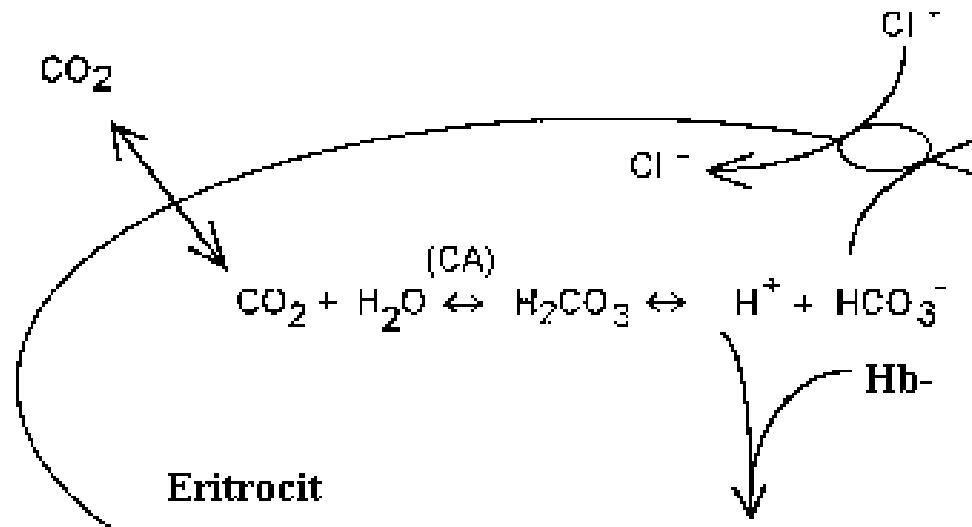


■ HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

2. PROTEINSKI PUFERSKI SISTEM

Deluje intra- i ekstracelularno. Proteini deluju kao baze, tj. akceptori H^+ , koji se razmenjuje za K^+ prilikom promene acido-baznog statusa ECT.

Najznačajniji je hemoglobinski puferski sistem u eritrocitima.



■ HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

3. FOSFATNI PUFERSKI SISTEM

- uz proteinski, pretežno **intracelularni** pufer
- sastoji se od H_2PO_4^- i HPO_4^{2-}



■ FIZIOLOŠKI PUFERSKI SISTEMI

1. RESPIRATORNI SISTEM

Uključuje se u regulaciju eliminacijom CO₂, čime se revnoteža pomera udesno i smanjuje koncentracija H⁺



■ FIZIOLOŠKI PUFERSKI SISTEMI

2. BUBREŽNI SISTEM

Bubrezi (i koštani sistem) su organski puferi sa najvećim kapacitetom, ali najsporije deluju. Imaju veliku ulogu u korekciji hroničnih poremećaja acido-bazne ravnoteže.

Kontrolu aciditeta urina bubrezi ostvaruju posredstvom nekoliko mehanizama:

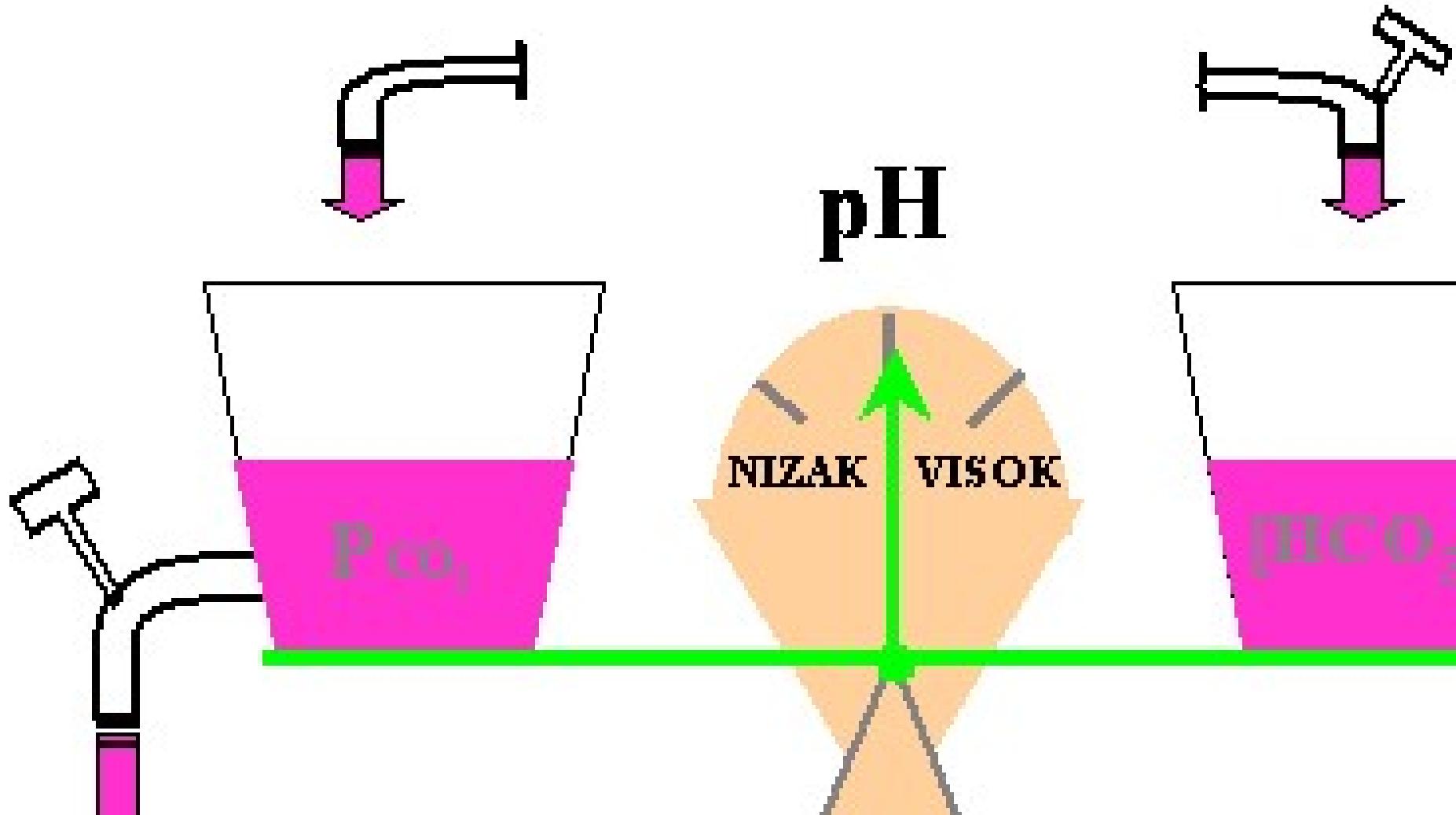
- 1. reapsorpcijom/regeneracijom bikarbonata**
- 2. regulacijom titracionog aciditeta** (ekskrecijom puferskih sistema, koji dozvoljavaju da se izluče relativno velike količine H⁺, bez značajne promene pH urina (Fosfatni pufer) i
- 3. lučenjem amonijaka**, koji u tubulskoj tečnosti veže H⁺ i formira amonijum jon (NH_4^+), koji nije liposolubilan i ne difunduje kroz plazma membranu (veoma važan kompenzatorni mehanizam u acidozi) tubulocita, već se izlučuje urinom.

KONCEPT ACIDO-BAZNE HOMEOS

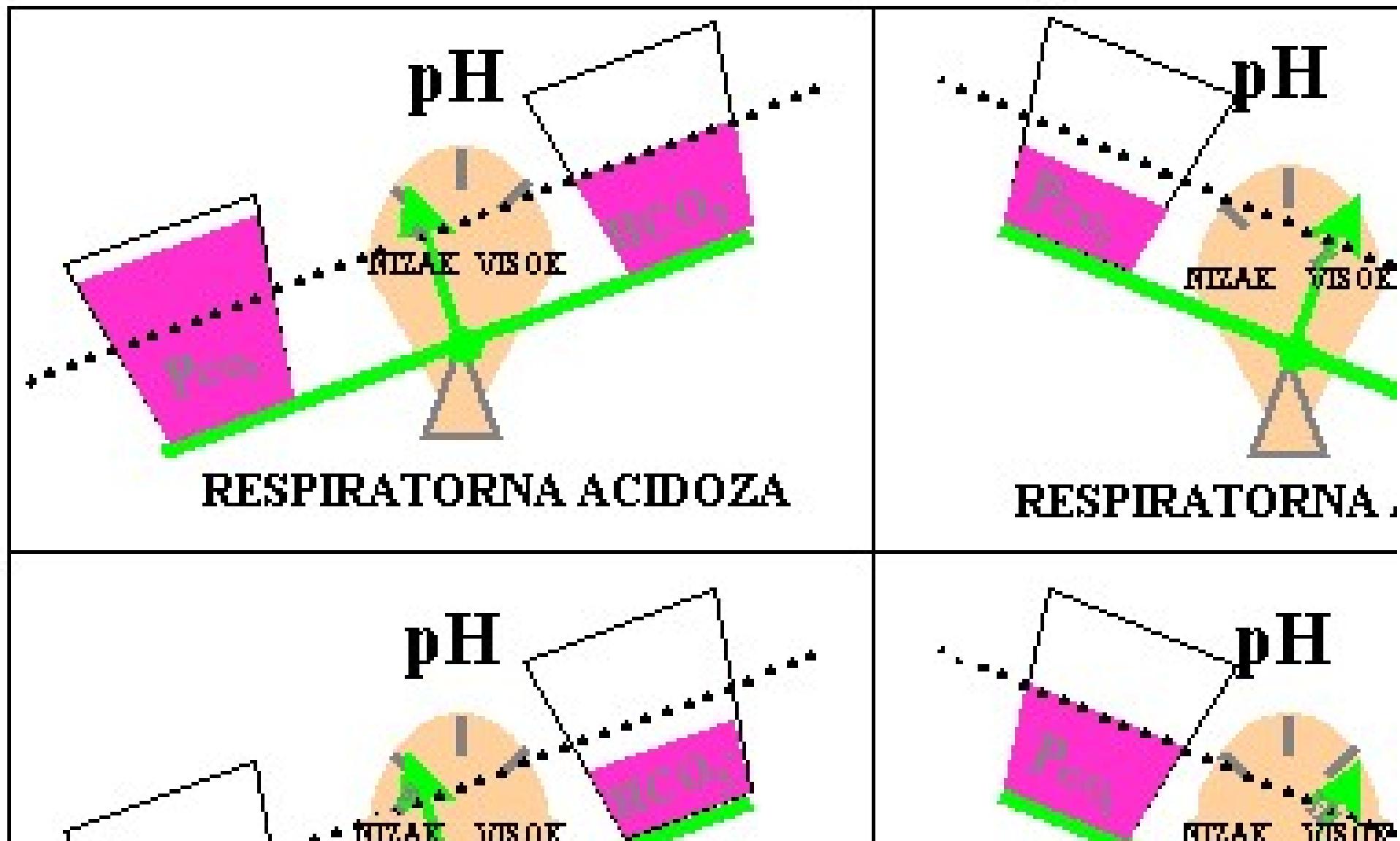
CO_2 IZ TKIVA

(mislići o CO_2 kao o kiselini!)

REAPSORCIJA HCO_3^-
(I REGENERACIJA) U BUB



POREMEĆAJI ACIDO-BAZNE HOMEOSTASE



POREMEĆAJI ACIDO-BAZNE RAVNOTEŽE

1. ACIDOZA – sistemsko **povećanje koncentracije H⁺** u organizmu

- **ACIDEMIJA** – pH arterijske krvi **< 7.35**

2. ALKALOZA – sistemsko **smanjenje koncentracije H⁺** u organizmu

- **ALKALEMIJA** – pH arterijske krvi **> 7.45**

POREMEĆAJI ACIDO-BAZNE RAVNOTEŽE

- 1. PRIMARNI** – posledica povećane produkcije ili gubitka vodonikovih jona ili baza.
- 2. SEKUNDARNI** – posledica aktivacije homeostatskih mehanizama koji održavaju acido-bazne vrednosti u fiziološkim granicama.

RESPIRATORNA ACIDOZA

- pH < 7.35
- povećanje pCO₂ (*hiperkapnija*)
- osnovni mehanizam: **hipoventilacija**

RESPIRATORNA ACIDOZA

ETIOLOŠKI FAKTORI

1. AKUTNA:

- akutna opstrukcija respiratornih puteva (strano telo, bronhospazam, laringospazam)
- akutne restriktivne plućne bolesti (edem pluća, pneumonija)
- depresija respiratornog centra (anestezija, intoksikacija: alkohol, barbiturati, opijati)

2. HRONIČNA:

- hronična opstruktivna disajnih puteva (hronična obstruktivna bolest pluća, bronhijalna astma)
- bolesti plućnog parenhima (pneumonije, alveolarna karcinomatoza)
- bolesti zida grudnog koša (koštani deformiteti toraksa, neuromišićne bolesti: mijastenija gravis, neuropatije, miozitisi)
- hronična depresija respiratornog centra (traume glave, intrakranijalni tumori, gojaznost – Pickwick-ov sindrom)

RESPIRATORNA ACIDOZA

PATOGENEZA

Smanjena ventilacija dovodi do smanjene eliminacije CO₂ i njegovog nakupljanja u organizmu: $H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$

Težina acidoze zavisi od brzine nastajanja poremećaja ventilacije:

- AKUTNA:** izražena hiperkapnija (nemogućnost brze korekcije poremećaja), prateća hipoksija i aktivacija anaerobnog metabolizma → povećana produkcija laktata.

Posledica je kombinovana respiratorno-metabolička acidoza.

Glavnu ulogu u puferisanju akutne respiratorna acidoze ima **hemoglobinski pufer eritrocita**.

- HRONIČNA:** aktiviraju se **bubrežni kompenzatori mehanizmi**, povećana je sekrecija viška H⁺, kao i regeneracija /reapsorpcija bikarbonata → skoro fiziološki pH, umerena hiperkapnija, znatno povećanje bikarbonata u krvi.

Afinitet Hb za O₂ u acidozi je smanjen → delimično poboljšana oksigenacija tkiva.

METABOLIČKA ACIDOZA

- $\text{pH} < 7.35$
- povećanje koncentracije H^+
- smanjenje koncentracije bikarbonata
- osnovni mehanizam poremećaja: **akumulacija kiselina ili povećan gubitak bikarbonata**

METABOLIČKA ACIDOZA

ETIOLOŠKI FAKTORI

1. AKUMULACIJA H⁺ U ORGANIZMU:

- povećan unos kiselina (intoksikacija: salicilati, barbiturati, mineralne kiseline)
- akumulacija metaboličkih kiselina (laktata: tkivna hipoksija; ketokiselina: dijabetesna ketoacidoza, gladovanje, alkoholizam)
- smanjena eliminacija H⁺ (bubrežna insuficijencija, adrenalna insuficijencija)

2. POVEĆANA ELIMINACIJA BIKARBONATA:

- putem GIT-a (dijareja)
- putem bubrega: renalna proksimalna tubulska acidoza
 - Primarna (u sklopu nekih naslednih bolesti) ili
 - Sekundarna:
 - u multiplom mijelomu,
 - sekundarnom hiperparatiroidizmu prouzrokovanim hroničnom hipokalcemijom i
 - pri primeni lekova: sulfonamide, tetraciklina i streptozotocina.

METABOLIČKA ACIDOZA

PATOGENEZA

Razvija se sporo. Hemijski puferi reaguju promptno, posle nekoliko minuta se aktivira i respiratori sistem, ali tek uz pomoć bubrega nastaje korekcija poremećaja.

- ukoliko je acidoza nastala kao posledica akumulacije H^+ , aktivira se **bikarbonatni pufer**, što smanjuje nivo bikarbonata u organizmu → povećava se anjonski zjap.
- javlja se **kompenzatorna hiperventilacija**, prvo zbog aktivacije perifernih hemoreceptora smanjenjem pH, a posle nekoliko sati zbog prelaska hemato-encefalne membrane i direktne stimulacije respiratornog centra od strane H^+ . Hiperventilacija povećava eliminaciju CO_2 i na taj način popravlja pH.
- posle nekoliko dana, **bubrezi** koriguju acidozu produkcijom bikarbonata i amonijum jona.

