Univerzitet Singidunum

Nenad Dikić
Marija Anđelković

Fiziologija



Beograd, 2026.

UNIVERZITET SINGIDUNUM

Nenad Dikić
Marija Anđelković

FIZIOLOGIJA

Prvo izdanje

Beograd, 2026.

FIZIOLOGIJA

Autori:
Prof. dr Nenad Dikić
Prof. dr Marija Anđelković

Recenzenti:
Prof. dr Ivan Srejović
Prof. dr Vladmir Živković

Lektor:
Ivan Radosljević

Izdavač:
Univerzitet Singidunum
Danijelova 32
www.singidunum.ac.rs

Za izdavača:
Prof. dr Milovan Stanišić

Priprema za štampu:
Miloš Višnjić

Dizajn korica:
Aleksandar Mihajlović, msr

Godina izdanja:
2026.

Tiraž:
400

Štampa:
Caligraph, Beograd

ISBN: 978-86-7912-860-7

Izvor fotografije korica:
Cover designed by Magnific

Copyright:
© 2026. Univerzitet Singidunum
Izdavač zadržava sva prava.
Reprodukcija pojedinih delova ili celine ove publikacije nije dozvoljena.

Loli, Aniki i Stefanu

Sadržaj

Predgovor **XI**

1. POGLAVLJE
ĆELIJA

1. Ćelija **3**
1.1. Ćelija i homeostaza 3
1.2. Ćelijske organele i njihove funkcije 6
1.3. Međućelijska komunikacija 15
1.4. Transport kroz ćelijsku membranu 17
1.5. Akcioni potencijal i ekscitabilnost 25
Literatura 27

2. POGLAVLJE
FIZIOLOGIJA MIŠIĆA

2. Fiziologija mišića **31**
2.1. Vrste mišićnog tkiva i mišićna kontrakcija 31
2.2. Vrste mišićne kontrakcije 37
2.3. Mišićna snaga 40
2.4. Vrste mišićnih vlakana 42
Sažetak za pamćenje 47
Literatura 48

3. POGLAVLJE
HEMATOPOEZNI SISTEM

3. Hematopoezni sistem **53**
3.1. Koštana srž 53
3.2. Eritrociti 55
3.3. Leukociti 58

3.4. Imunitet 60
3.5. Trombociti 62
3.6. Krvna plazma i njene komponente 64
3.7. Hemostaza 67
3.8. Faktori koagulacije 68
3.9. Fibrinoliza 69
3.10. Antikoagulantni mehanizmi organizma 70
Sažetak za pamćenje 71
Literatura 72

4. POGLAVLJE
KARDIOVASKULARNI SISTEM

4. Kardiovaskularni sistem 77
4.1. Srce 77
4.2. Sprovodni sistem srca 80
4.3. Elektrokardiogram (EKG) 82
4.4. Srčani ciklus: Udarni volumen, minutni volumen, srčana frekvencija 83
Sažetak za pamćenje 89
Literatura 89

5. POGLAVLJE
CIRKULACIJA ILI KRVOTOK

5. Cirkulacija ili krvotok 93
5.1. Fiziologija krvotoka: Arterije, kapilari, vene 93
5.2. Brzina i pritisak protoka duž krvotoka 104
5.3. Krvni pritisak 109
5.4. Kontrola krvotoka 112
Sažetak za pamćenje 118
Literatura 118

6. POGLAVLJE
RESPIRATORNI SISTEM

6. Respiratorni sistem **123**
6.1. Uvod u respiratorni sistem 123
6.2. Transportna i respiratorna zona 124
6.3. Mehanika disanja 126
6.4. Plućni volumeni i spirometrija 128
6.5. Plućna difuzija i respiratorna membrana 131
6.6. Pritisak i protok u plućnoj cirkulaciji 131
6.7. Parcijalni pritisci i razmena gasova 133
6.8. Transport gasova krvlju i razmena na nivou tkiva 135
6.9. Regulacija disanja 138
6.10. Uloga disanja u regulaciji PH 140
Sažetak za pamćenje 145
Literatura 145

7. POGLAVLJE
DIGESTIVNI TRAKT

7. Digestivni trakt **149**
7.1. Anatomija i organizacija digestivnog sistema 150
7.2. Histološka građa zida digestivne cevi 150
7.3. Motilitet digestivnog trakta 151
7.4. Enterički nervni sistem 152
7.5. Sekretorna funkcija 153
7.6. Varenje i apsorpcija 155
7.7. Hormonska i nervna regulacija 161
7.8. Uloga jetre, pankreasa i regulacija glikemije 162
Sažetak za pamćenje 169
Literatura 170

8. POGLAVLJE
METABOLIZAM, ENERGETSKI UNOS I POTROŠNJA

8. Metabolizam, energetski unos i potrošnja **175**
8.1. Bazalni metabolizam 175
8.2. Energetski izvori 179
8.3. Energetski balans 181
8.4. Procena energetske potrošnje 182
8.5. Makronutrijenti 183
8.6. ATP i procesi stvaranja energije 190
8.7. Glikoliza 193
8.8. Oksidativna fosforilacija 194
8.9. Glukoneogeneza 195
8.10. Metabolizam masti 196
8.11. Metabolizam proteina 198
8.12. Energetski izvori u mirovanju i tokom aktivnosti 198
Sažetak za pamćenje 200
Literatura 201

9. POGLAVLJE
FIZIOLOGIJA BUBREGA

9. Fiziologija bubrega **205**
9.1. Građa nefrona i anatomska osnova funkcije bubrega 206
9.2. Glomerulska filtracija 209
9.3. Tubulska funkcija bubrega 212
9.4. Hormonska i nervna regulacija tubulske reapsorpcije i sekrecije 214
9.5. Regulacija krvnog pritiska putem bubrega 218
9.6. Stvaranje hormona i enzima 220
9.7. Glomerulsko–tubulska ravnoteža i klirens plazme 221
9.8. Regulacija osmolarnosti ekstracelularne tečnosti od strane bubrega 222
9.9. Regulacija acido–bazne ravnoteže od strane bubrega 224
Sažetak za pamćenje 227
Literatura 227

10. POGLAVLJE
ENDOKRINI SISTEM

10. Endokrini sistem **231**
10.1. Glavne endokrine žlezde i njihovi hormoni 233
10.2. Hormoni hipotalamusa 236
10.3. Hormoni prednjeg režnja hipofize (adenohipofize) 237
10.4. Hormoni zadnjeg režnja hipofize (neurohipofize) 240
10.5. Hormoni štitaste žlezde 242
10.6. Parathormon (PTH) 245
10.7. Nadbubrežne (adrenalne) žlezde 247
10.8. Endokrini pankreas 251
10.9. Polne žlezde – Testisi 253
10.10. Polne žlezde – Jajnici (Ovarijumi) 254
10.11. Placenta 257
10.12. Epifiza (Pinealna žlezda) 259
10.13. Regulacija sitosti i gladi 261
Sažetak za pamćenje 264
Literatura 267

11. POGLAVLJE
NERVNI SISTEM

11. Nervni sistem **271**
11.1. Uvod 271
11.2. Građa i funkcija neurona 272
11.3. Nervni impuls i sinapsa 273
11.4. Centralni nervni sistem 274
11.5. Periferni nervni sistem (PNS) 280
11.6. Autonomni nervni sistem (ANS) 283
11.7. Refleksni luk i senzorno-motorna integracija 285
11.8. Više nervne funkcije: moždana kora, učenje i spavanje 289
Sažetak za pamćenje 293
Literatura 294

12. POGLAVLJE
ČULA

12. Čula **299**
12.1. Fiziologija oka 299
12.2. Čulo sluha 307
12.3. Čulo mirisa 312
12.4. Čulo ukusa 314
Sažetak za pamćenje 317
Literatura 319

Predgovor

Ovaj udžbenik je nastao iz jednog jednostavnog, upornog pitanja koje smo godinama slušali od studenata: „Šta tačno treba da učimo?" Posle više krugova preispitivanja kroz nekoliko generacija studenata, dobili smo knjigu koja nudi baš ono što je potrebno: jasan minimum znanja iz fiziologije za studente farmacije – dovoljno da se razume osnova predmeta, polože kolokvijumi i ispit osmišljeni Bolonjskom deklaracijom, i, još važnije, da se bez teškoća nastavi sa patofiziologijom, farmakologijom i farmakoterapijom.

Namerno smo izbegli enciklopedijski pristup i složenost Gajtona, Ganonga i drugih. Umesto toga, svako poglavlje je kratko i funkcionalno: istaknute su ključne poruke, šeme i tabele vode kroz mehanizme, a pitanja za brzu proveru pomažu da se zadrži ono najvažnije. Slike nisu ukras nego vodič – svaka stoji uz koncept koji pomaže da se brže shvati i duže zapamti.