KLINIČKE POSLEDICE ACIDOZE

- **CNS:** encefalopatija usled vazodilatacije krvnih sudova CNS-a i povećanog intrakranijalnog pritiska (glavobolja, uznemirenost, strah, letargija i koma pri pH < 7.0)
- **GIT:** mučnina, anoreksija, povraćanje
- **RESPIRATORNI SISTEM:** stimulacija respiratornog centra dovodi do ubrzanog (*tahipnea*) i produbljenog (*hiperpnea*) disanja, karakterističnog za acidozu – ***Kussmaul-ov tip disanja.***
(tahipnea + hiperpnea = polipnea)

KLINIČKE POSLJEDICE ACIDOZE

- **KVS:** acidoza slabi kontraktilnost srčanog mišića (- **inotropno** dejstvo) zbog kompetitivnog odnosa H⁺ i Ca⁺⁺ za isto mesto na **troponinu C** (regulatorni protein koji učestvuje u kontrakciji kardiomiocita i skeletnih mišića) → hipoperfuzija i hipoksija tkiva → dodatna acidoza (circulus vitiosus).

Pri pH < 7.0 razvijaju se **aritmije** zbog **hiperkalijemije**, koje takođe mogu biti uzrok šoka.

Acidoza dovodi do vazokonstrikcije u plućnom krvotoku, a vazodilatacije u CNS-u i sistemskoj cirkulaciji.

- **KOŠTANI SISTEM:** hronična metabolička acidoza dovodi do demineralizacije kostiju i nastanka **osteomalacije**, usled angažovanja puferskih kapaciteta koštanog sistema.

RESPIRATORNA ALKALOZA

- $> \text{pH}$
- smanjen pCO_2 (*hipokapnija*)
- osnovni mehanizam: **hiperventilacija**

RESPIRATORNA ALKALOZA

ETIOLOŠKI FAKTORI

1. FIZIOLOŠKI:

- trudnoća
- adaptacija na veću nadmorsku visinu
- bol, strah

2. PATOLOŠKI:

- psihogena hiperventilacija (anksioznost)
- hipermetabolička stanja (groznica, hipertireoza, anemija)
- kompenzatorno - u hipoksiji (astma, pneumonija, plućna embolija i sl.) ili u metaboličkoj acidoziji
- direktna stimulacija respiratornog centra (traume glave, tumori, encefalitis)

RESPIRATORNA ALKALOZA

PATOGENEZA

- povećana eliminacija CO₂ iz organizma, dovodi do pada pCO₂ i porasta pH > 7.45.
- prva kompenzatorna mera predstavlja **prelaz H⁺ iz ICT u ECT**. Da bi se održala elektroneutralnost sa obe strane ćelijske membrane, u ćeliju ulazi K⁺ → hipokalijemija
- **bikarbonatni joni** ulaze u eritrocite u zamenu za Cl⁻ → inicijalno smanjenje bikarbonata
- u hroničnom toku,ubrezi **smanjuju sekreciju H⁺ i reapsorpciju bikarbonata**, što još više smanjuje njihovu koncentraciju u organizmu i popravlja pH

METABOLIČKA ALKALOZA

- povišen pH
- povišena koncentracija bikarbonata
- kompenzatorno povećan pCO₂
- osnovni mehanizam: **gubitak kiseline ili povećana produkcija i retencija bikarbonata**

METABOLIČKA ALKALOZA

ETIOLOŠKI FAKTORI

- **gubitak želučane HCl** (povraćanja, gastrična lavaža, drenaža želuca)
– gube se H^+ , K^+ i Cl^- → hipohloremijska, hipokalijemijska metabolička alkaloza
- **hipokalijemija** - usled preraspodele H^+ iz ECT u ICT.
- **diuretici koji ne štede K^+** - gube se H^+ , Na^+ , K^+ , Cl^- , uz sekundarno povećanje sekrecije aldosterona.
- **hipovolemija** (konstrikcijska alkaloza), usled sekundarnog hiperaldosteronizma. Može biti posledica upotrebe **diureтика koji ne štede K^+** (gube se H^+ , Na^+ , K^+ i Cl^-).
- **povećan unos bikarbonata**, uz postojeće oštećenje bubrežne funkcije (antacidi, infuzije bikarbonata).
- **povećana mineralokortikoidna aktivnost** (hiperaldosteronizam, povećana aktivnost renina u plazmi, terapija mineralokortikoidima).

METABOLIČKA ALKALOZA

PATOGENEZA

- povećanje pH i bikarbonata dovodi do **kompenzatorne hipoventilacije**, povećanja pCO₂ i produkcije ugljene kiseline, u cilju smanjenja alkaloze
- **pojačana glikoliza sa produkcijom piruvata i laktata** (kiseli proizvodi) → snižava visoki pH
- povećana sinteza amonijaka ($\text{NH}_4^+ + \text{OH}^- \leftrightarrow \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O}$), koji lako prelazi membrane i može delovati toksično, naročito u CNS-u, gde ometa Krebs-ov ciklus
- posle nekoliko dana, aktivira se **bubrežni kompenzatori mehanizam**, koji je manje efikasan od respiratornog u slučaju metaboličke alkaloze. Povećava se ekskrecija bikarbonata, jer količina profiltriranih bikarbonata prevazilazi bubrežni kapacitet za njihovu reapsorpciju

KLINIČKE POSLEDICE ALKALOZE

- **vazokonstrikcija u CNS-u** → letargija, konfuzija, poremećaji svesti, konvulzije
- - **inotropni efekat na srce, koronarna vazokonstrikcija**, uz povećan afinitet Hb za O₂, može dovesti do ishemije miokarda i aritmije
- **tkivna hipoksija** usled povećanog afiniteta Hb za O₂ i vazokonstrikcije
- **smanjenje jonizovane frakcije Ca⁺⁺** → parestezije (trnjenje), mišićni grčevi, moguća tetanija (retko, zbog prateće hipokalijemije. Važno **zbog terapije** → nadoknada i K⁺ i Ca⁺⁺. Lečenje samo jednog poremećaja će doprineti punoj manifestaciji deficitu drugog elektrolita)
- **smanjena glomerularna filtracija, poliurija** (često i obilno mokrenje), **nikturija** (noćno mokrenje)

EDEMI (OTOCI)



Onkodinamski tip	Nastaje uslijed smanjene količine albumina i smanjenog koloidno osmotorskog pritiska krvi (<28 g/L).
Angiomuralni tip	Predstavlja prototip zapaljenskog edema, gdje se zbog oštećenja integriteta krvnog suda, povećanja propustljivosti i ekstravazacije tečnosti i proteina u intersticijalni prostor stvara edem.
Hemodinamski tip	Nastaje uslijed porasta venskog pritiska (>0,9 kPa).
Limfodinamski tip	Nastaje zbog opstrukcije limfnog sistema, a to može uzrokovati infekcija nekim parazitima ili može biti posljedica odstranjenja limfnih čvorova (npr. odstranjenje limfnih čvorova nakon mastektomije).

VITAMINI

LIPOSOLUBILNI VS. HIDROSOLUBILNI VITAMINI

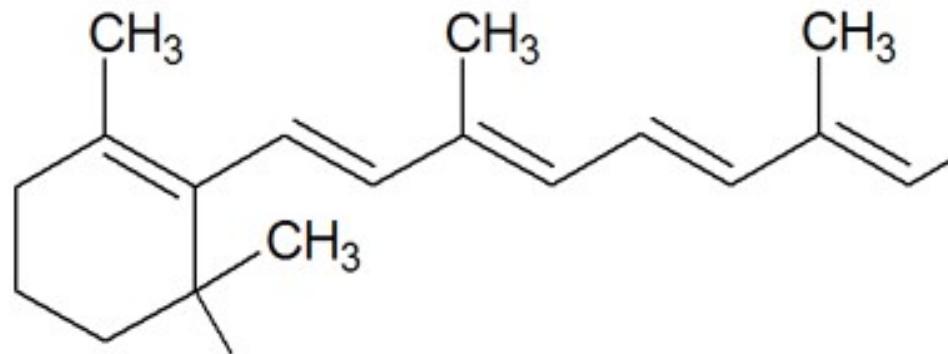


LIPOSOLUBILNI VITAMINI

LESSON SUMMARY



VITAMIN A



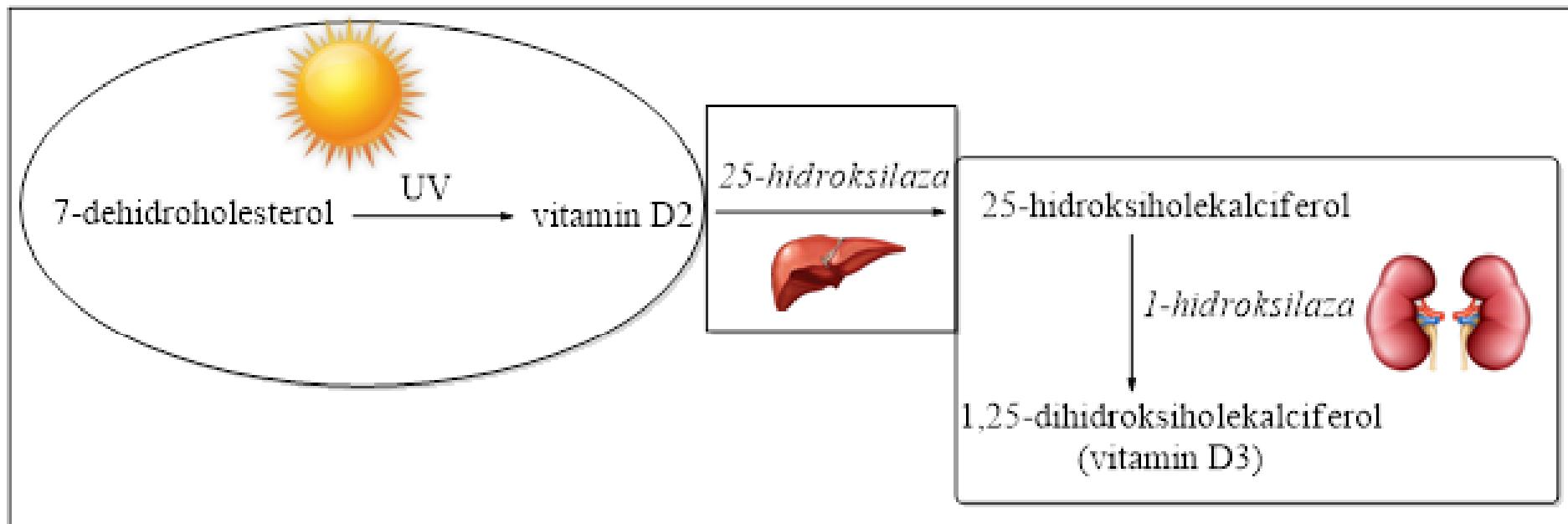
VITAMIN A

- Vitamin A je važan vitamin jer je uključen u proces embriogeneze (diferencijacija sva tri germinativna sloja, organogeneza i razviće udova), ali i u proces vida. Fotosenzitivno jedinjenje u oku većine sisara je protein koji se zove **opsin** a koji je kovalentno vezan za aldehid vitamina A. Najraniji simptom deficitita vitamina A je **noćno sljepilo**. Dodatni rani simptomi uključuju povećanu osjetljivost na infekcije i anemiju.

VITAMIN D

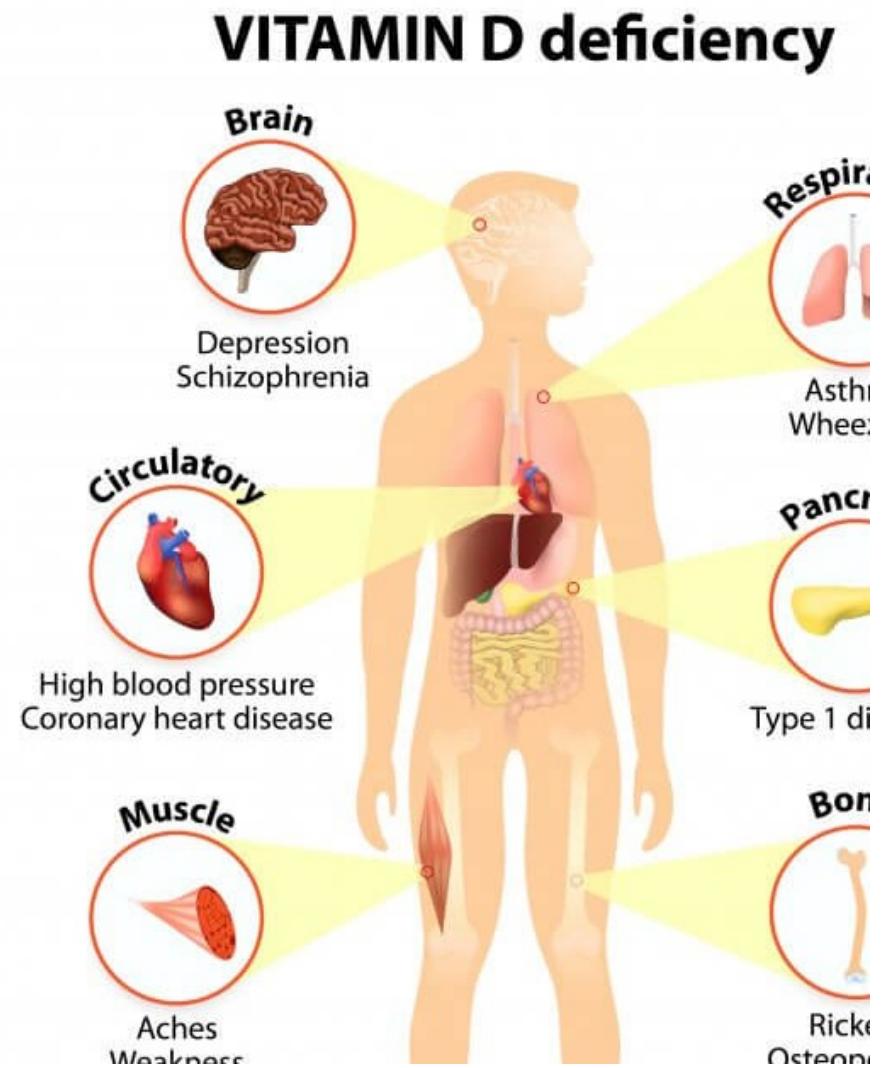
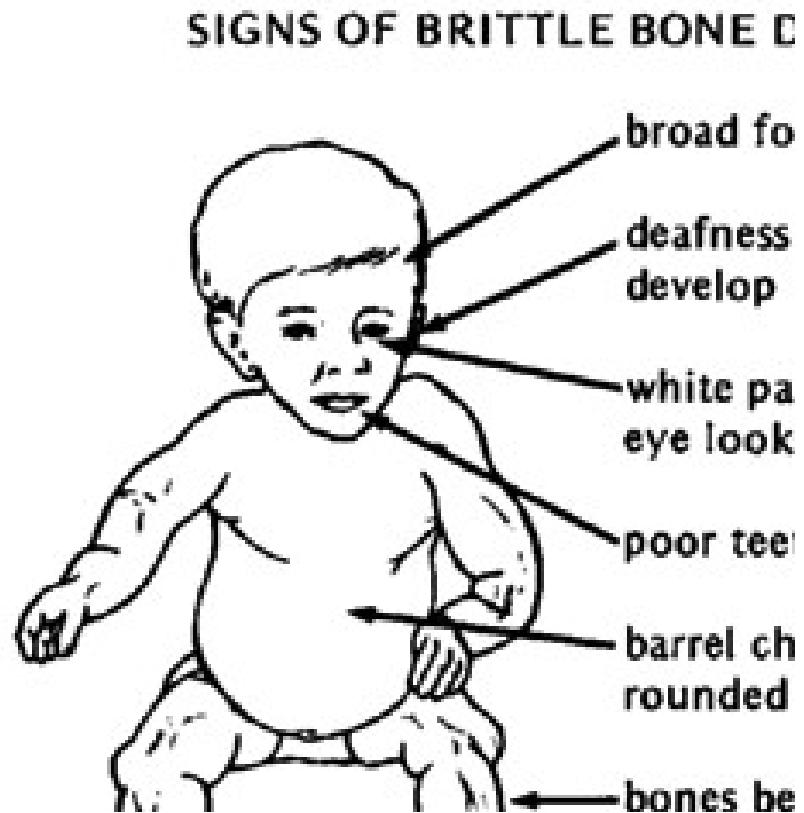


VITAMIN D



U crijevima stimuliše sintezu kalbindina, proteina koji je uključen u apsorpciju kalcijuma u crijevima. Takođe, vezivanjem za receptore u kostima, stimuliše resorpciju kosti što povećava kalcijemiju.

Rahitis vs. Osteomalacijā



VITAMIN E



VITAMIN K



VITAMIN K

Health Benefits of Vitamin K

Preventing osteoporosis

Reduces the clot

Reduces excessive menstrual flow

Prevents internal bleed

Reduces menstrual pain

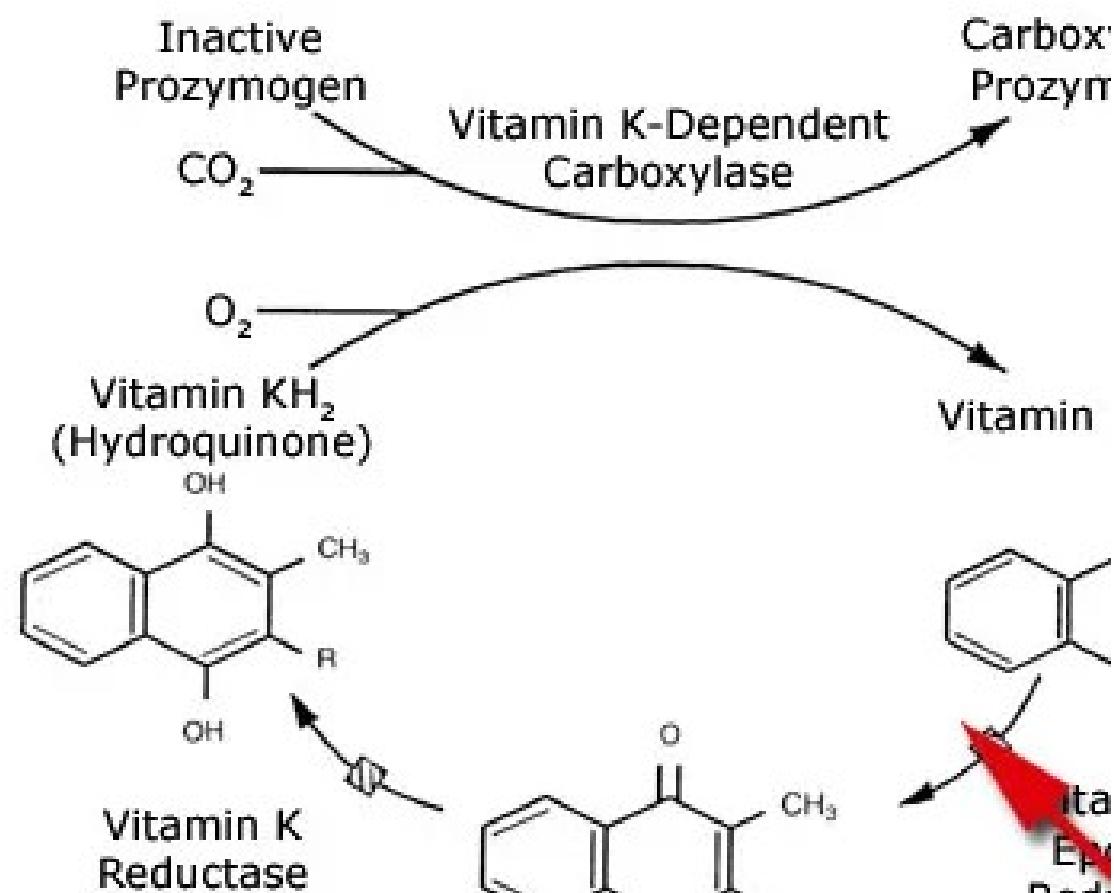
Relieves nausea during pregnancy

Prevents hemorrhaging in babies

Prevents bowel obstruction



VITAMIN K



HIDROSOLUBILNI VITAMINI



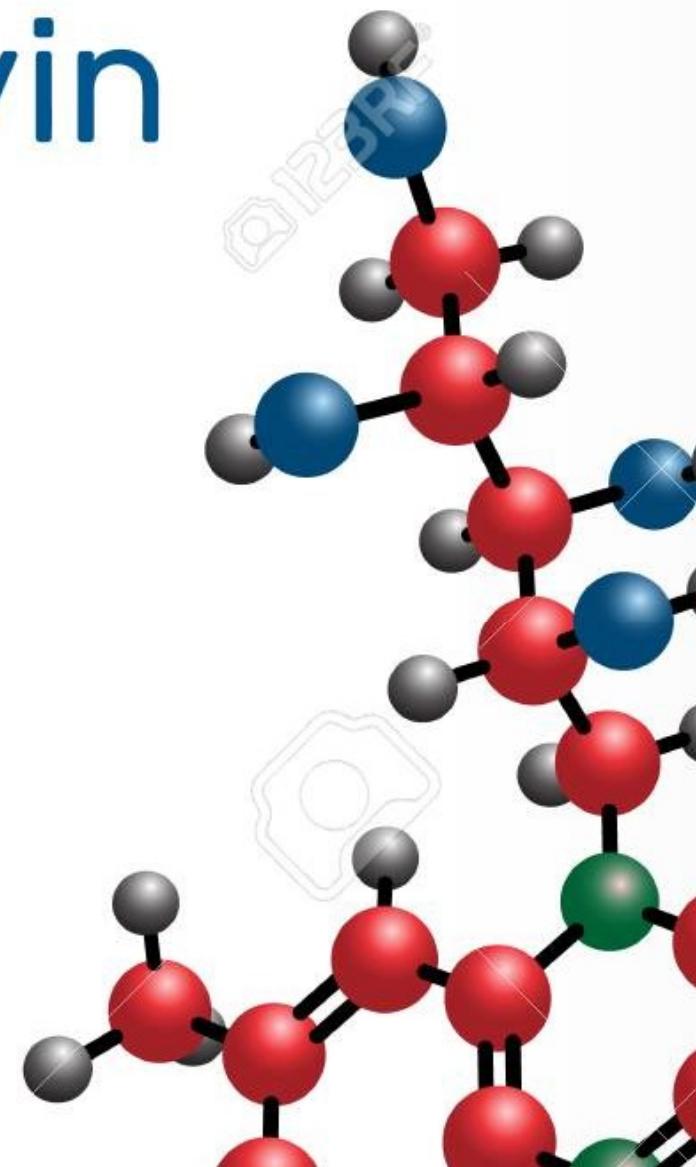
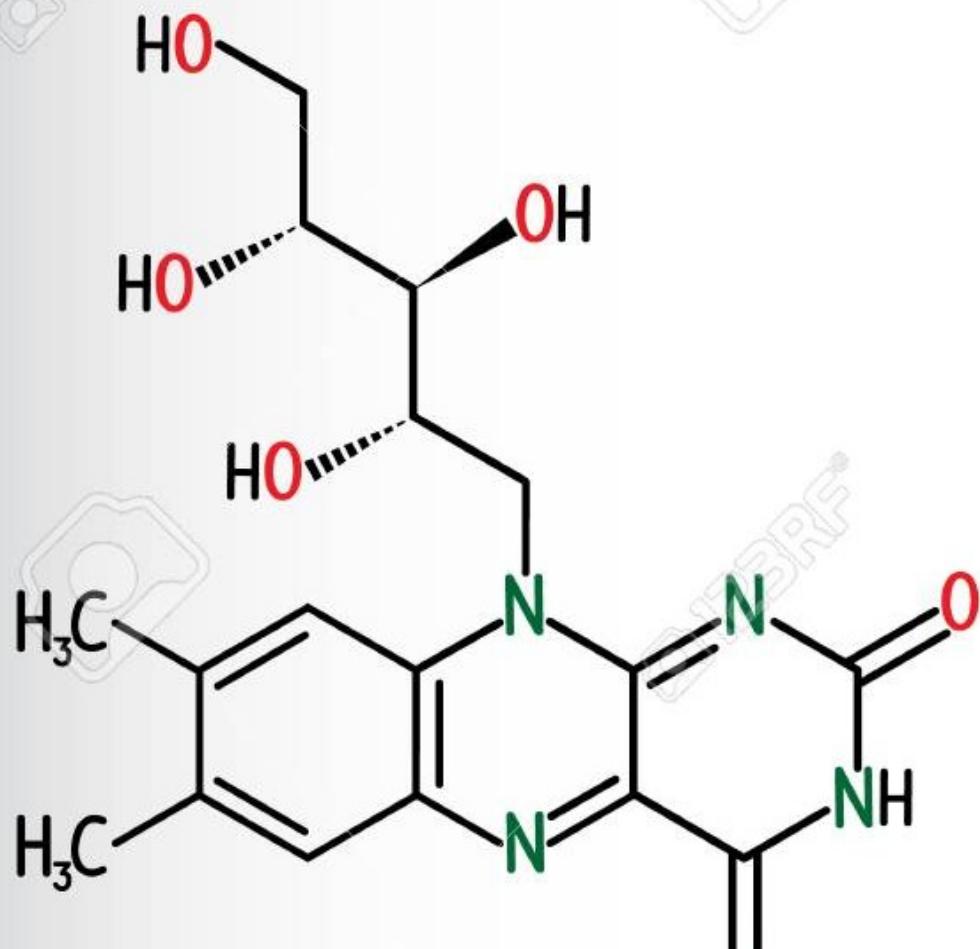
VITAMIN B1 (TIAMIN)



VITAMIN B1 (TIAMIN)

- Aktivna forma ovog vitamina je **tiamin-pirofosfat (TPP)** koji je kofaktor nekih važnih enzima: piruvat dehidrogenaze, α -ketoglutarat dehidrogenaze i transketolaze (enzim uključen u heksozomonofosfatni put). Nedovoljan unos tiamina dovodi do ozbiljnog umanjenja sposobnosti ćelija da proizvode energiju. Rani simptomi deficit-a tiamina su: zamor, periferna neuropatija, depresivnost i nedostatak apetita, a kasnije se javljaju ataksija, mišićni deficit i mentalna konfuzija. Beriberi je posljedica ishrane bogate ugljenim hidratima a siromašne tiaminom. Javljuju se periferna neuropatija, iscrpljenost, anoreksija, otoci i sl.

Riboflavin



VITAMIN B2 (RIBOFLAVIN)

- Riboflavin je prekursor koenzima FMN i FAD koje koriste različiti enzimi iz klase oksidoreduktaza. Deficit ovog vitamina se često viđa kod hroničnih alkoholičara uslijed neredovne ishrane i ishrane siromašne hranljivim materijama, a simptomi koji se javljaju uključuju: glositis, seboreju, angularni stomatitis, heilozu i fotofobiju.

VITAMIN B3 (NIACIN)

Foods High In Vitamin B3 NIACIN



BROCCOLI



PEANUTS



VITAMIN B3 (NIACIN)

- Niacin je neophodan za sintezu NAD i NADP koji djeluju kao kofaktori brojnih dehidrogenaza. Nedostatak ovog vitamina izaziva bolest koja se zove pelagra a koja se karakteriše 3D simptomima: depresija, dermatitis i dijareja.



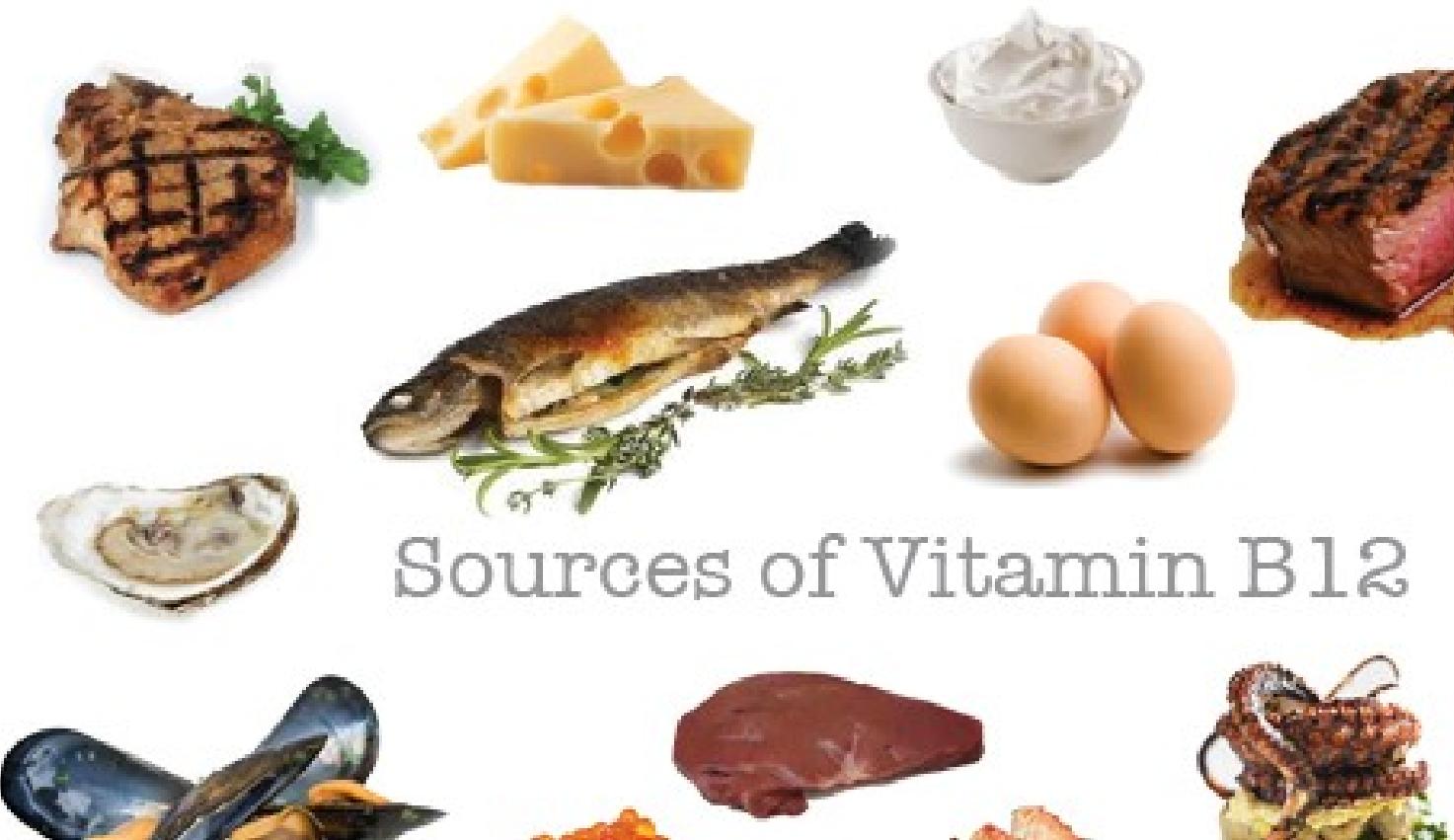
VITAMIN B6



VITAMIN B6

- Piridoksal, piridoksamin i piridoksin se jednim imenom označavaju kao vitamin B6. Sva tri jedinjenja se prevode u biološki aktivnu formu ovog vitamina – piridoksal fosfat (**PLP**). Piridoksal fosfat djeluje kao kofaktor u glikogenolizi, u reakcijama transaminacije i dekarboksilacije.

VITAMIN B12



Sources of Vitamin B12

VITAMIN B12

- Kobalamin sintetišu isključivo mikroorganizmi a njegova biološka uloga jeste da omogućava nastanak tetrahidrofolata neophodnog za adekvatnu sintezu nukleotida a uključen je i u prevodenje metilmalonil-CoA u sukcinil-CoA. Stoga, deficit ovog vitamina izaziva pernicioznu anemiju i neurološke komplikacije.
- Perniciozna anemija je zapravo megaloblastna anemija koja nastaje uslijed deficita vitamina B12 a sve zbog nedostatka unutrašnjeg (intrinsic) faktora u želucu što dovodi do malapsorpcije vitamina. Dakle, parijetalne ćelije želuca stvaraju intrinsic faktor (IF) koji je neophodan da bi se apsorbovao vitamin B12. Usljed nedostatka IF, izostaje i apsorpcija vitamina B12 pa se remeti biosinteza nukleotida što vodi nastanku megaloblastne anemije.
- Neurološke komplikacije nastaju kao posljedica nagomilavanja metilmalonil-CoA što vodi progresivnoj demijelinizaciji neurona.