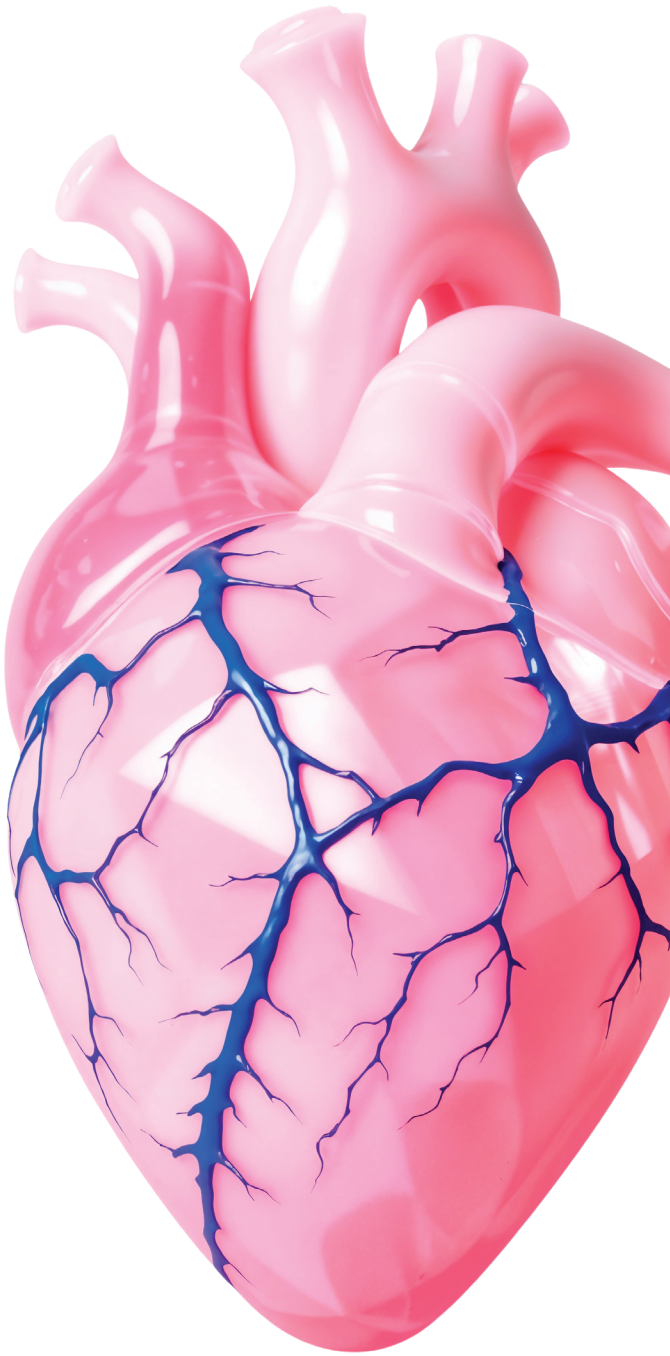
Druga strana medalje je upravo taj vizuelni sloj. Zahvaljujući licencama za originalne ilustracije preuzete sa *Shutterstock*-a, sav vizuelni materijal u udžbeniku je legalan, dosledan i pažljivo uklopljen u tekst. Svesni smo da nova, „vizuelno pismena" generacija brže uči preko slike nego preko dugačkog pasusa; zato su dijagrami i šeme osmišljeni tako da „otključaju" razumevanje u nekoliko sekundi i podupru pamćenje ključnih ideja.

Ovo je zato „Z-udžbenik" fiziologije – organizovan da se čita u malim celinama, sa jasnim ishodima učenja i označenim „obaveznim znanjem". Cilj nije da pročitate što manje, već da iz svake stranice izvučete maksimum razumevanja uz minimum vremena. Ovaj tekst je mapa, a ne lavirint. Ako posle tri meseca možete da objasnite suštinu homeostaze, prenosa signala, funkcije organa i osnovne kliničke implikacije – postigli smo cilj.

Autori

1. Poglavlje



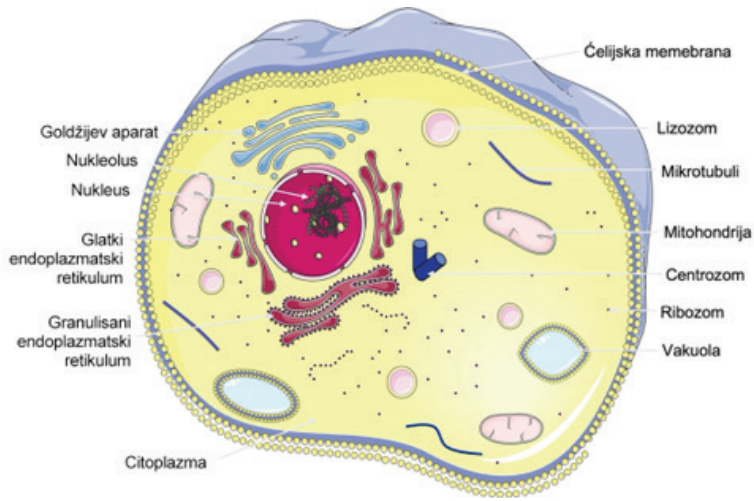


ĆELIJA

1. ĆELIJA

1.1. ĆELIJA I HOMEOSTAZA

Fiziologija se s pravom smatra osnovom medicine. Bez razumevanja fizioloških procesa nije moguće shvatiti kako funkcioniše organizam, kako nastaju bolesti, kako deluju lekovi, niti kako se ostvaruje terapijski efekat. Osnovne funkcije svih organa i tkiva u krajnjoj instanci zavise od pravilnog funkcionisanja ćelija. Sve bolesti počinju, odvijaju se i manifestuju se na ćelijskom nivou.

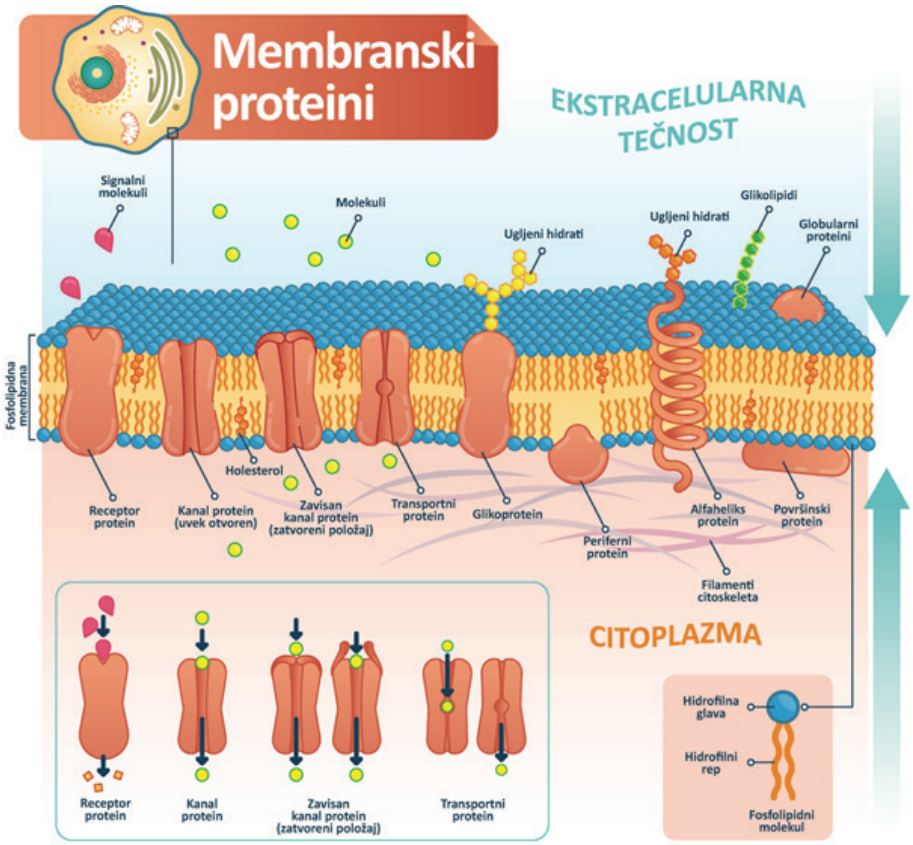


Slika 1.1. Ćelija – osnovna jedinica života, sa označenim organelama

STRUKTURA ĆELIJE

Ćelija, iako različita po obliku i funkciji u različitim tkivima, ima zajedničke strukturne elemente: ćelijsku membranu i različite organele – jedro, mitohondrije, endoplazmatski retikulum, Goldžijev aparat, lizozome, peroksizome, centrozome i citoskelet. Svaka organela ima specifičnu ulogu u ćelijskoj homeostazi, metabolizmu, rastu, podeli i smrti ćelije.

Ćelijska membrana je tanka, polupropustljiva barijera koja odvaja unutrašnjost ćelije od spoljašnje sredine. Izgrađena je pretežno od fosfolipida raspoređenih u dvosloj, sa uronjenim proteinima. Membranski proteini funkcionišu kao receptori, enzimi, kanali, nosači i adhezivni molekuli.

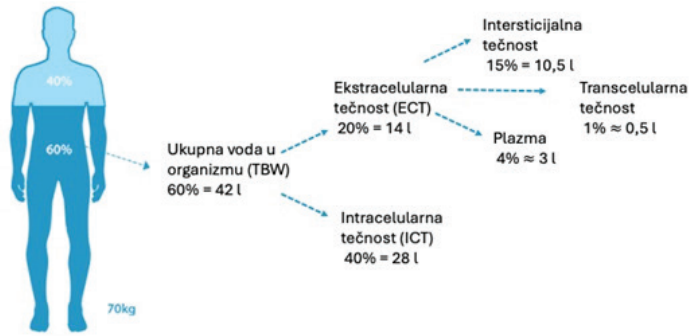


Slika 1.2. Mehanizmi transporta kroz ćelijsku membranu

HOMEOSTAZA

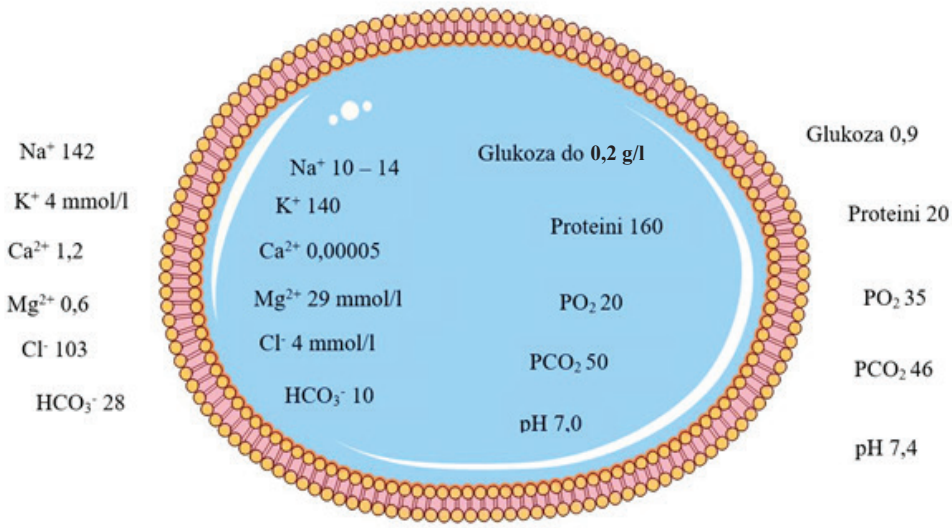
Homeostaza je sposobnost organizma da održava stabilne unutrašnje uslove, uprkos promenama u spoljašnjoj sredini. Klod Bernard je uveo pojam *milieu intérieur*, dok je Valter Kanon osmislio naziv „homeostaza". Unutrašnja sredina je u stalnom balansu zahvaljujući velikom broju regulatornih mehanizama.

Unutrašnje telesne tečnosti se dele na intracelularnu ili unutarćelijsku (ICT) i ekstracelularnu ili vanćelijsku (ECT). ICT čini oko dve trećine ukupne vode u organizmu, dok ECT čini jednu trećinu i obuhvata plazmu, intersticijum i transcelularne tečnosti (sinovijalna, cerebrospinalna, peritonealna perikardna, pleuralna, očna vodica i likvor).



Slika 1.3. Raspodela ukupne telesne vode i podela na ICT i ECT

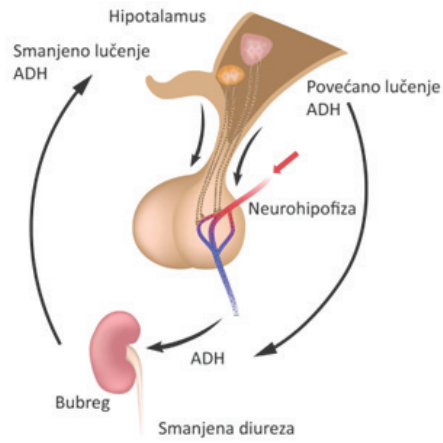
Ćelijska membrana omogućava selektivnu razmenu jona, vode, hranljivih materija i otpadnih produkata, čime direktno učestvuje u očuvanju homeostaze.



Slika 1.4. Uporedne koncentracije jona u intracelularnoj i ekstracelularnoj tečnosti

Klinički primer: Regulacija telesne tečnosti putem ADH

Povećana osmolalnost plazme (npr. usled dehidratacije) detektuje se putem osmoreceptora u hipotalamusu, što stimuliše lučenje ADH iz neurohipofize. ADH deluje na distalni tubul i sabirne kanale u bubrezima, povećavajući reapsorpciju vode, smanjujući diurezu i razblažujući plazmu. Smanjenje osmolalnosti zaustavlja lučenje ADH – tipičan primer negativne povratne sprege.



Slika 1.5. Mehanizam negativne povratne sprege kod lučenja ADH

1.2. ĆELIJSKE ORGANELE I NJIHOVE FUNKCIJE

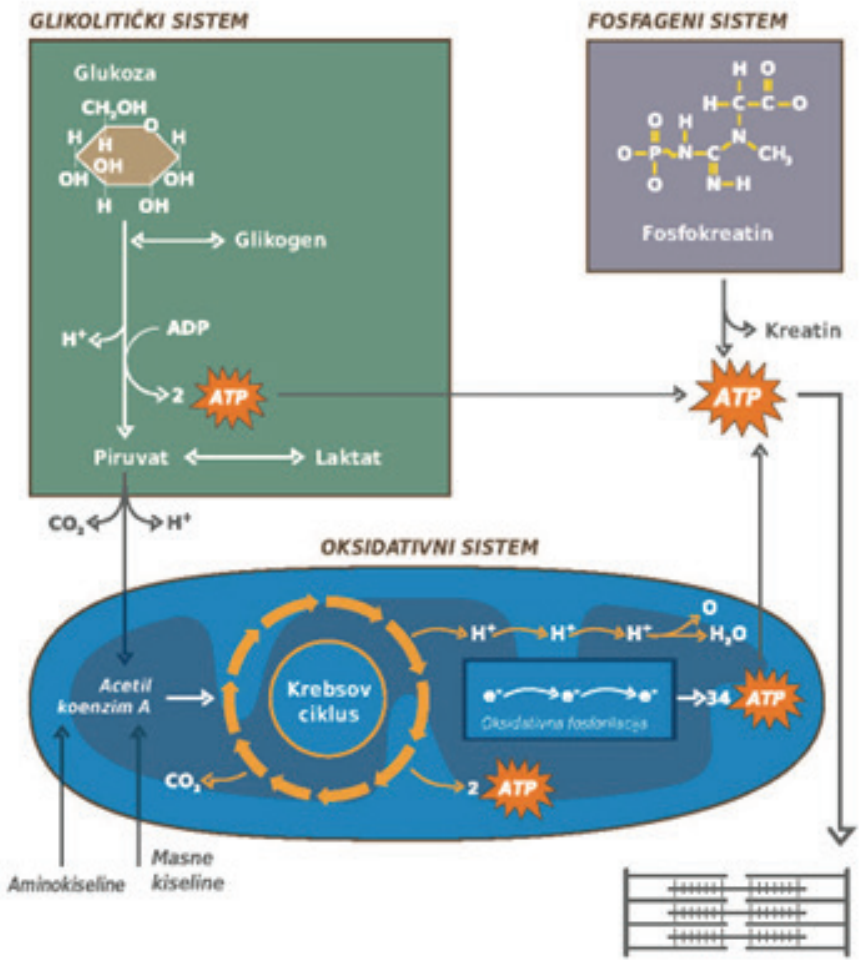
1. MITOHONDRIJE: glavni izvori ćelijske energije (ATP) putem oksidativne fosforilacije. Imaju sopstvenu DNK. Ćelija može da ima na hiljade mitohondrija koje imaju spoljašnju membranu, ali i unutrašnju membranu koja se uvija i formira nabore ili kriste na kojima se nalaze kompleksi enzima koji su uključeni u **oksidativnu fosforilaciju** tokom koje se stvara **adenozin trifosfat (ATP)**.

Najvažniji proces koji se odvija u mitohondrijama, oksidativana fosforilacija, počiva na interakcijama između produkata mitohondrijalnog i jedarnog genoma koji kodiraju **enzimske komplekse**:

- Kompleks I, **redukovani nikotinamid adenin dinukleotid (NADH) dehidrogenaza**
- Kompleks II, **sukcinat dehidrogenaza i ubikvinon oksidoreduktaza**

- Kompleks III, **ubikvinoncitohrom c oksidoreduktaza**
- Kompleks IV, **citohrom c oksidaza**
- Kompleks V, **ATP sintaza**

Pet kompleksa (I–V) prenose elektrone i pumpaju protone u međumembranski prostor, stvarajući elektrohemijski gradijent. Kompleks V, ATP sintaza, koristi ovu energiju protoka protona da katalizuje sintezu ATP-a. Dakle, dok kompleksi I–IV grade energetsku „branu", kompleks V je „turbina" koja oslobađa tu energiju u obliku ATP-a. Proton je **vodonik „bez elektrona"** – samo pozitivan naboj. Mitohondrija protonima „napuni bateriju" (međumembranski prostor), a ATP sintaza je „motor" koji tu energiju troši da napravi ATP.



Slika 1.6. Mitohondrija i mesta oksidativne fosforilacije

2. ENDOPLAZMATSKI RETIKULUM: granulisani – sinteza proteina; glatki – sinteza lipida i detoksikacija. Endoplazmatski retikulum je kompleksan sistem tubula u citoplazmi ćelije. Unutrašnja površina membrane endoplazmatskog retikuluma je nastavak jedarne membrane. Na **granulisanom endoplazmatskom retikulumu**, sa citoplazmatske strane membrane nalaze se ribozomi, a u **glatkom endoplazmatskom retikulumu** (negranulisanom) nema ribozoma. U citoplazmi se mogu naći i slobodni ribozomi.



Slika 1.7. Granulisani i glatki endoplazmatski retikulum

Na granulisanom endoplazmatskom retikulumu se sintetišu proteini koje ćelije uglavnom sekretuju, dobro je razvijen u ćelijama koje stvaraju i izlučuju veliku količinu proteina (β-ćelije pankreasa). Slobodni ribozomi uglavnom sintetišu proteine važne za funkciju ćelije.