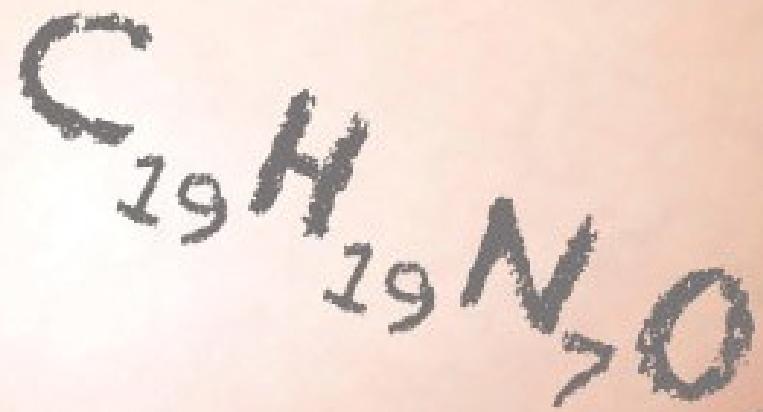
FOLNA KISELINA



FOLNA KISELINA

- Folna kiselina se nalazi u kvazu, lisnatom povrću i džigerici, a kako čovjek nema enzime za njenu sintezu, neophodan je njen unos hranom. Kada se apsorbuje iz digestivnog trakta, ovaj vitamin se deponuje u ćelije gdje se redukuje u tetrahidrofolat (THF) čija je uloga prenos jednougljeničnih grupa u reakcijama biosinteze serina, metionina, glicina, holina i purinskih nukleotida. Deficit folata dovodi do komplikacija skoro pa identičnih onima koje su opisane za deficit vitamina B12. Do deficita folata može doći kod alkoholičara uslijed loše i neredovne ishrane a najčešće stanje u kojem je povećana potreba za ovim vitaminom jeste trudnoća. Neki ljekovi (antikonvulzivi) mogu poremetiti apsorpciju folata.

Folic acid – the pregnancy vitamin



VITAMIN C



SKORBUT



HORMONI

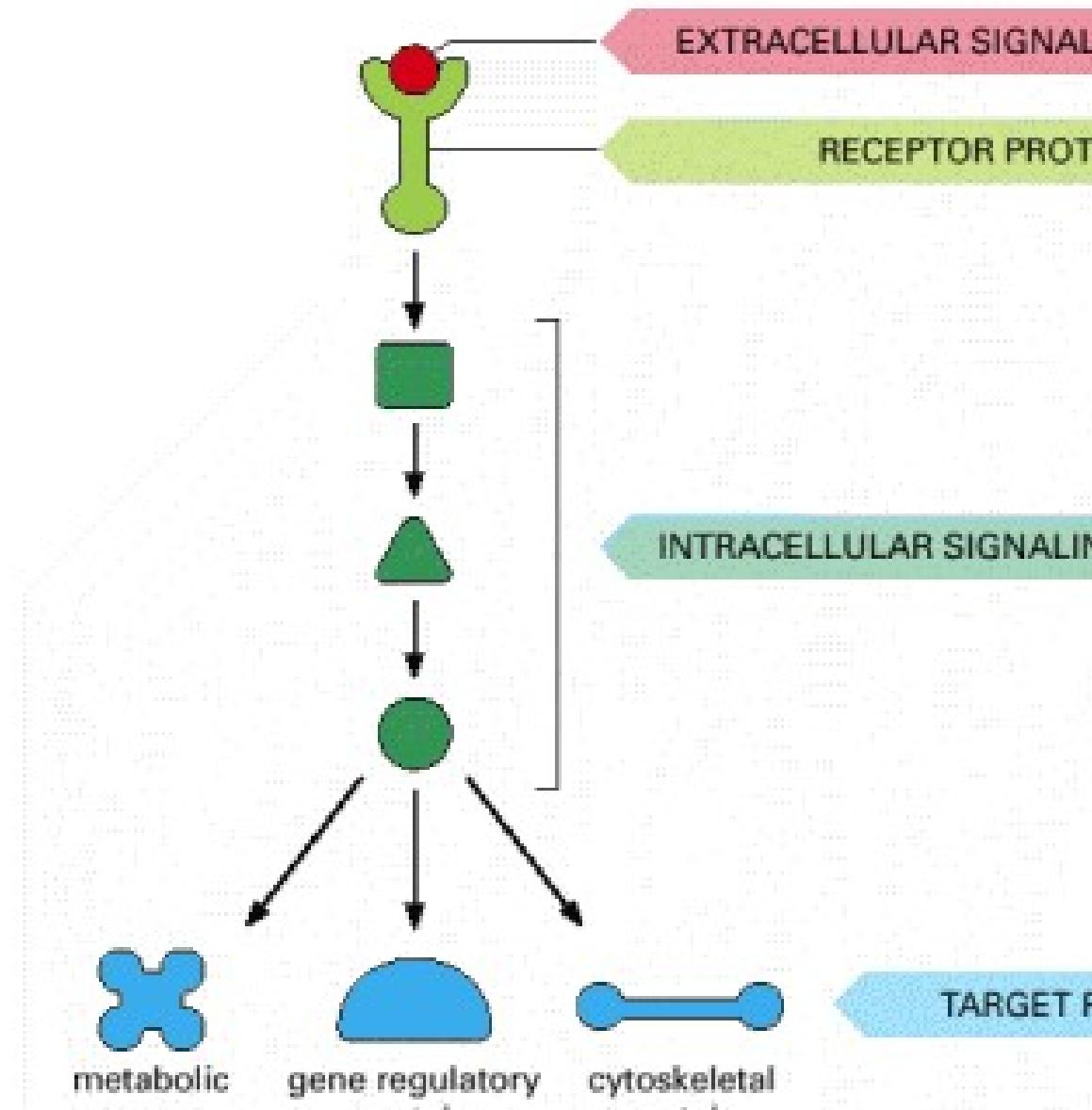
DIO 1

Preživljavanje višećelijskih organizama zavisi od njihove sposobnosti prilagođavanja okolini koja se stalno mjenja. Mehanizmi međućelijske komunikacije su preduslov adaptabilnosti ovih organizama. Ovu komunikaciju obezbeđuju:

1. Nervni sistem
2. Endokrini sistem
3. Imunski sistem

Funkcionisanje svakog od ovih sistema zavisi od prenosa hemijskih signala.

Shema unutarćelijskog puta prenosa signala koji aktivira ekstraćelijski glasnik



Specifičnost dejstva hemijskog glasnika **zavisi od tipa receptora i njegove lokalizacije.**

Uopšteno, **svaki receptor vezuje jedan specifičan hemijski glasnik**, a svaki receptor pobuđuje karakteristični put prenosa signala, što rezultira aktivisanjem ili inhibisanjem određenih procesa u ćeliji.

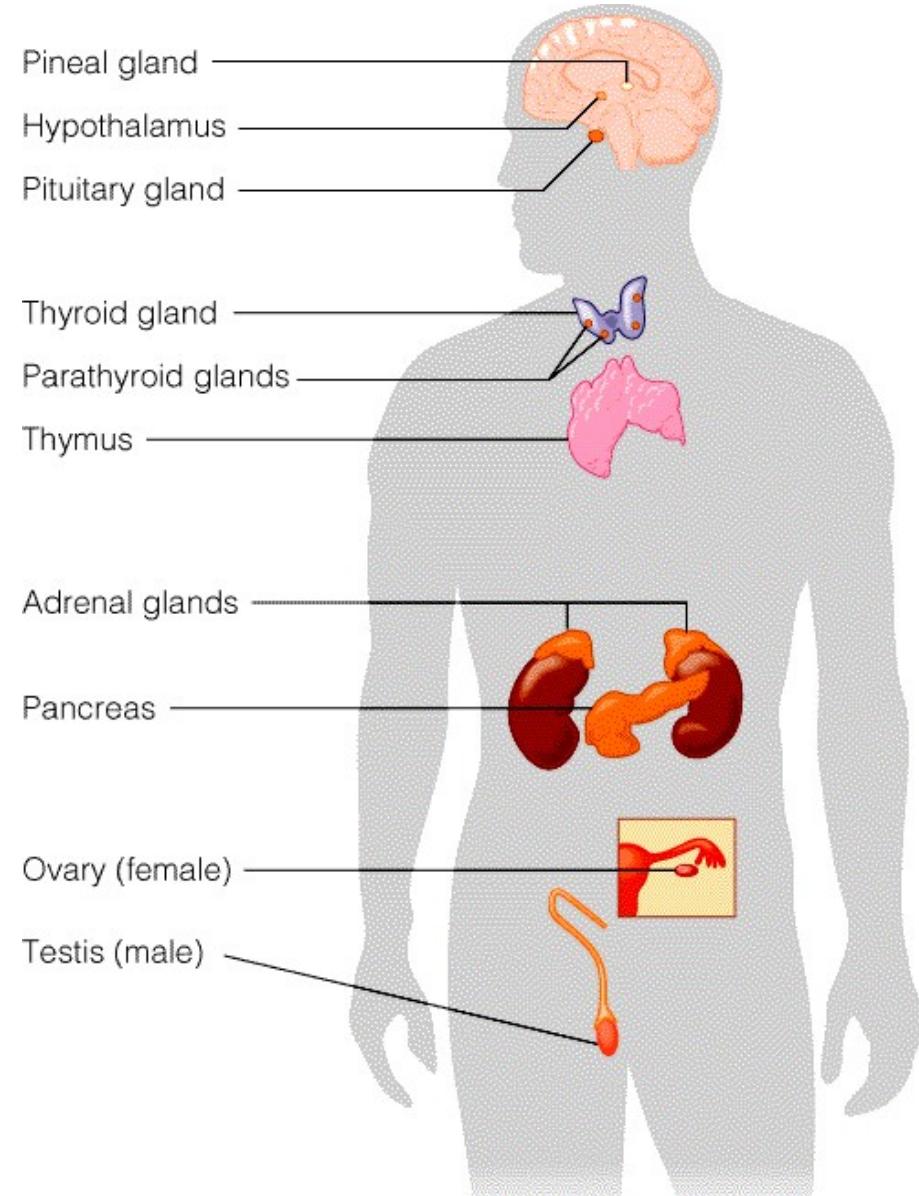
Samo neke ćelije (ciljne ćelije) poseduju receptore za odgovarajući glasnik i imaju sposobnost odgovora na njegov signal.

Okončanje signala je izuzetno važno u ćelijskoj signalizaciji. Nemogućnost okončanja signala je u osnovi mnogih oboljenja, uključujući i kancer.

Mesta sinteze hormona

Hormon (gr. "pobuđuje na aktivnost") je supstanca koja nastaje u endokrinoj žlezdi, izlučuje se u cirkulaciju, dolazi do ciljnih ćelija u kojima ostvaruje specifičan fiziološki efekat.

Hormoni mogu delovati i na susjedne ćelije, kao i na ćelije u kojima su sintetisani (nema ulaska u sistemsku cirkulaciju)



Uloge hormona

Regulatorna uloga – održanje konstantnosti hemijskog sastava (homeostaze) unutarćelijske i vanćelijske tečnosti

Metabolička uloga - vrlo precizno regulišu metabolizam soli, vode, ugljenih hidrata, masti i proteina

Omogućavaju **odgovor** organizma na **gladovanje, infekciju, traumu, stres, i reprodukciju**

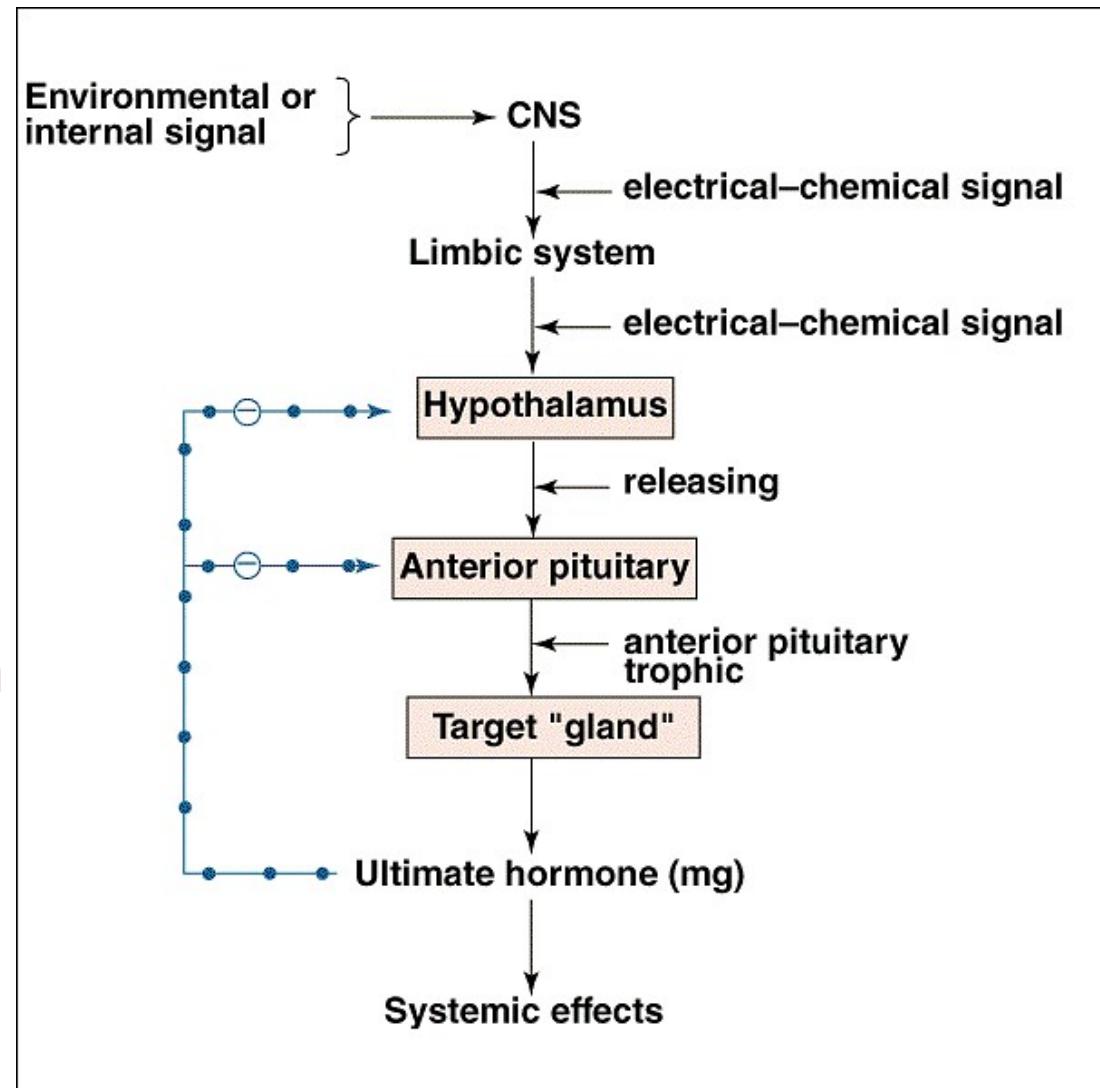
Morfogeneza - Izuzetno važna uloga u rastu i razviću organizma

Integrativna uloga – deluju samostalno ili sinergistički u regulisanju specifičnih funkcija