Glatki endoplazmatski retikulum je mesto **sinteze steroida** i mesto detoksikacije u drugim ćelijama. Modifikovani endoplazmatski retikulum ima važnu ulogu u skeletnim mišićima i srčanom mišiću i zove **sarkoplazmatski retikulum**. Sarkoplazmatski retikulum **zadržava jone Ca2+** i omogućava njihovo oslobađanje u citosol gde imaju ulogu signalnih molekula.

Klinički primer: Statini i CoQ10 (ubihinon)

Statini – lekovi za snižavanje holesterola – blokiraju HMG-CoA reduktaze (u enodplazmatskom retikulumu) ali tako snižvaju i CoQ10 (na unutrašnjoj strani mitohondrija) koji je važan jer prenosi elektrone između kompleksa I/II i III u ETC i kad ga nema dovoljno, to izaziva sporiji protok e^- i manje ATP. Kod osetljivih pacijenata dolazi do bolova u mišićima i miopatije (CK može biti ↑ ili normalan). CoQ10 suplement nekima ublaži simptome, ali su dokazi neujednačeni.

3. GOLDŽIJEV APARAT: obrada i pakovanje proteina. U svim eukariotskim ćelijama postoji jedan ili više Goldžijevih aparata, obično u blizini jedra, koji predstavlja **cisterne**, koje su složene **kao tanjiri**. U Goldžijevom aparatu se nalazi više od **200 enzima** koji dodaju, uklanjaju ili modifikuju proteine koji su sintetisani u granulisanom endoplazmatskom retikulumu (dodavanje ugljenih hidrata, uklanjanje delova aminokiselinskih sekvenci…).

Goldžijev aparat je polarizovana struktura sa cis i trans stranom. Vezikule na endoplazmatskom retikulumu koje sadrže novosintetisane proteine spajaju se **sa cisternom na cis strani Goldžijevog aparata**. Proteini se zatim prenose drugim vezikulama do srednjih cisterni i konačno do cisterne na trans strani, sa koje se **vezikule odvajaju u citoplazmu**.

Sa trans strane aparata, vezikule se prebacuju do **lizozoma ili vanćelijskog prostora egzocitozom**. Suprotno tome, vezikule se mogu pokupiti sa ćelijske membrane **endocitozom**.

Promet vezikula u Goldžijevom aparatu regulisan je kombinacijom opštih i specijalnih mehanizama koji određuju gde će vezikula otići unutar ćelije. Jedan od glavnih načina regulacije uključuje seriju regulatornih proteina (mali G-proteini) kontrolisanih vezivanjem GTP-a ili GDP-a.

4. LIZOZOMI: razgradnja intracelularnog otpada i fagocitovanih čestica. Lizozomi predstavljaju neku vrstu odbrane ćelije jer mogu da razlože materijal unet iz spoljašnje sredine, bilo da se radi o mikroorganizmima, na primer bakterijama ili raspadnutim delovima ćelije. Naravno, da bi to mogli da rade, imaju **40 hidrolitičkih enzima** koji funkcioniši u kiseloj sredini koja se održava zahvaljujući protonskoj pumpi sličnoj onoj u želucu. Ceo proces kontroliše **H+ ATPaza** koja transportuje proton ili jon vodonika iz citosola **suprotno gradijentu** i na taj način **održava kiselu sredinu** oko pH 5 u kojoj enzimi mogu da reaguju. Kisela sredina predstavlja neku vrstu zaštite, jer ukoliko bi se lizozom raspao enzimi u citosolu ne bi mogli da deluju i nanesu štetu.

5. PEROKSIZOMI: razgradnja masnih kiselina i detoksikacija. Peroksizomi su male organele, ograničene su membranom i sadrže enzime koji mogu da deluju **oksidativno ili katalitički**, odnosno da **stvaraju ili razgrađuju H_2O_2**. Membrana peroksizoma sadrži veliki broj specifičnih proteina koji transportuju supstance u i iz matriksa peroksizoma koji sadrži više od **40 enzima**. Oni funkcionišu zajedno sa enzimima van peroksizoma u katalizovanju raznih anaboličkih i kataboličkih reakcija (na primer, **razgradnja lipida**). Peroksizomi nastaju formiranjem na endoplazmatskom retikulumu ili deobom, a proces kontrolišu **peroksizom-proliferator-aktivirajući receptori (PPAR)**.

Klinički primer: PPAR (peroksozomi)

Hipertrigliceridemije (hiperlipidemije kod kojih dominira porast triglicerida) se leče derivatima fibrične kiseline (fenofibrat, gemfibrozil, klofibrat). Ovi lekovi aktiviraju nuklearni receptor koji se naziva peroksizom proliferator – aktivirani receptor (PPAR), i koji povećava transkripciju gena za **lipoproteinsku lipazu**, a **smanjuje transkripciju gena za apolipoprotein C III** (koji inače inhibira lipoproteinsku lipazu). Time se povećava aktivnost lipoproteinske lipaze i pospešuje otklanjanje triglicerida iz cirkulacije.



Slika 1.8. Delovanje PPAR

Citoskelet i ćelijska deoba

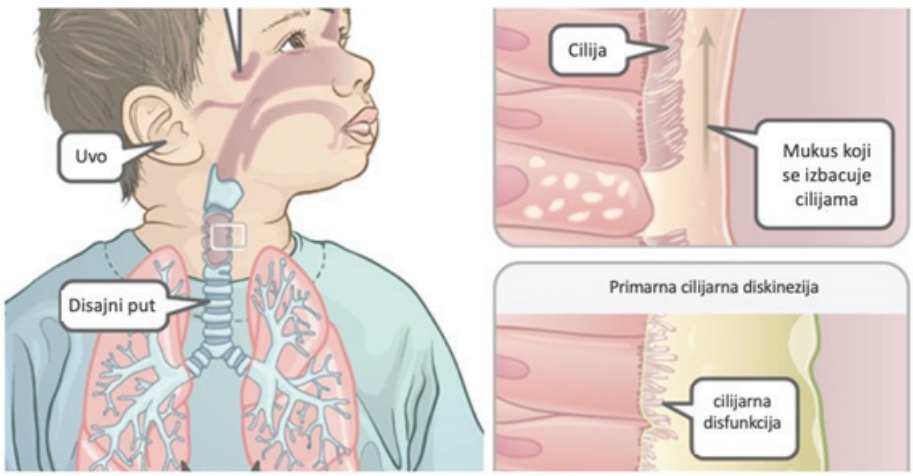
Citoskelet se sastoji od mikrotubula, mikrofilamenata i intermedijarnih filamenata. Važne su i cilije. Zajedno omogućavaju ćeliji da održi oblik, pokretljivost i organizaciju organela.

Cilije

Cilije su specijalizovani ćelijski produžeci koje jednoćelijski organizmi koriste za **kretanje u tečnosti**, a višećelijski organizmi za **pokretanje mukusa** i drugih čestica preko površine epitela. Pored toga, praktično sve ćelije u ljudskom organizmu imaju primarnu ciliju koja prominira sa površine ćelije. Primarna cilija služi kao **senzorna organela** koja prima i mehaničke i hemijske signale od drugih ćelija i iz okoline. Cilije su funkcionalno slične **flagelama spermatozoida**. Unutar cilije nalazi se **aksonema**, jedinstvena struktura koja sadrži devet spoljašnjih mikrotubulskih dubleta i dva unutrašnja mikrotubula. Koordinisane interakcije unutar aksoneme predstavljaju osnovu za pokretanje cilije i spermatozoida. U osnovici aksoneme, neposredno sa unutrašnje strane nalazi se bazalno telo. Ono ima devet kružno postavljenih mikrotubulskih tripleta, slično kao i centriole. Veći broj bolesti i poremećaja nastaje zbog disfunkcije cilija.

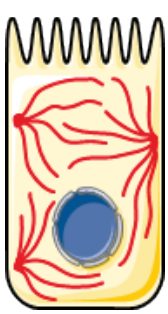
Klinički primer: Cilijarna bolest

Primarna cilijarna diskinezija se odnosi na nasledne poremećaje u kojima je oštećena cilijarna struktura i/ili funkcija. Poremećaji koji nastaju kao rezultat cilijarne disfunkcije u disajnim putevima odavno su poznati. Poremećena cilijarna funkcija u disajnim putevima može da izazove usporenu eliminaciju sluzi i posledičnu opstrukciju i infekciju disajnih puteva.



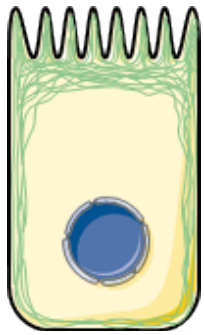
Slika 1.9. Cilijarna bolest

Kao i sve strukture, ćelija ima skelet koji se zove **citoskelet**. Pored toga što omogućava održavanje strukture on utiče na promenu oblika i kretanje. Sastavljen je od mikrotubula, intermedijarnih filamenata i mikrofilamenata zajedno sa proteinima koji ih učvršćuju i drže zajedno.



Slika 1.10. Intermedijarni filamenti

Intermedijarni filamenti su sastavljeni od različitih subjedinica. Neki od tih filamenata povezuju membranu jedra sa ćelijskom membranom. Oni formiraju **fleksibilnu konstrukciju ćelije** i pomažu ćeliji da se odupre **spoljašnjem pritisku**. Kada ne postoje intermedijarni filamenti ćelija se lakše razori. Proteini koji izgrađuju ove filamente su specifični za određeni tip ćelija i zato se često koriste kao ćelijski markeri. Na primer, **vimentin** je glavni intermedijarni filament **fibroblasta**, dok se **citokeratin** nalazi u **epitelnim** ćelijama i koriste se kao tumorski marker u kliničkoj praksi.



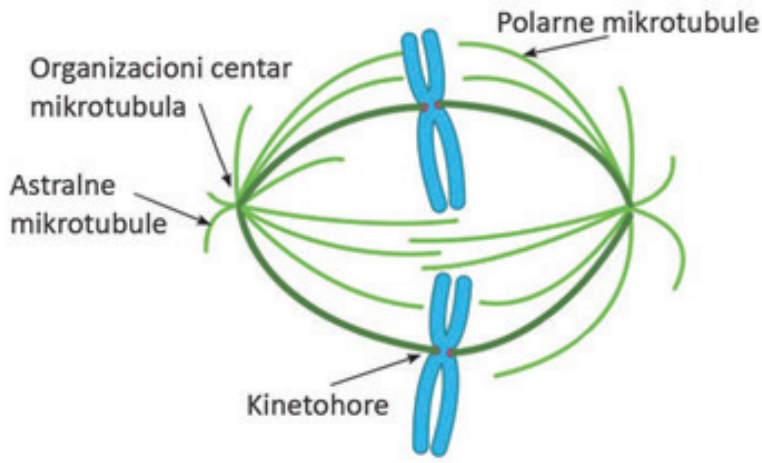
Slika 1.11. Mikrofilamenti

Mikrofilamenti su duge niti sastavljene od aktina. Iako se **aktin najčešće povezuje sa mišićnom kontrakcijom, on se nalazi u svim tipovima ćelija**. Aktin je najrasprostranjeniji protein u ćelijama sisara i ponekad čini i do 15% ukupnih proteina u ćeliji. Filamentozni (F) aktin je intaktan mikrofilament, a globularni (G) aktin je nepolimerizovana aktinska subjedinica. Vlakna F-aktina se **kače za razne delove citoskeleta i mogu direktno ili indirektno da se vezuju za membranske vezujuće proteine.** Prostiru se **do vrhova mikroresica epitelnih ćelija intestinalne mukoze**.



Slika 1.12. Mikrotubuli

Mikrotubili su odgovorni za stvaranje putanje duž koje se pokreću **vezikule iz jednog u drugi deo ćelije**, ali pre svega formiraju **deobna vretena** koja pokreću hromozome u mitozi. Mikrotubuli su duge, šuplje strukture sastavljene od dve globularne proteinske subjedinice: **α- i β-tubulina**. Treća subjedinica, **γ-tubulin** učestvuje u formiranju **centrozoma**.



Slika 1.13. Mikrotubuli formiraju deobna vretena koja pokreću hromozome u mitozi

Klinički primer: Kolhicin i vinblastin

Postoji više lekova koji mogu da poremete ćelijsku funkciju interakcijom sa mikrotubulima. **Kolhicin i vinblastin** sprečavaju formiranje mikrotubula. Antikancerogeni lek **paklitaksel** vezuje se za mikrotubule i čini ih toliko stabilnim da ne mogu da se pomeraju, odnosno mitotska vretena ne mogu da se formiraju, usled čega ćelija umire.

Centrozomi

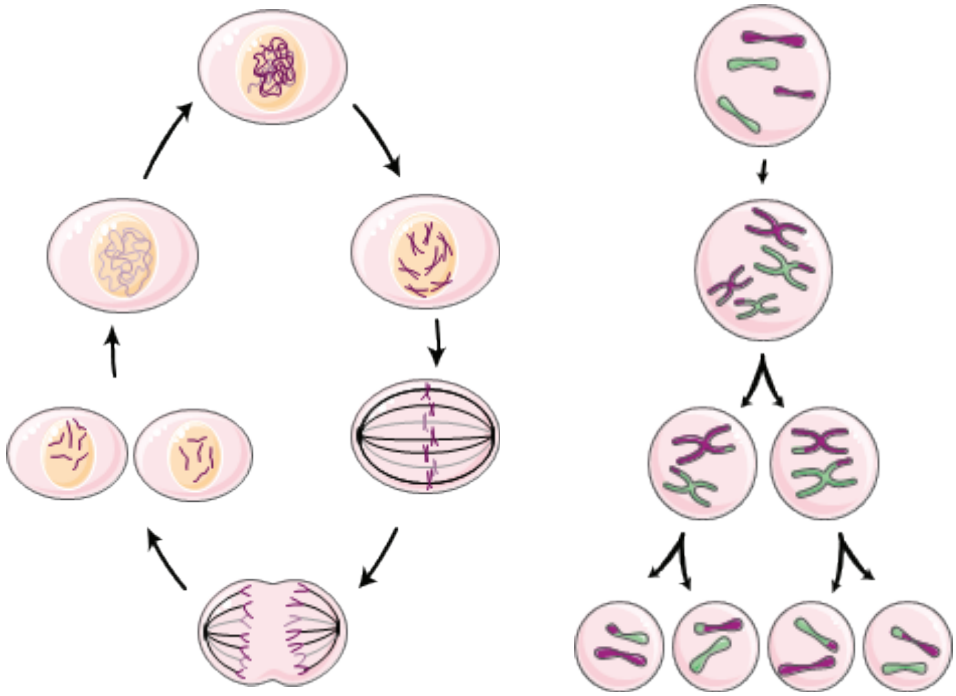
Centrozomi se odvajaju prema polovima mitotskog vretena, odakle kontrolišu korake u ćelijskoj deobi. Nalaze se blizu jedra, u citoplazmi i sastoje se od **dve centriole**. Centriole su kratki cilindri organizovani tako da se nalaze pod **pravim uglom** jedan u odnosu na drugi. Mikrotubuli, u grupama od po tri, prostiru se longitudinalno u zidu svake centriole. **Devet takvih tripleta** raspoređeno je celim obimom.



Slika 1.14. Centrozomi se odvajaju prema polovima mitotskog vretena, odakle kontrolišu korake u ćelijskoj deobi. Nalaze se blizu jedra, u citoplazmi i sastoje se od dve centriole

Ćelijska deoba može biti mitoza (somatske ćelije) ili mejoza (polne ćelije ili gamete). **Mitoza** predstavlja deo ćelijskog ciklusa u kome se vrši deoba somatskih ćelija. Proces se odvija u trenutku nastajanja nove jedinke, a kasnije samo u određenim tkivima koja se obnavljaju, odnosno tkivima koja se dele. Ćelije prelaze u fazu ćelijske deobe kada dolazi do deobe jedra (**kariokineza**) i citoplazme sa svim organelama (**citokineza**). Prilikom mitoze od roditeljske ćelije sa 46 hromozoma nastaju dve iste ćerke ćelije koje su identične roditeljskoj.

Mejoza je deobni proces osoben za polne ćelije. Ona se drugačije zove **redukciona deoba** jer za razliku od mitoze kod nje dolazi do **redukcije hromozomskog materijala,** sa 46 (diploidnog broja) na **23** (haploidni broj) hromozoma u svakoj od polnih ćelija, odnosno jajnih ćelija i spermatozoida. Smanjenje broja hromozoma na polovinu je jako važno jer tokom oplođenja omogućava **spajanje spermatozoida i jajne ćelije** koji imaju po 23 hromozoma i stvaranje **zigota** koji ima 46 hromozoma (ponovo dobijamo diploidan broj). Važno je da postoji pravi broj hromozoma u ćeliji, jer ako ćelija ima dodatne hromozome ili joj nedostaje hromozom, to može imati veoma značajan uticaj na njeno funkcionisanje, što izaziva razvoj različitih stanja i bolesti. Svrha mejoze je održavanje istog broja hromozoma kroz generacije, kao i obezbeđivanje genetske raznovrsnosti jedinke.



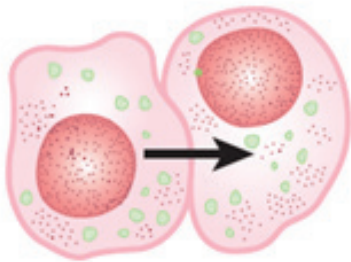
Slika 1.15. Ćelijski ciklus i faze mitoze i mejoze

1.3. MEĐUĆELIJSKA KOMUNIKACIJA

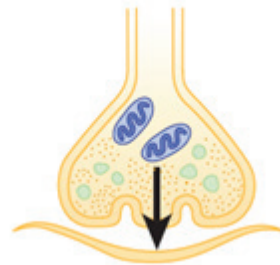
Ćelije komuniciraju preko:

- direktnih spojeva (*gap junctions*);
- bervnih sinapsi;
- endokrinih i parakrinih mehanizama;
- autokrinih i jukstakrinih signala.

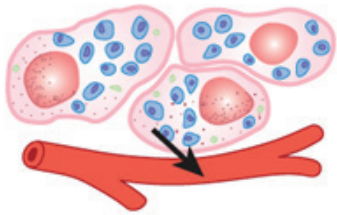
Signal se prenosi vezivanjem liganda za receptor, aktivacijom sekundarnih glasnika (cAMP, Ca2+, DAG, IP3) i promene u ekspresiji gena ili funkciji ćelije.