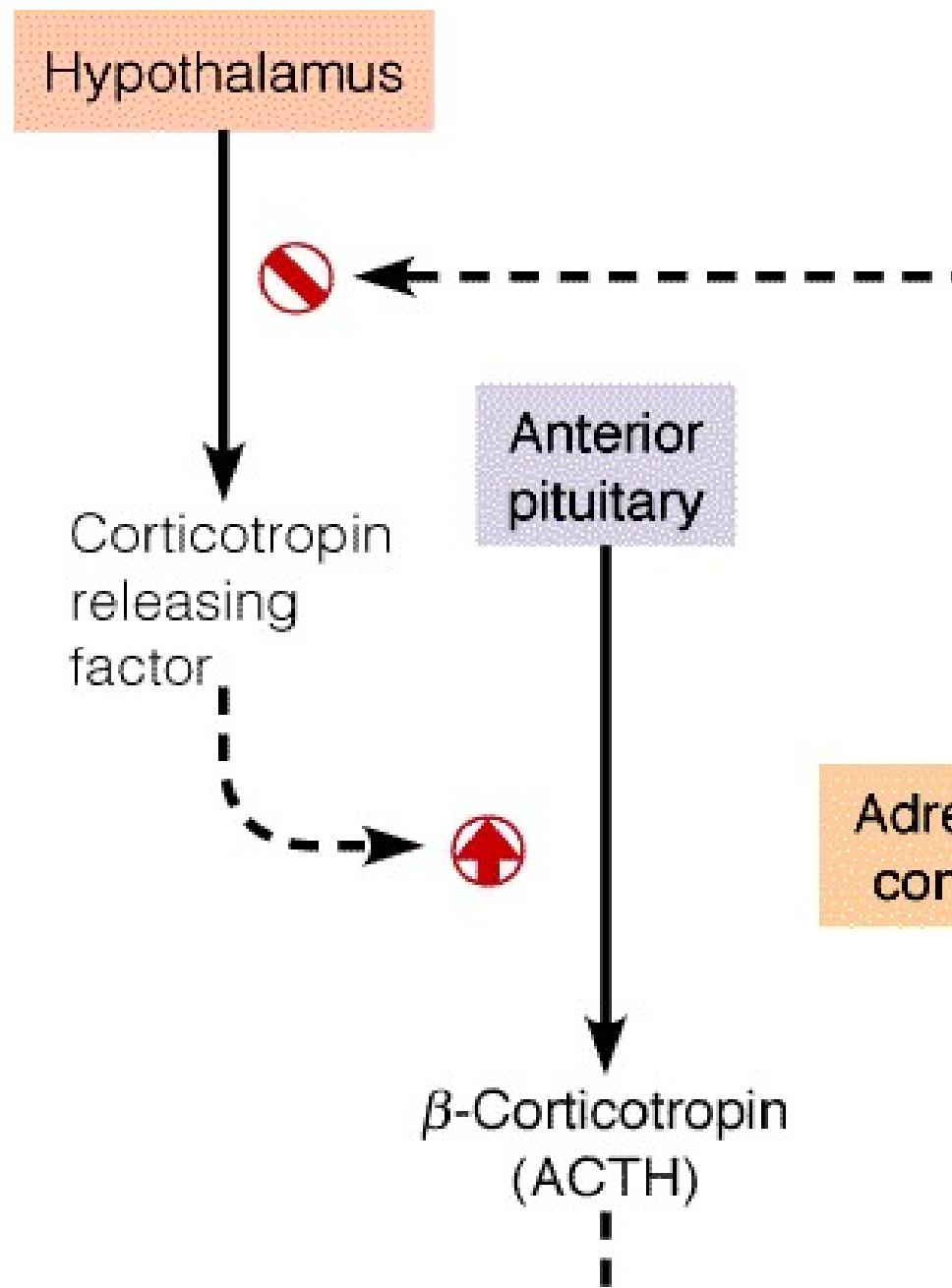
Hijerarhijska organizacija hormonskih sistema - hormonska kaskada

Mnogi hormoni su uključeni u tzv. **hormonski kaskadni sistem**. Endokrina žljezda koja sekretuje odgovarajući hormon je poslednja u kaskadi.

Na taj način se obezbeđuje pojačanje signala (koncentracije hormona se povećavaju od ng do mg), a takođe i produženje dejstva (raste $t_{1/2}$).



Povratna sprega



Važna osobina hormonskih sistema je **negativna povratna sprega:**

Izlučeni hormon deluje **negativnom povratnom spregom na one koji su iznad njega u kaskadi.**

HORMON – RECEPTORSKA INTERAKCIJA

- Vezivanjem hormona za receptor ciljne ćelije, započinje **biološki odgovor ćelije na hormon.**
- R snabdjeva ciljnu ćeliju **mehanizmom za prepoznavanje i koncentraciju hormona.**
- **H-R kompleks** započinje slijed reakcija, koji zajedno čine **specifičan biološki efekat za dati hormon.**
- Osobine H-R kompleks:
 - Visoka specifičnost (ciljno tkivo akumulira samo aktivni H;
 - Ravnotežni je sistem (ekvilibratoran)
 - Kompleks je saturabilan (ograničen br. R na ćeliji)
 - Visoki afinitet (kompleks H-R se stvara i pri jako niskim konc. H)

Receptori

Koncentracije hormona u plazmi su vrlo niske (10^{-15} do 10^{-9} mol/L). Stoga ciljna tkiva imaju receptore koji prepoznaju i vezuju hormone sa velikom specifičnošću i afinitetom.

Receptori imaju najmanje dva funkcionalna domena: **domen prepoznavanja liganda** i **unutarćelijski domen** koji povezuje prepoznavanje hormona sa unutarćelijskim odgovorom u kojem učestvuju sekundarni i tercijarni glasnici

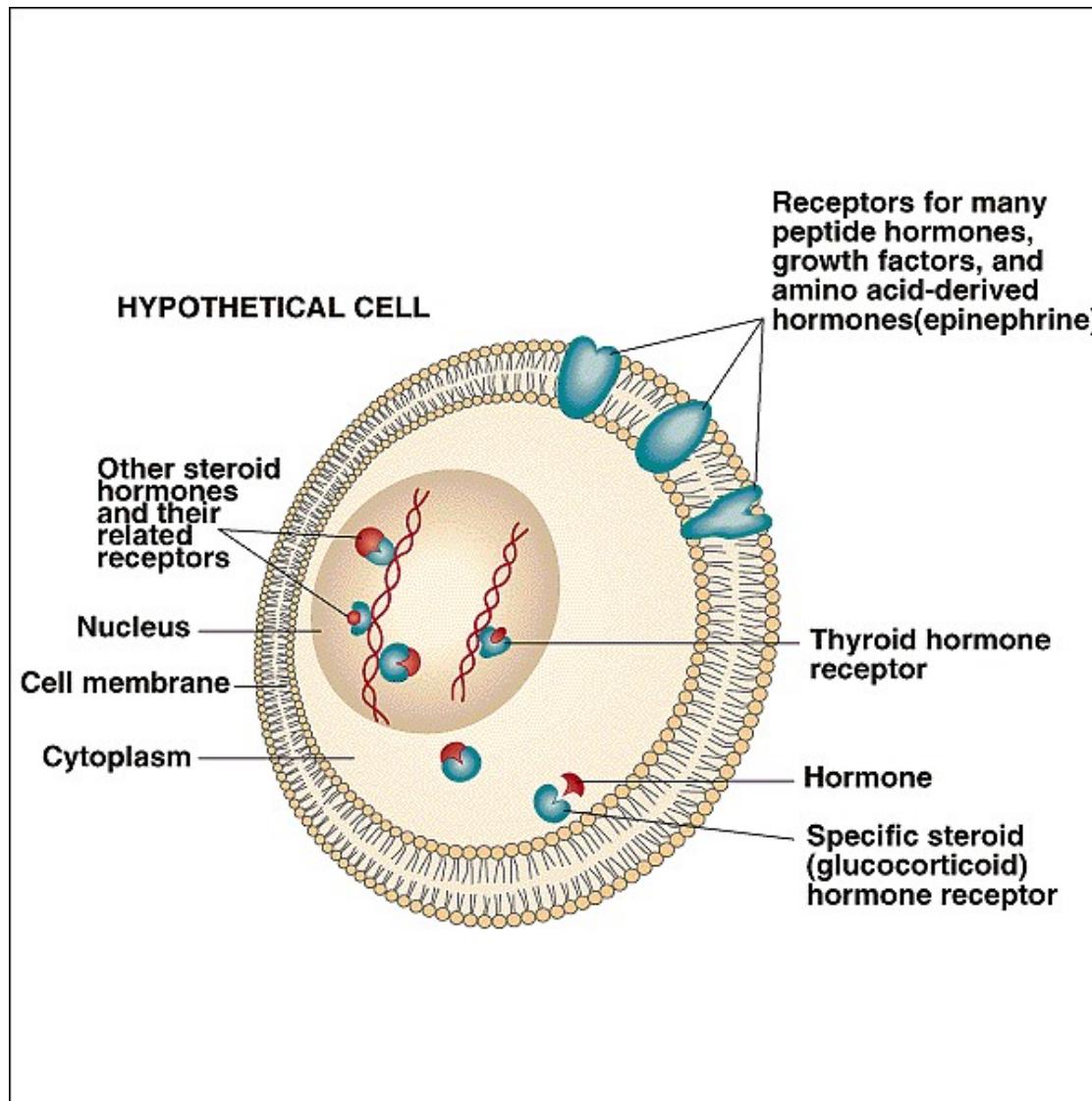
- **Receptori na ćelijskoj membrani** (hormoni koji su polipeptidi, proteini)
- **Unutarćelijski receptori** (hormoni koji su steroidi, retinoidi, hormoni štitaste žlezde).

HEMIJSKA PRIRODA SIGNALNIH MOLEKULA

U prenosu signala mogu učestvovati:

1. *polipeptidi ili proteini* (npr. oslobađajući hormoni hipotalamusa)
2. *derivati amino kiselina* (npr. kateholamini, T3, T4)
3. *steroidi*
4. *derivati masnih kiselina* (npr. eikosanoidi)
5. *azotni oksid*

Prema lokalizaciji receptora



Različite
lokalizacije klasa
receptora koje
mogu biti
eksprimirane na
ciljnoj ćeliji

MEHANIZMI DELOVANJA HORMONA

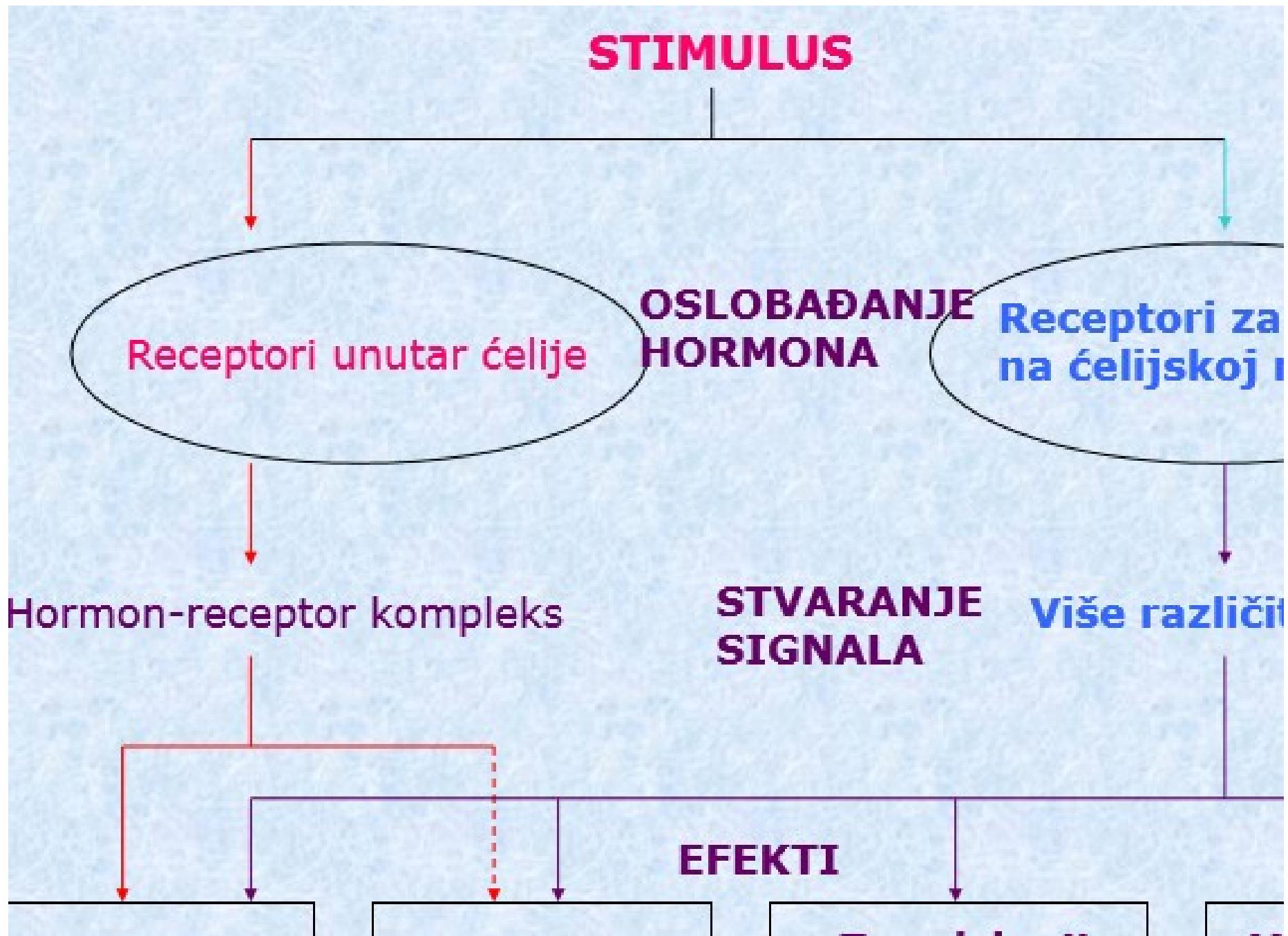
unutarćelijski prenos signal

Specifičnost interakcije hormona i ciljnog tkiva om prisustvo specifičnog receptora na plazma membranu (peptidi i proteini, kateholamini) ili u unutrašnjosti (steroidi, hormoni štitaste žlezde, D₃, retinoična kiselina).

Vezivanje hormona za receptor se prevodi u postreceptorski signal unutar ćelije. Ovaj signal je specifičan fiziološki odgovor na taj hormon u ciljnom tkivu (npr. dejstvo na odgovarajuću grupu gena, koja kodira neke protein(e) ili menjanjem aktivnosti, uključujući enzime i transportere).

Ovaj signal može uticati na distribuciju proteina u ćeliji, uticati na procese kao što su sinteza proteina, i replikaciju i druge.

I drugi signalni molekuli (npr. citokini, interleukini, rasta, metaboliti) mogu koristiti iste opšte mehanizme prenosa signala.



Mehanizam dejstva hormona I vezuju za receptore na površini

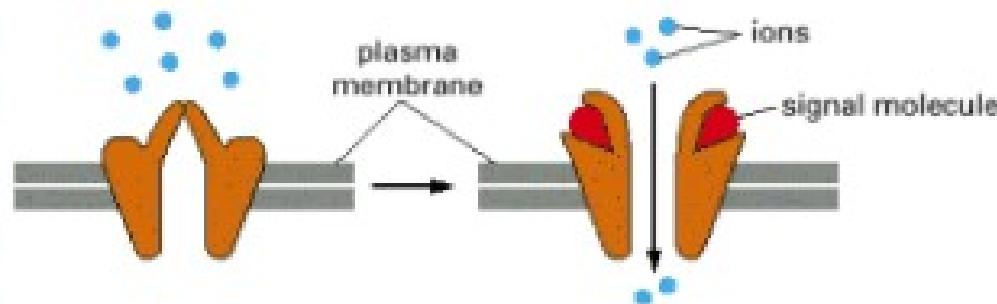
Mnogi hormoni su hidrosolubilni, ne vezuju se proteine i iniciraju odgovor vezujući se za receptore na površini ćelijskoj membrani.

Ćelije ciljnog tkiva sadrže različit broj receptora pojedini hormon. Interakcija receptora i hormona je brza i reverzibilna, što omogućava brz početak i završetak dejstva hormona.

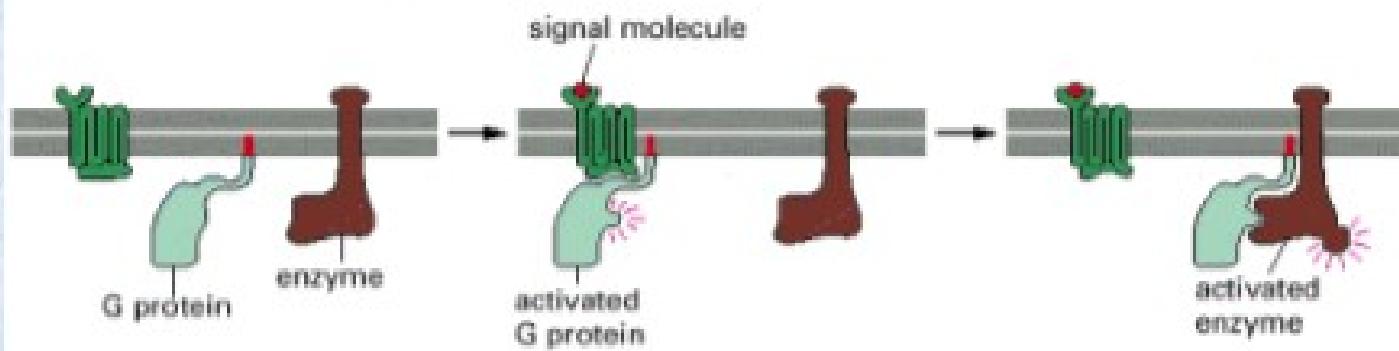
Afinitet receptora za ligand (hormon) mora biti visok. Specifičnost omogućava razlikovanje liganda i

Klase receptora na membran

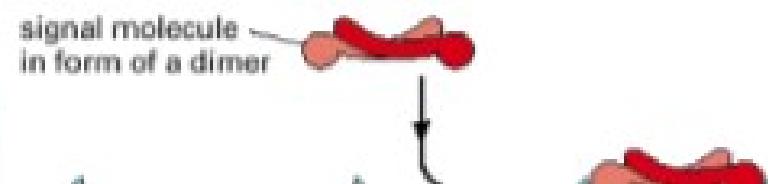
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



Klase receptora na membranu

Receptori za hidrofilne molekule deluju kao prenosioci signala – prevode vezivanje liganda za receptor u odgovarajući unutarćelijski signal.