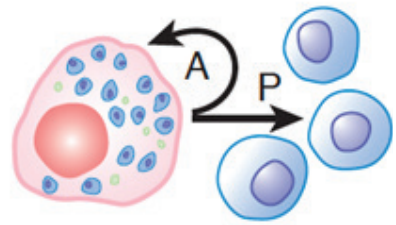
Slika 1.16. Porozne veze



Slika 1.17. Sinapsa



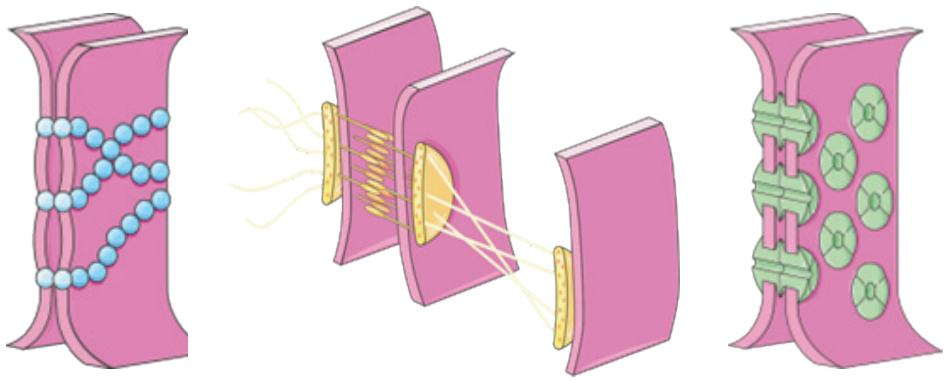
Slika 1.18. Endokrina komunikacija



Slika 1.19. Parakrina i autokrina komunikacija

MEĐUĆELIJSKE VEZE

Međućelijski spojevi spajaju ćelije i omogućavaju mehaničku stabilnost, ali i transfer jona i molekula. **Čvrste veze** (***tight junctions***) zatvaraju prostor između ćelija i ograničavaju prolaz supstanci paracelularnim putem. Najčešći oblik čvrstih veza u epitelu je ***zonula occludens***, prstenasta veza koja obuhvata apikalni deo ćelije.



Slika 1.20. Čvrsta veza (*tight junction*), ili *zonula occludens*. 2. **Dezmozomi** i zonula adherens vezuju ćeliju za ćeliju. 3. **Porozne veze** (*gap junction*).

Pored njih i **dezmozomi i *zonula adherens*** vezuju ćeliju za ćeliju, dok **hemidezmozomi i fokalne adhezije** pričvršćuju ćelije za bazalnu laminu.

Konačno, **porozne veze (*gap junction*)** formiraju citoplazmatske tunele za difuziju malih molekula (< 1000 Da) između dve susedne ćelije.

Čvrste veze se nalaze na apikalnim ivicama ćelija epitela, pre svega u gastrointestinalnoj mukozi, zidu renalnih tubula i horioidnom pleksusu, ali i u endotelu krvnih sudova. Posebno su značajne u pojedinim organima, kao što su mozak (krvno-moždana barijera) i testis (krvno-testikularna barijera), gde formiraju zaštitne barijere koje kontrolišu prolazak supstanci. Formiraju se prianjanjem dve susedne ćelije tako čvrsto da **prostor između njih ne postoji**. One dozvoljavaju prolaz nekih jona i rastvorenih čestica između spojenih ćelija (paracelularni putevi), a stepen tog „curenja" varira delom i u zavisnosti od proteina koji grade čvrstu vezu.

Klinički primer: Nesteroidni antireumatici (NSAID) i čvrste veze u GIT mukozi

Inhibicija COX-1/2 dovodi do smanjenja prostaglandina i direktno remeti proteine čvrstih veza (*claudin, occludin*, ZO-1) na apikalnoj ivici GIT epitela. Posledice su povećana paracelularna permeabilnost (*leaky gut* barijera) i prolaz H^+ / žučnih soli / bakterija i moguć gubitak krvi, anemija, enteropatija itd. Zbog toga treba koristiti najnižu efektivnu dozu, razmotriti gastroprotekciju kod rizičnih osoba i izbegavati kombinacije (NSAID + glukokortikoid).

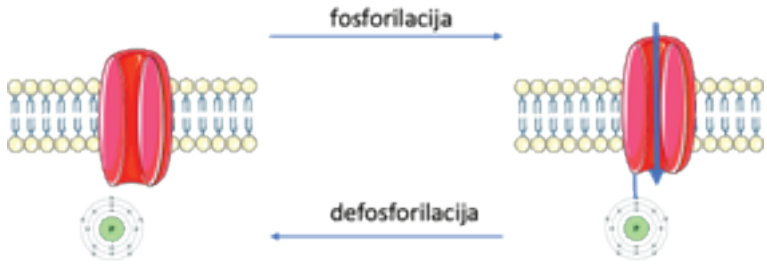
1.4. TRANSPORT KROZ ĆELIJSKU MEMBRANU

Ćelijska membrana je selektivno propustljiva. Osnovni mehanizmi transporta uključuju:

1. JEDNOSTAVNU ILI PROSTU DIFUZIJU – prolaz malih, nepolarnih molekula (O_2, CO_2). Prosta difuzija zavisi od prirode čestice. Liposolubilne (nepolarne) čestice prolaze direktno kroz lipidni dvosloj i što su rastvorljivije u lipidima brže difunduju. Hidrosolubilne/naelektrisane čestice ne prolaze lipidni dvosloj, već se kreću kroz proteinske kanale. Kretanje je i dalje pasivno (niz elektrohemijski gradijent, bez ATP-a). Kanali su selektivni: npr. Na^+ kanali za natrijum, K^+ kanali za kalijum, akvaporini samo za vodu.

2. OLAKŠANU DIFUZIJU – prolaz polarnih molekula pomoću nosača (npr. glukoza)

Neki transportni proteini su jednostavni jonski kanali, pri čemu mnogi od njih imaju posebne karakteristike koje ih čine selektivnim za određenu supstancu, kao što je **Ca2**$^+$, ili u slučaju akvaporina, voda. Proteinski kanali se mogu otvarati ili zatvarati u zavisnosti od promena membranskog potencijala (**voltaž zavisni kanali**), dok se drugi otvaraju ili zatvaraju u zavisnosti od vezivanja liganda (**ligand zavisni kanali**). Ligand je najčešće eksterni (npr. neurotransmiter ili hormon), a može biti i interni (intracelularni Ca2+, cAMP ili G-proteina), koji može direktno da se veže za kanal i izazove njegovu aktivaciju. Neki kanali mogu da se otvore usled mehaničkog istezanja. Oni su **mehanosenzitivni kanali**.



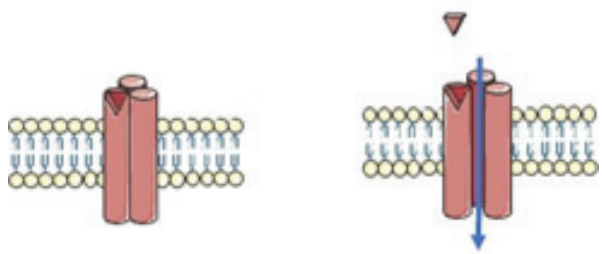
1.



2.



3.



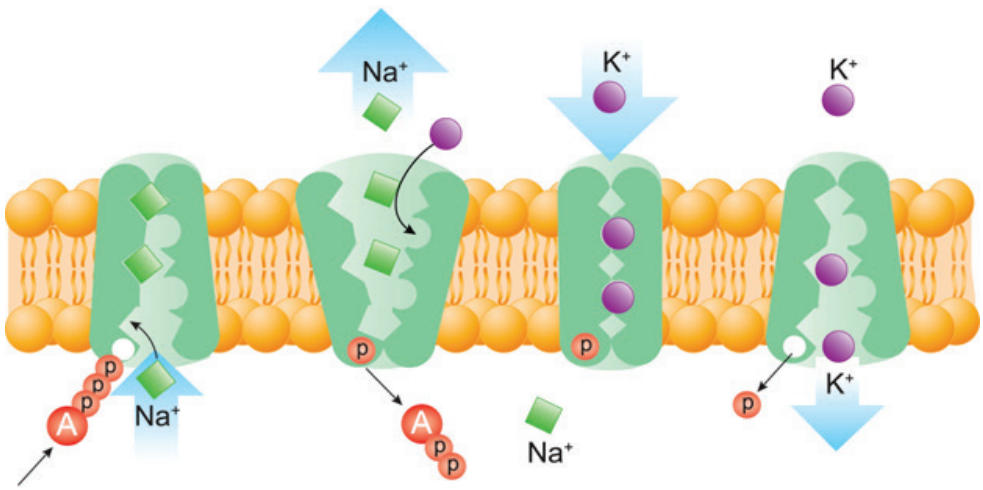
4.

Slika 1.21. Regulacija otvaranja i zatvaranja jonskih kanala 1. fosforilacijom, 2. istezanjem, 3. voltaž zavisna regulacija, 4. Ligand zavisna regulacija

AKTIVNI TRANSPORT – Na osnovu načina potrošnje energije, postoje dva tipa aktivnog transporta: 1) primarno aktivni transport; i 2) sekundarno aktivni transport.