1. Receptori vezani za jonske kanale
2. Receptori vezani za G proteine
3. Receptori vezani za enzime

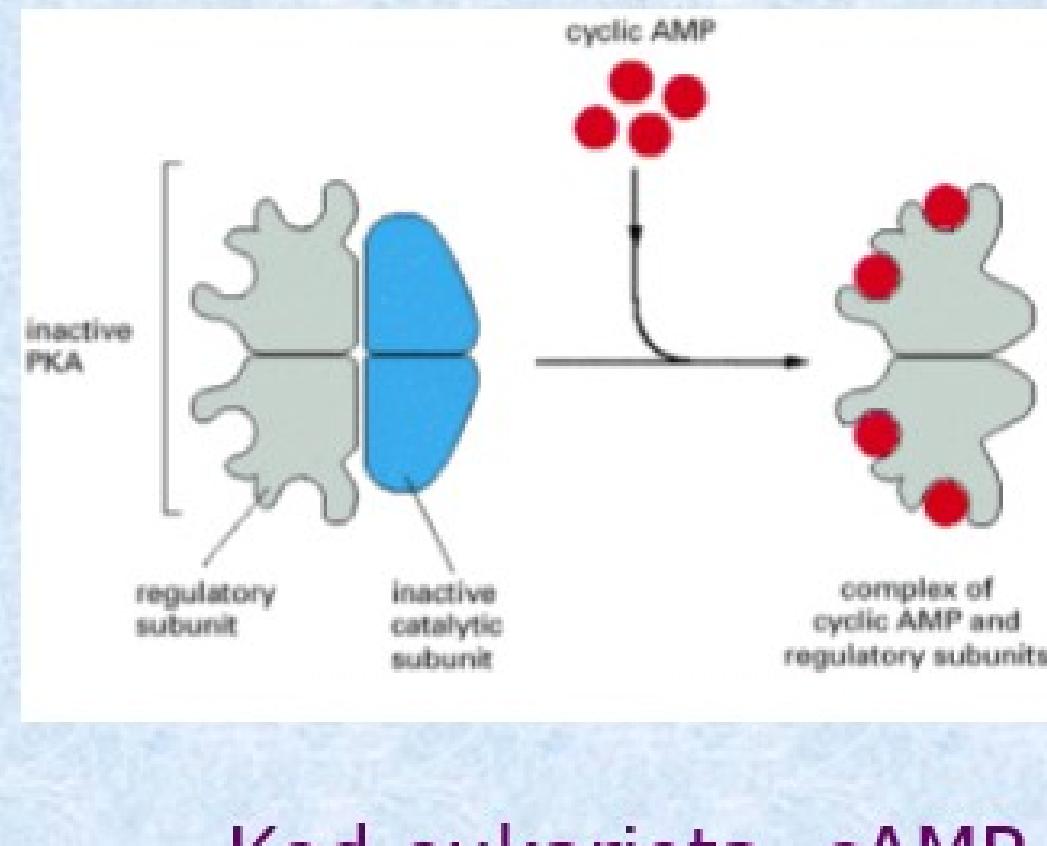
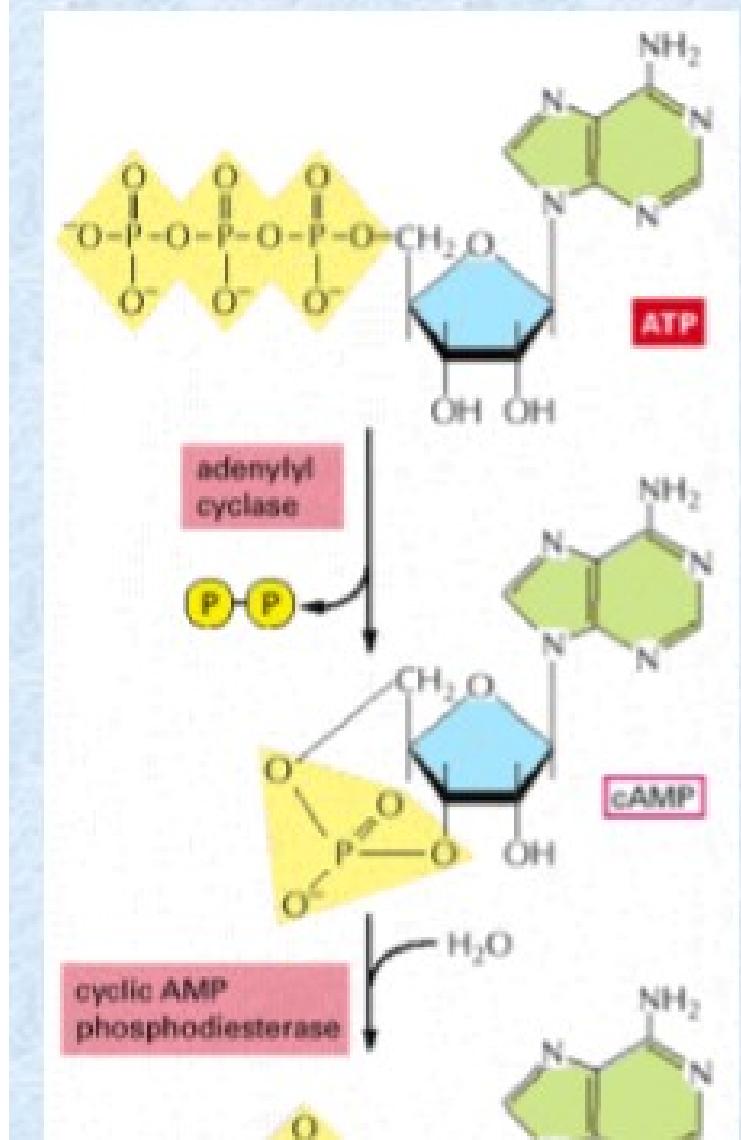
Signali primljeni preko ovih receptora se dalje prenose preko unutarćelijskih signalnih molekula. Ovi lančani sled događaja na kraju rezultira međusobnom aktivacijom ciljnih proteina, koji su odgovorni za promenu u funkcionalnom stanju ćelijskom funkcionisanju.

Intracelularni glasnici

Intracelularni glasnici su:

- cAMP iz ATP
- cGMP iz GTP
- IP_3 - nastaje razgradnjom fosfolipida ćelijske membrane
- DAG - nastaje razgradnjom fosfolipida ćelijske membrane
- Ca^{2+}
- NO
- ENZIMI tirozin kinaza

Efekti cAMP-a u ćeliji se ostvaruju aktivacijom protein-kinaze A



Kada se aktivira PKA

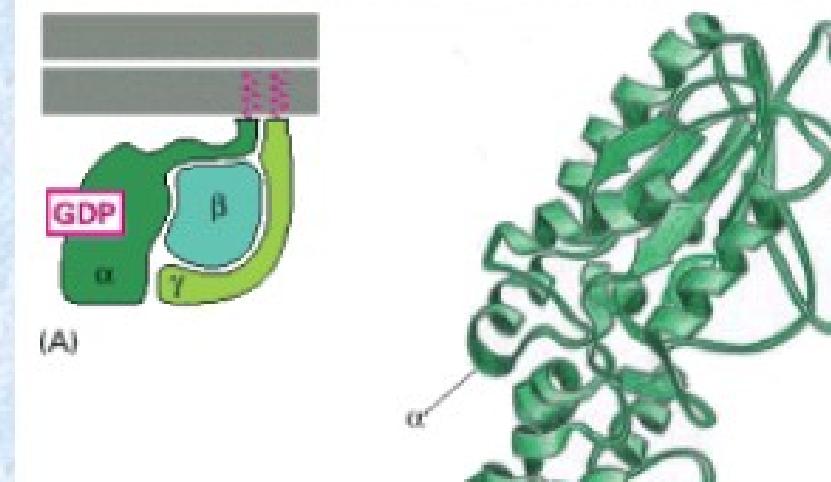
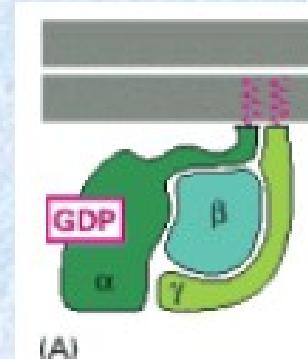
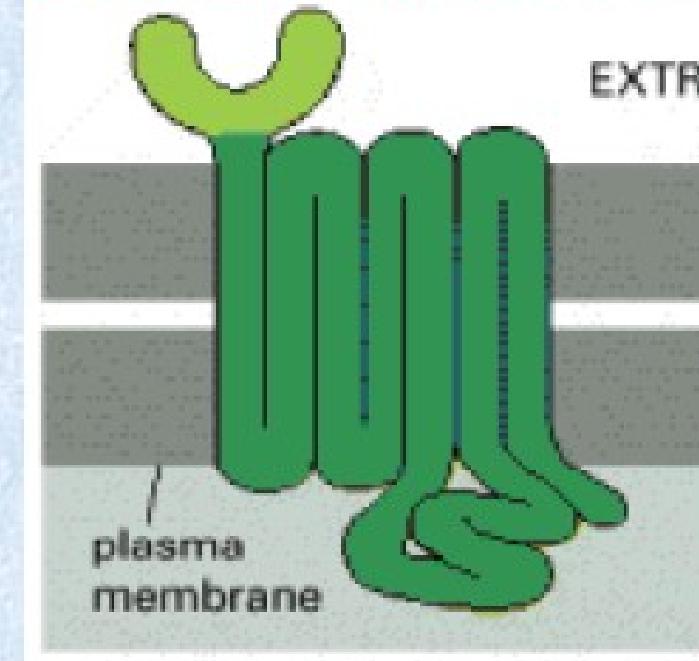
Receptori vezani za G-protein

Hormoni se vezuju za receptore koji se na svoje efektore utiču posredstvom receptora vezanih GTP vezujući protein (receptori vezani za G-protein)

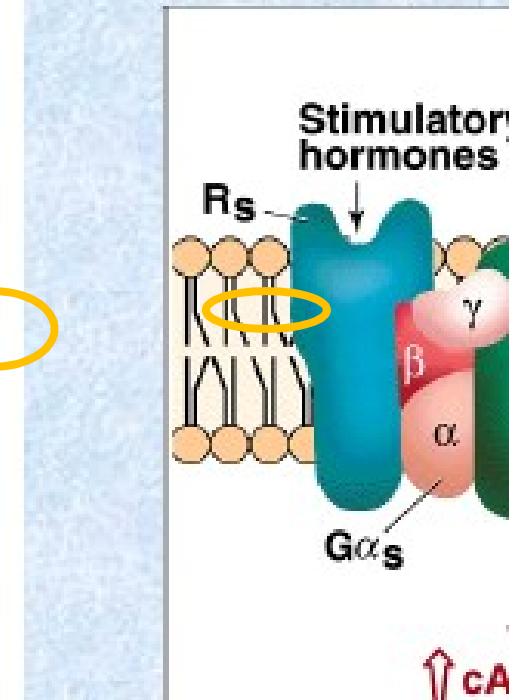
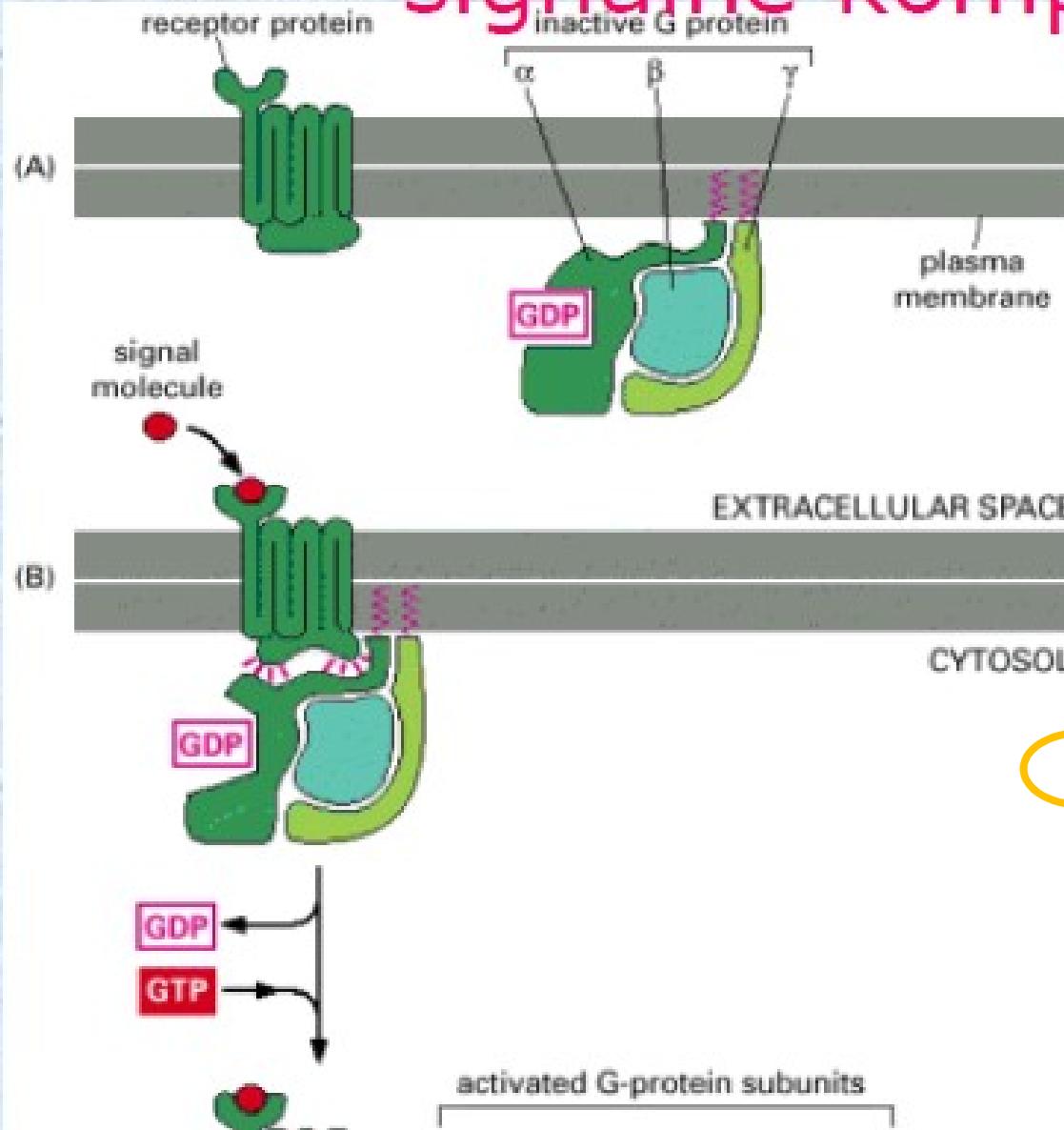
Mehanizam delovanja ovih hormona se može posmatrati u odnosu na unutarćelijski signal koji proizvode:

cAMP

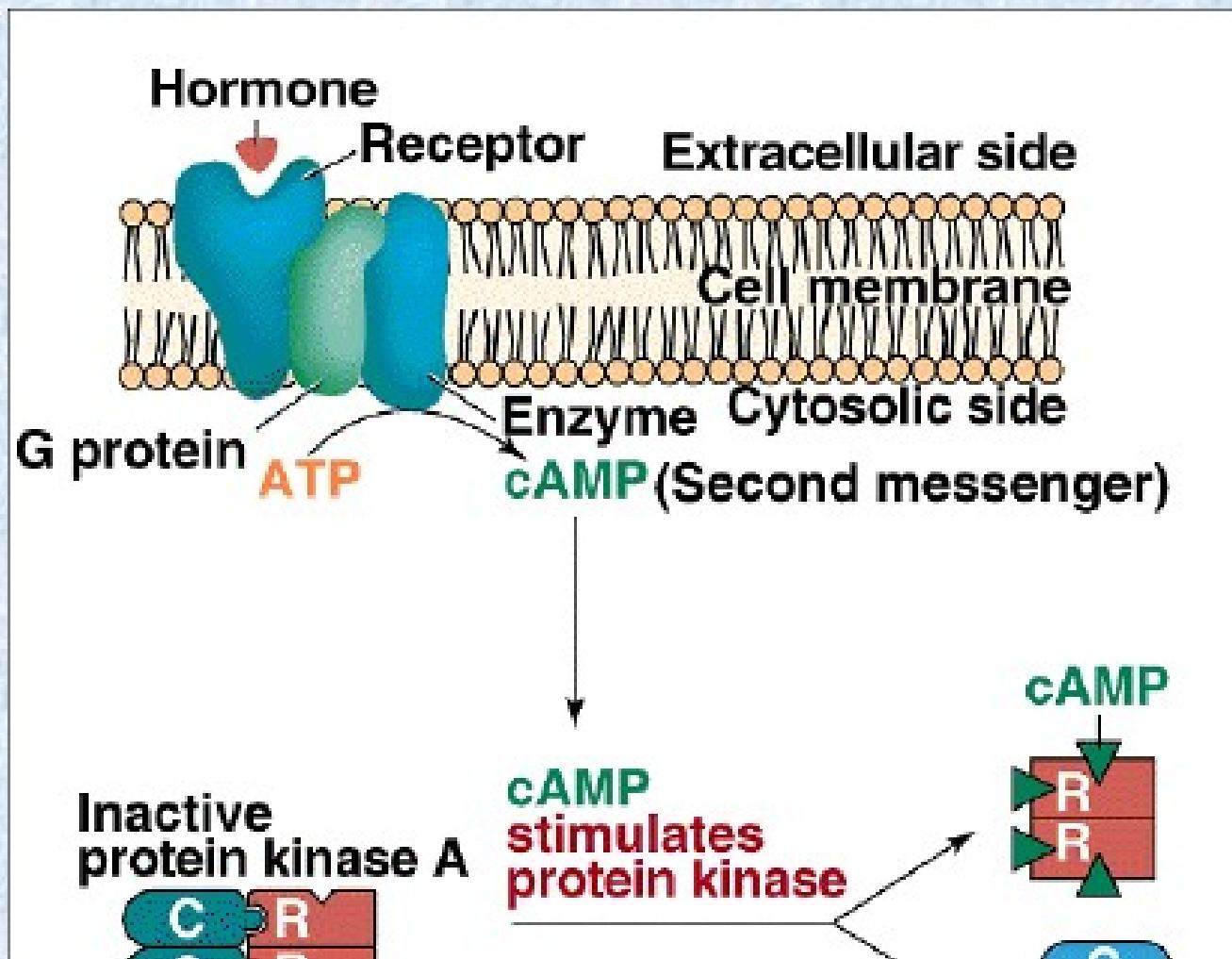
cGMP



Razdvajanje aktiviranog G proteïna signalne komponente



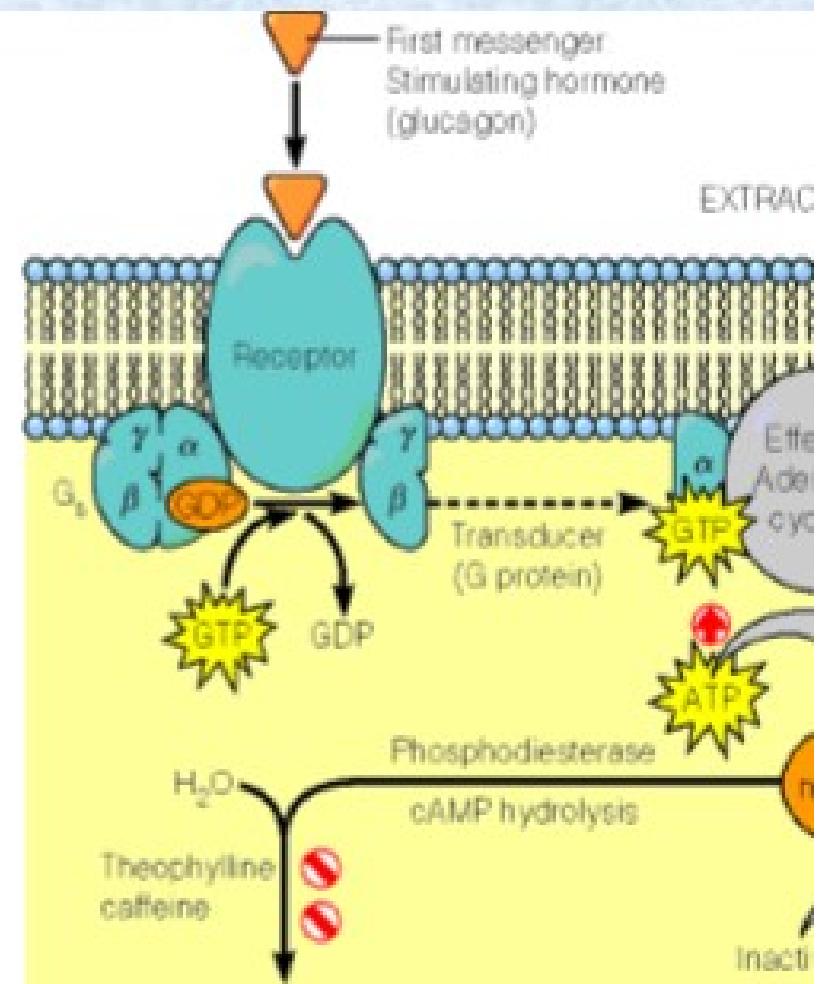
Neki G proteini dovode do sinteze cAMP-a



Stimulacija ciklaze uz vezivanje hormona receptor i sledstven aktivacija kinaze A

Efekti cAMP se svode na fosforilaciju/defosforilaciju, pre svega na serin/treonin ostacima.

Efekti uključuju metabolizam UH i masti, sintezu steroida, sekreciju, transport jona, indukciju enzima, sinaptičku transmisiju, regulaciju gena, ćelijski rast i diferencijaciju posredovani su specifičnim protein kinazama, specifičnim fosfatazama, ili specifičnim substratima za fosforilaciju.

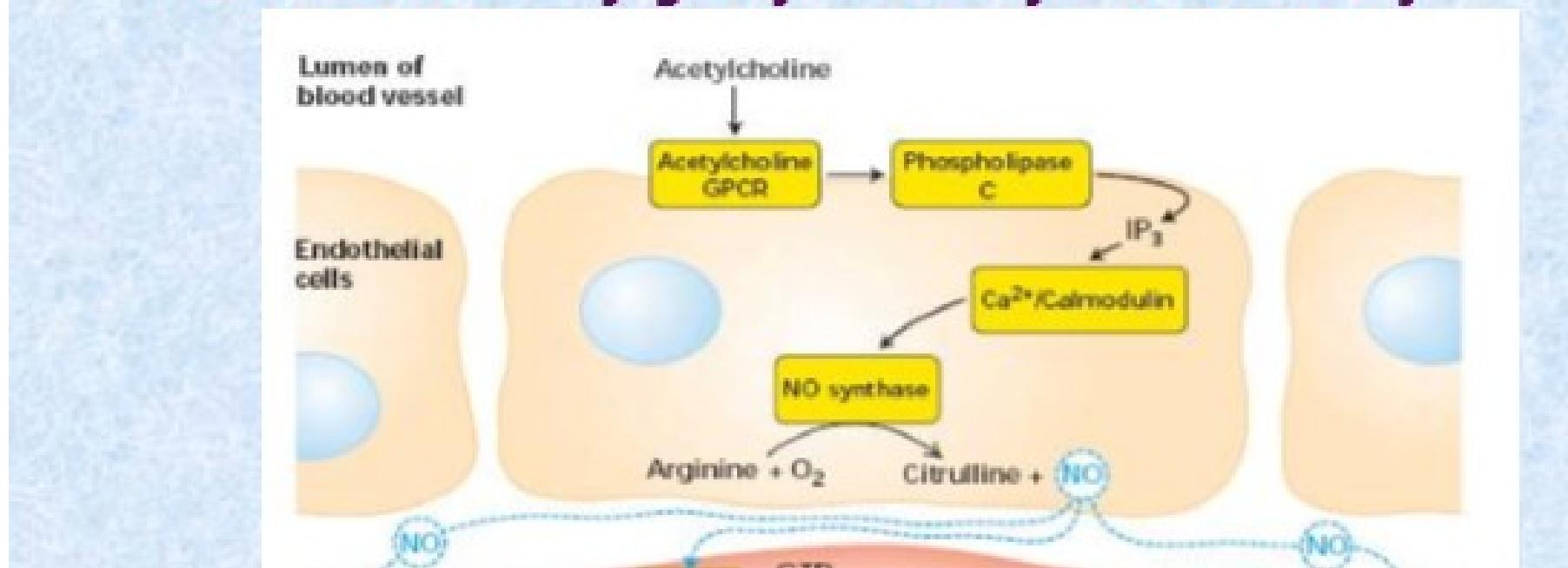


cGMP je takođe signalni molekul

Nastaje dejstvom guanilat ciklaze koja postoji u solubilnom i vezanom za membranu.

cGMP je nastaja kao odgovor na atriopeptine, NO.

cGMP aktiviše protein kinazu, koja fosforiliše proteine u glatkom mišiću što vodi njegovoj relaksaciji i vazodilataciji

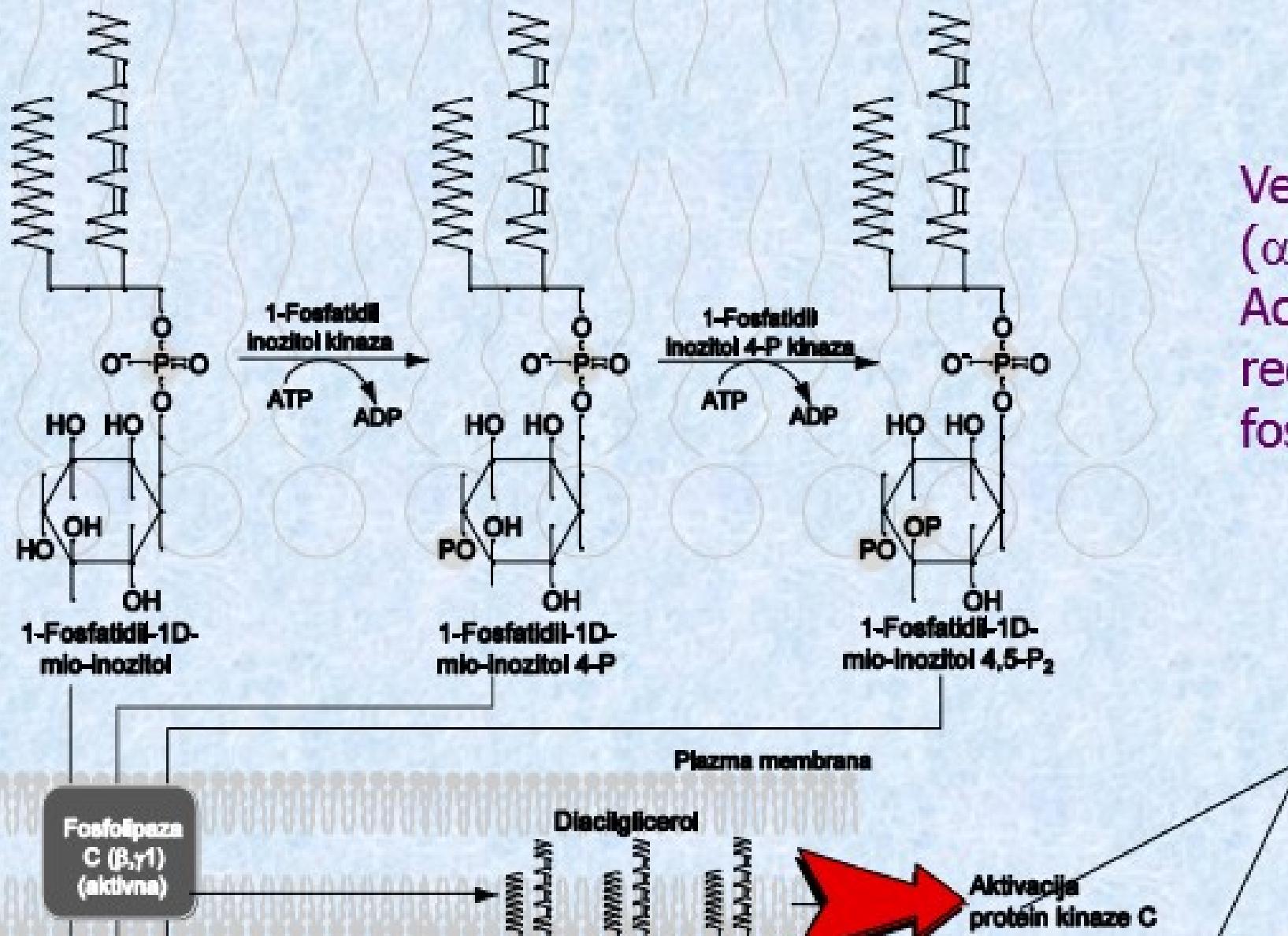


Neki G-proteini aktiviraju signal preko inozitol fosfolipida aktivira- jući fosfolipaze C-β

Mnogi receptori vezani za G protein deluju preko G proteina koji aktiviraju enzim vezan za membranu – fosfolipazu C

Ovaj enzim deluje na fosfatidilinozitol bisfosfat – PI(4,5)P₂ i njegovom razgradnjom nastaju 2 unutarćelijskog glasnika – inozitol 1,4,5, trifosfat i diacilalicerol

Fosfatidilinozitidi



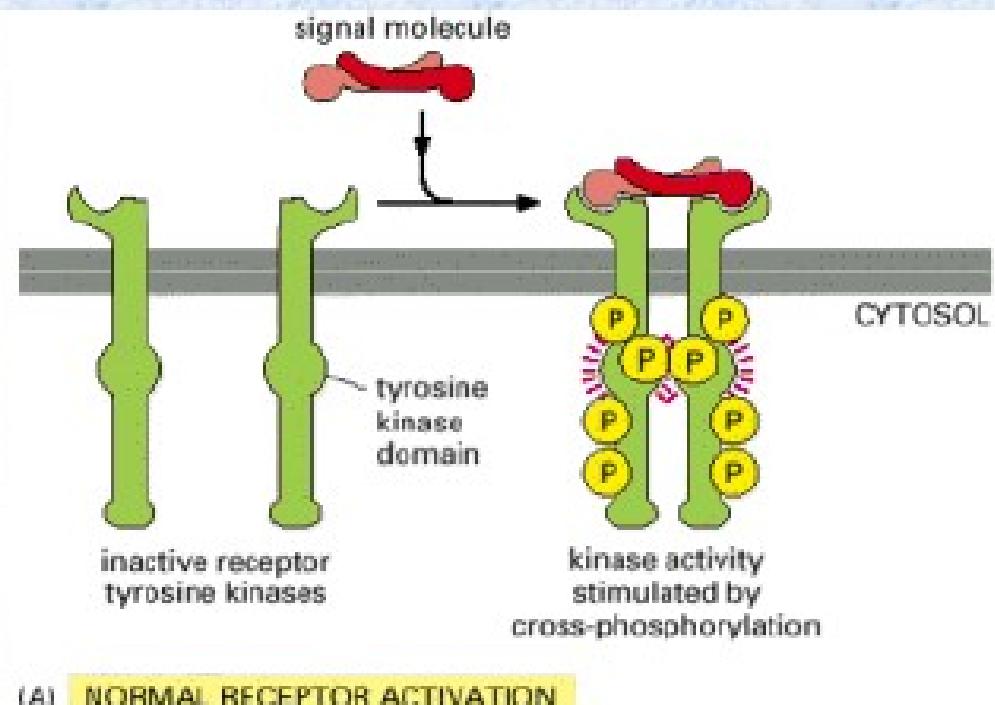
Receptori vezani za enzim

Najčešće kod onih signala koji utiču na rast i proliferaciju, diferencijaciju ili preživljavanje ćelija. Često deluju kao lokalni medijatori u veoma niskim koncentracijama.

Odgovor je relativno spor (reda veličine sata) i zahteva mnogo koraka koji na kraju doveli do promeni u genskoj ekspresiji.