3. PRIMARNO AKTIVNI TRANSPORT – koristi ATP za prenos jona protiv koncentracionog gradijenta (Na+/K+ pumpa)

Kao što je već pomenuto Na, K ATP -aza katalizuje hidrolizu ATP-a u adenozin difosfat (ADP) i koristi oslobođenu energiju za transport **tri Na+ iz ćelije i dva K+ u ćeliju,** za svaki molekul hidrolizovanog ATP-a. Označava se i kao elektrogena pumpa zato što za tri pozitivna jona koja izbaci iz ćelije, u ćeliju ubaci samo dva pozitivna jona (odnos vezane razmene – *coupling ratio* je 3:2). Nalazi se u svim tkivima. Aktivnost Na, K ATP-aze može da se inhibiše **glikozidima digitalisa**, koji se koriste u terapiji srčane insuficijencije.



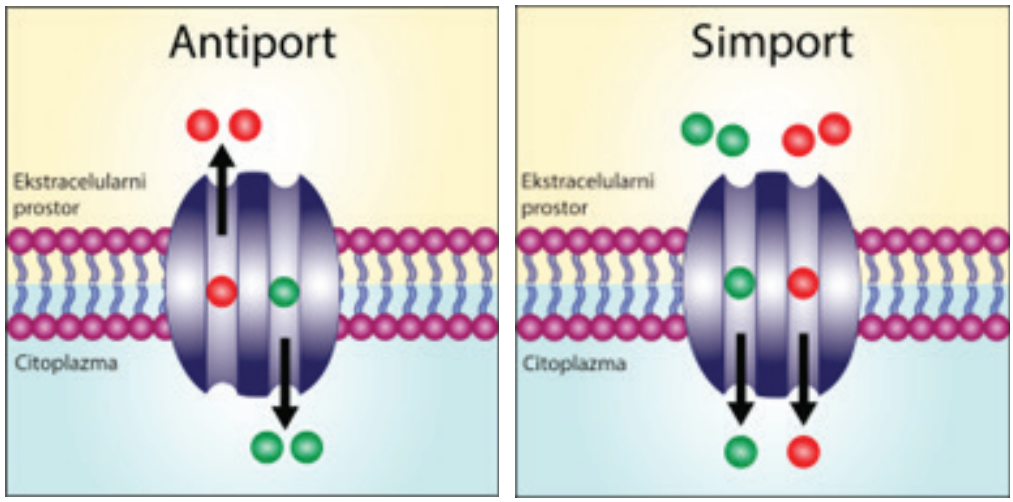
Slika 1.22. Na - K pumpa

4. SEKUNDARNO AKTIVNI TRANSPORT – koristi energiju uspostavljenu aktivnim transportom

Sekundarno aktivni transport se odvija **na račun energije koja je stvorena prethodno uspostavljenim gradijentom** za neki jon tokom primarnog transporta. Tako na primer Na K-pumpom se uspostavi koncentracioni gradijent za Na+, a potom se u sekundarnim aktivnim transportom zajedno sa Na+ transportuje još neki jon ili molekul nasuprot njegovom koncentracionom gradijentu. Energija za sekundarni aktivni transport se troši indirektno jer predstavlja energiju koja je potrošena tokom primarno aktivnog transporta.

Neki transportni proteini se nazivaju **uniport** jer transportuju samo jednu supstancu. Drugi transportni proteini se definišu kao **kotransport ili simport**, jer se za njih vezuje više supstanci koje se zajedno transportuju kroz ćelijsku membranu.

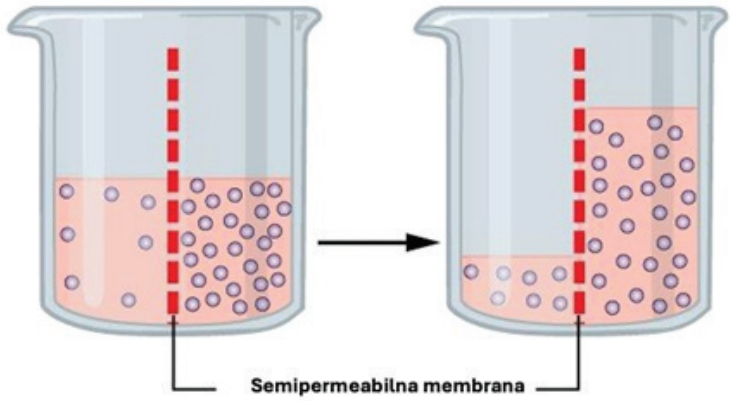
Suprotan primer je **kotransport ili antiport** kada neki transportni proteini omogućavaju razmenu jedne supstance za drugu prilikom njihovog transporta kroz ćelijsku membranu. Jedan od primera je razmena jona Na+ i Ca2+, koji zahvaljujući Ca2+ ATP-azi održavaju koncentraciju Ca2+ u mišićnoj ćeliji.



Slika 1.23. Sekundarno aktivni transport, antiport (primer razmena jona Na+ i Ca2+, koji zahvaljujući Ca2+ ATP-azi održavaju koncentraciju Ca2+ u mišićnoj ćeliji) i simport (kotransport Na+ i glukoze iz intestinalnog lumena u ćelije crevne mukoze).

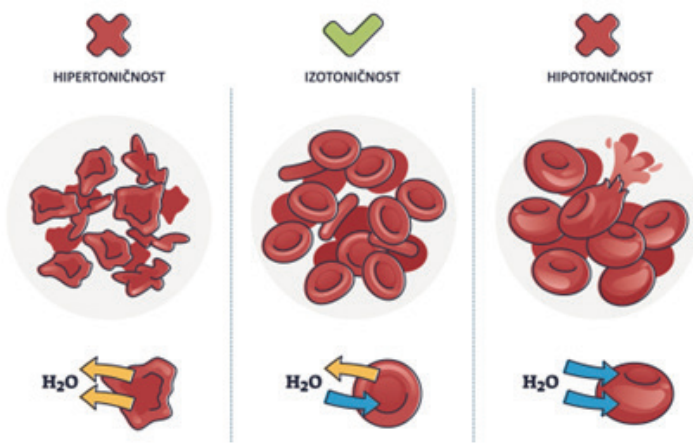
5. OSMOZA – Osmoza je neto difuzija vode kroz selektivno propustljivu (polupropusnu) membranu iz sredine niže osmolalnosti u sredinu više osmolalnosti, vođena razlikom osmotskog pritiska, bez utroška energije (obično preko akvaporina).

Jednostavan primer je rastvor soli ili natrijum-hlorida u vodi razdvojenih semipermemabilnom membranom koja je propustljiva samo za vodu. Molekuli vode će se kretati ka delu gde je rastvoru natrijum-hlorida u većoj koncentraciji soli. Ovo predstavlja osmozu odnosno kretanje vode (odnosno rastvarača) kroz polupropusnu membranu u deo sa većom koncentracijom rastvorene supstance sa ciljem da izjednači koncentraciju rastvorene supstance sa obe strane membrane.



Slika 1.24. Proces osmoze

Kod razmatranja osmoze važan je pojam **toničnost** kojim se pokazuje kakva je osmolalnost rastvora u odnosu na osmolalnost plazme. Ukoliko se ćelije (eritrociti) stave u **izotonični** rastvor (fiziološki rastvor), njihova se zapremina neće promeniti – ista količina tečnosti ulazi i izlazi iz ćelije. A ako se ćelije stave u **hipotonični** rastvor, njihova zapremina se povećava (bubre) jer voda zbog osmoze više ulazi u ćelije. Suprotno tome, ukoliko se ćelije stave u **hipertonični** rastvor, njihova zapremina se smanjuje (smežuraju se) jer usled osmoze voda izlazi iz ćelija. Ovo je važno i u svakodnevnom životu jer se zapremina ćelija menja u zavisnosti od osmolalnosti unete tečnosti, pa danas postoje izotonična pića, pogotovo u sportu.

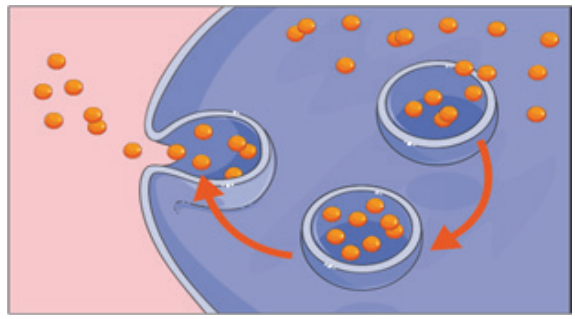


Slika 1.25 . Osmolalnosti rastvora u odnosu na osmolalnost plazme

6. VEZIKULARNI TRANSPORT – endocitoza i egzocitoza

Egzocitoza

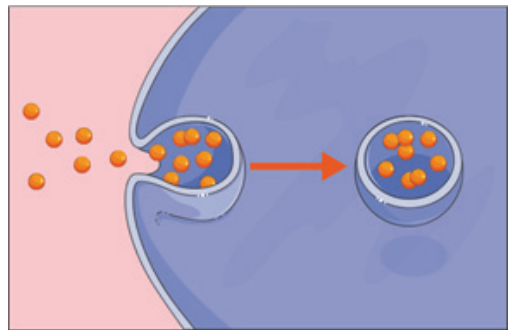
Materijal se izbacuje iz ćelije **vezikulama** koje se vezuju za ćelijsku membranu, kako je to već opisano u Goldžijevom aparatu. Mesto vezivanja puca, oslobađajući sadržaj vezikule van ćelije, a ćelijska membrana ostaje intaktna. Taj proces egzocitoze zavisi od Ca2+. Egzocitoza se odvija na dva načina. U nekonstitutivnom putu proteini iz Goldžijevog aparata ulaze u sekretorne granule u kojima se prohormoni pretvaraju u zrele forme hormona, pre egzocitoze. Drugi, konstitutivni put, uključuje brzi transport proteina u vezikulama do ćelijske membrane sa malo ili nimalo promena i zadržavanja.