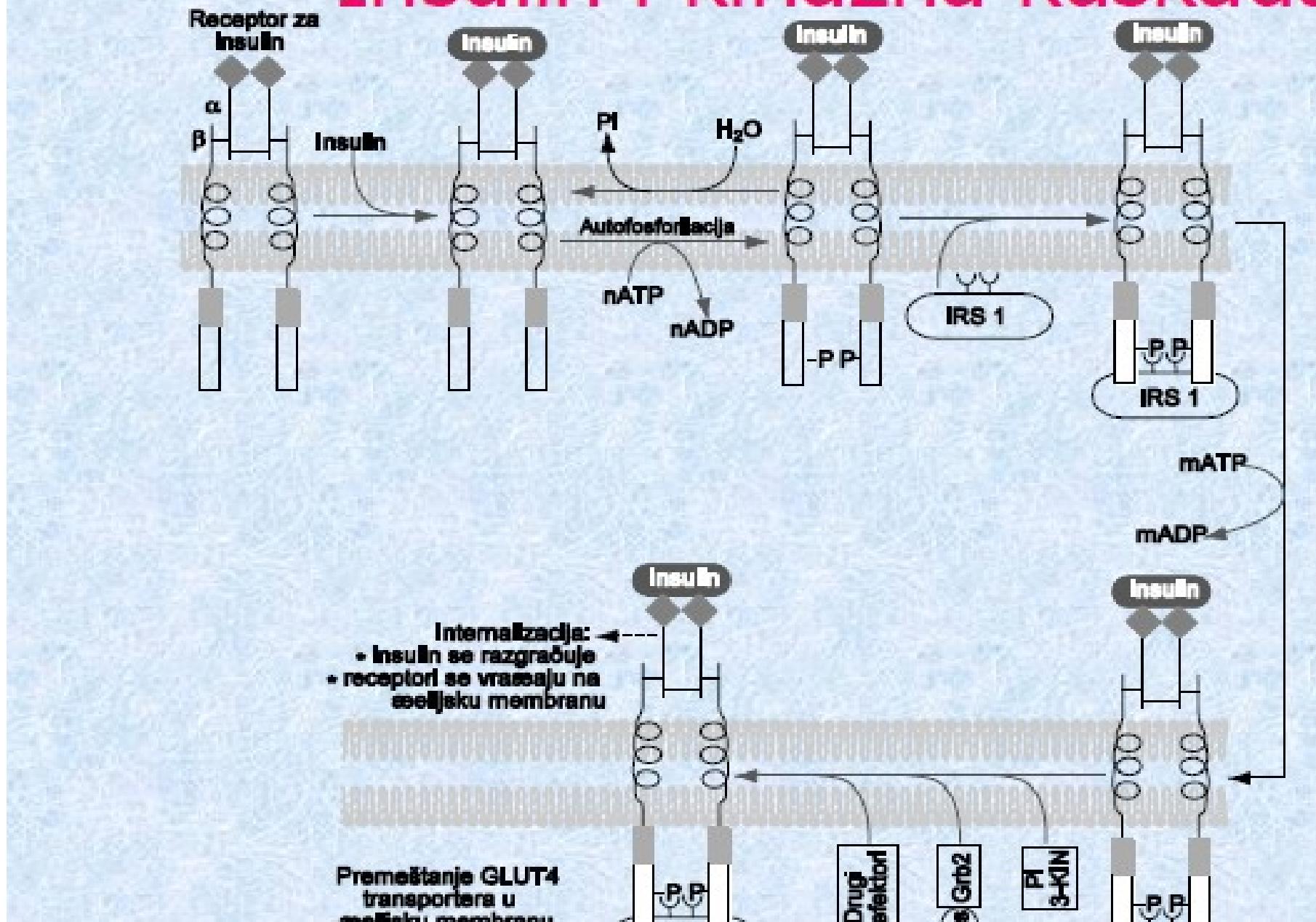
Transmembranski proteini, čiji citosolni domen sadrži intrinzičku enzimsku aktivnost ili je direk-

Neki hormoni deluju preko kaskade i kinaza



U delovanju hormo značajnu ulogu i PKA, PKC, Ca^{2+} (kinaza, što vodi fosforilaciji serin: treoninskih ostan molekulima proteinima). Mnogi receptori posjeduju tirozin kinazu a koja se aktivije vezivanjem liganada interakcija inicira kaskadu događanja.

Insulin i kinazna kaskada



Hormoni koji se vezuju za unutarćelijski recept

androgeni

kalcitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{-D}_3$)

estrogeni

glukokortikoidi

mineralokortikoidi

progestini

retinoična kiselina

tireoidni hormoni (T3 i T4)

Rastvorljivost

Transport proteinima plazme

Poluživot u plazmi

receptor

medijator

lipofilni

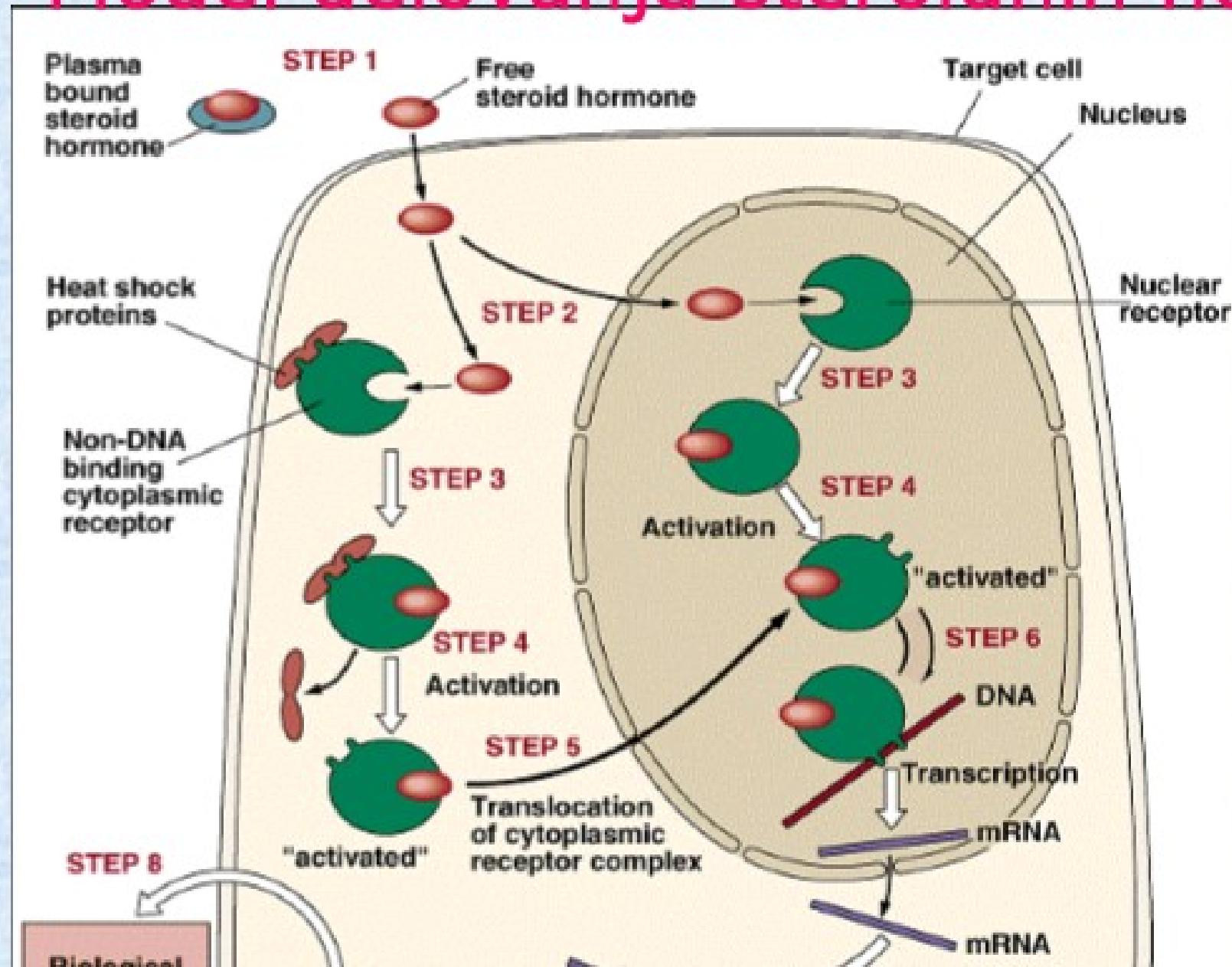
da

Dug (sati ili dani)

Unutar ćelije

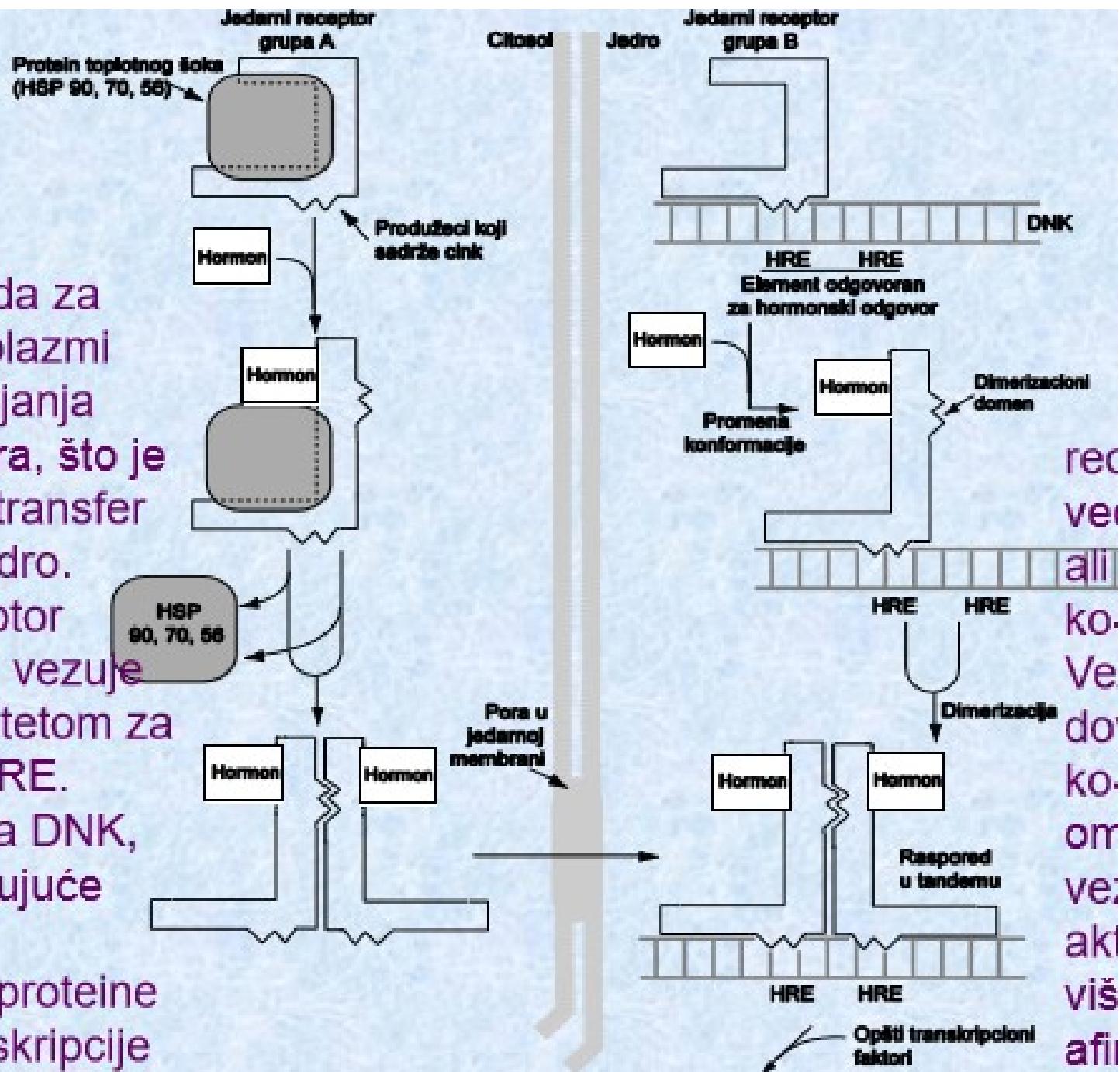
hormon-receptor

Model delovanja steroidnih hor



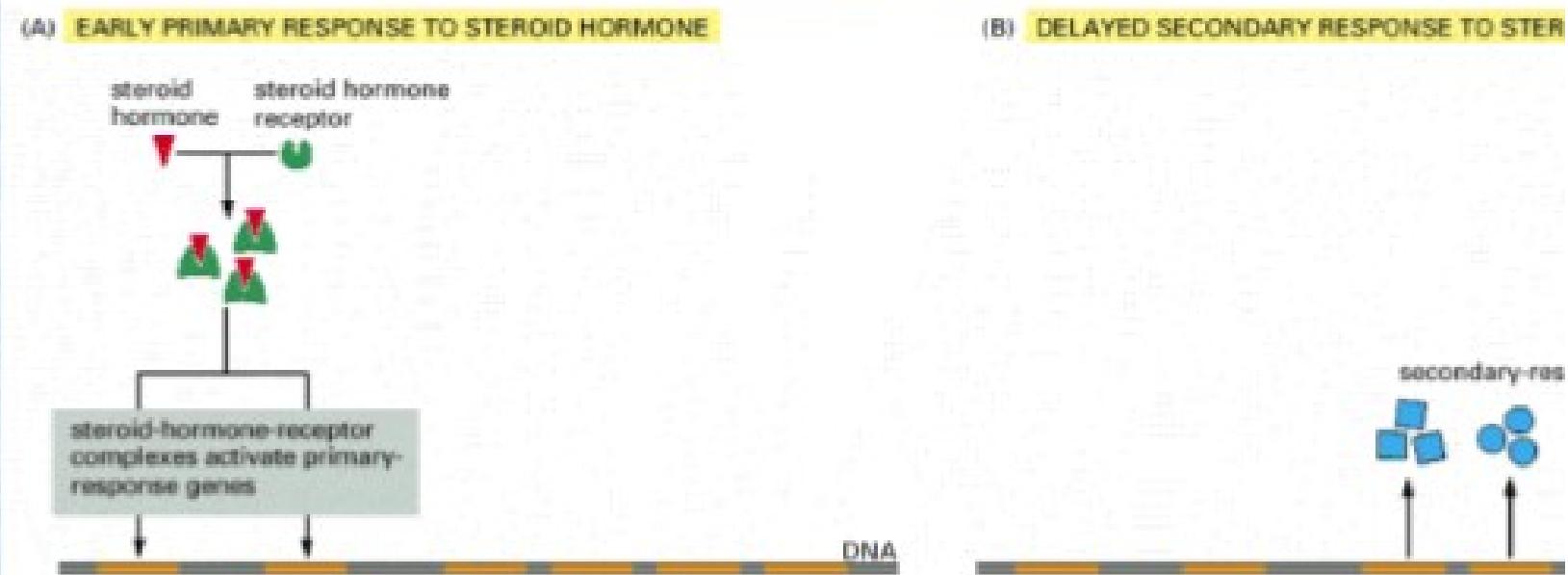
Npr. kortizol

vezivanje liganda za receptor u citoplazmi dovodi do odvajanja hsp od receptora, što je neophodno za transfer kompleksa u jedro. Aktivisani receptor prelazi u jedro i vezuje se visokim afinitetom za odgovarajući HRE. Ovako vezan za DNK, predstavlja vezujuće mesto za koaktivatorske proteine i dolazi do transkripcije



Utičući selektivno na transkripciju i dobijanje odgovarajućih iRNK, dolazi do sinteze ciljnih što utiče na metaboličke procese.

Takođe, hormoni deluju kao modulatori transkripcije gena, sa mogućnošću delovanja na bilo koji koraka u procesu sinteze proteina na osnovu odgovarajućeg gena.



Načini okončanja delovanja signalnih proteinova

Neki signali se okončavaju neposredno po okončanju prisustva hormona. Drugi se isključuju znatno sporije.

1. Na nivou samog glasnika (prisutan se kataboliše, nema signala za sekreciju)
2. "Isključivanje" unutar ćelije
3. Difrakcija u celijskoj membrani

SLJEDEĆE PREDAVANJE



- GRADIVO OVOG PREDAVANJA NE DOLAZI!!!