Slika 1.26. Egzocitoza

Endocitoza

Endocitoza je suprotan proces u odnosu na egzocitozu i ona zavisi od veličine čestica koje se unose i od regulatornih mehanizama. U endocitozu spadaju: fagocitoza, pinocitoza, receptorima posredovana endocitoza – specifičan i selektivan unos putem vezivanja za receptore na membrani, koja se ostvaruje preko klatrinskih vezikula ili kaveola, dok postoje i drugi, manje proučeni oblici.



Slika 1.27. Endocitoza

Fagocitoza („ćelijsko gutanje") je proces u kome polimorfonuklearni leukociti u krvi gutaju bakterije, mrtvo tkivo ili druge mikroskopske čestice. Na mestu kontakta materijala sa ćelijskom membranom nastaje invaginacija membrane. Taj deo membrane se odvaja zadržavajući materijal unutar formirane membranozne vakuole, a ćelijska membrana ostaje intaktna.

Pinocitoza („ćelijsko pijenje") je sličan proces, ali se formiraju manje vezikule čiji je sadržaj tečan. Pri svakom ovakvom događaju ćelija, kao na primer makrofag, proguta jedan mali deo svoje membrane čija ukupna površina nije zanemarljiva. Na taj način se povećava ukupna površina ćelijske membrane, i ako se ona ne bi odstranjivala ćelija bi se značajno uvećala. Međutim, uklanjanje viška ćelijske membrane se odvija endocitozom, tako da endocitoza i egzocitoza zajedno održavaju normalnu veličinu ćelije.

SEKUNDARNI GLASNICI

Ligandi predstavljaju „**prve glasnike**", a **intracelularni medijatori „sekundarne glasnike**". Sekundarni glasnici unutar ćelije pokreću niz promena u ćeliji i dovode do krajnjeg efekta (npr. do kontrakcije, sekrecije, itd.). Najznačajniji sekundarni glasnici su:

- **ciklični adenozin monofosfat (cAMP),**
- **inonozitol 3 fosfat,**
- **ciklični guanozin monofosfat (cGMP), i**
- **kalcijum – Ca2+.**

Klinički primer za sekundarne glasnike: Ciklični guanozin monofosfat (cGMP)

PDE5 inhibitor (Viagra) koji preko cGMP dovode do vazodilatacije (kavernozna tela u penisu i plućna). Kontraindikovani su sa nitratima koji takođe prave dilataciju. (NO → cGMP ↑) zbog rizika teške hipotenzije.

Sekundarni glasnici omogućavaju **pojačanje signala** koji je nastao vezivanjem **agoniste za receptor**. Sekundarni glasnici izazivaju različite, kratkotrajne promene u funkcionisanju ćelije, **menjajući funkciju enzima**, inicirajući **egzocitozu** itd., ali oni takođe mogu da utiču i na **transkripciju različitih gena**. Razne enzimske promene, interakcije proteina ili promene sekundarnih glasnika u ćeliji, koje se događaju posle vezivanja liganda za receptor, odvijaju se određenim redosledom

na uređen način. Tako nastaju ćelijski signalni putevi koji **pojačavaju primarni signal i prenose signal do odgovarajućih ciljnih delova ćelije**. Razvijeni ćelijski signalni putevi obezbeđuju mogućnosti za delovanje povratne sprege i fino podešavanje signala da bi se ostvario precizan fiziološki odgovor ćelije.

1.5. AKCIONI POTENCIJAL I EKSCITABILNOST

Da bismo mogli da pređemo na mišiće i kasnije nervni sistem uvodimo pojam akcionog potencijala koje je neophodan za komunikaciju između ćelija. Ekscitabilne ćelije (neuroni, mišićne ćelije) reaguju na stimulus generišući akcioni potencijal.

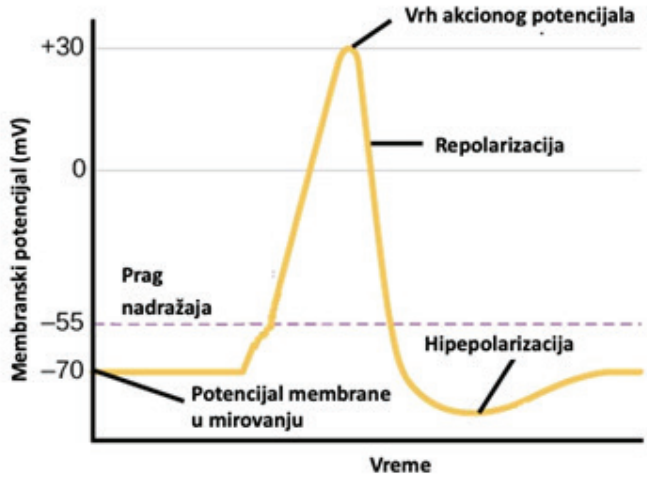
Depolarizacija nastaje brzim ulaskom Na+, a repolarizacija izlaskom K+. Ovi događaji su osnova nervne provodljivosti, mišićne kontrakcije i lučenja hormona. Da bi akcioni potencijal „okinuo" neophodno je da se negativnost unutar ćelije smanji (težimo da membranski potencijal sa -90 mV dođe do recimo 0 mV ili +30 mV, odnosno do praga za okidanje akcionog potencijala. Kako bi se smanjila negativnost, potrebno je da pozitivno naelektrisani joni uđu u ćeliju. S obzirom na to da imamo koncentracioni gradijent za Na^+ (više ga je u ekstracelularnoj tečnosti nego u intracelularnoj), jasno je da će se otvaranjem jonskih kanala za Na^+ desiti influks, tj. ulazak Na^+ u ćeliju olakšanom difuzijom, što će smanjiti negativnost unutar nje. Stoga, depolarizacija membrane predstavlja ulazak Na^+ iz ekstracelularne tečnosti u intracelularnu. Ulaskom Na^+ u ICT dolazi do pozitivizacije membranskog potencijala, a period u kojem je ćelija najekscitabilnija, tj. najlakše se može podražiti i generisati akcioni potencijal.

Repolarizacija nastaje izlaskom K^+ iz ćelije kroz voltažno-zavisne K^+ kanale. Kada se Na^+ kanali inaktiviraju, prestaje ulazak Na^+, a istovremeno se otvaraju K^+ kanali → K^+ izlazi i vraća membranski potencijal ka negativnijim vrednostima (nazad prema -90 mV). Time se obnavlja električni gradijent i ćelija vraća u stanje mirovanja.

Tokom repolarizacije imamo relativni refraktarni period (RRP) – period relativne nepodražljivosti. Novi AP je moguć, ali je potrebna jača draž (viši prag). Uzrok – K^+ kanali su još otvoreni i K^+ i dalje izlazi pa je membrana „teža" za depolarizaciju i treba veći ulaz Na^+ (otvoriti veći broj Na^+ kanala) da bi se dostigao prag.

Sledi apsolutni refraktorni period (ARP) i najčešće obuhvata poslednju trećinu repolarizacije U ovom intervalu nijedna draž, ma koliko jaka, ne može izazvati novi akcioni potencijal. Uzrok – Na^+ kanali su inaktivirani (inaktivaciona vrata zatvorena).

Nakon okidanja akcionog potencijala (AP), on će se nervnim vlaknima, tj. aksonima (dugačkim nervnim produžecima) transportovati do drugih neurona ili do mišićnih, odnosno žlezdanih ćelija koje će dobiti signal kako i šta treba da urade, tj. da ostvare svoju funkciju.



Slika 1.28. Akcioni potencijal i faze membranskog potencijala

Više o akcionom potencijalu će biti govora u sledećem poglavlju o mišićima i mišićnoj kontrakciji.

- Ćelija i membrana se sastoje od fosfolipidnog dvosloja u koji su uronjeni membranski proteini (receptori, kanali, nosači, enzimi, adhezija), održavaju razmenu sa okolinom i temelje homeostazu.
- Homeostaza je sposobnost organizma da održava stabilne unutrašnje uslove.
- Primer ADH i dehidracija. Povišena osmolalnost dovodi do lučenja ADH koji deluju na akvaporine u sabirnim kanalima i dovode do reapsorpcija vode (negativna povratna sprega).
- Mitohondrije u kojima se odvija oksidativna fosforilacija (kompleksi I–V) gde ATP-sintaza pravi ATP.
- Endoplazamatski retikulum: granulisani ER (ribozomi) – sinteza proteina; glatki ER – sinteza lipida i detoksikacija; u mišiću specijalizovan kao sarkoplazmatski retikulum (rezervoar Ca^{2+}).
- Goldžijev aparat: „sortiranje i pakovanje" proteina (cis → trans), vezikularni transport i egzocitoza.

- Lizozomi: kisele hidrolaze i H^+-ATPaza dovode do intralizozomska degradacija; enzimi su neaktivni u citosolu.
- Peroksizomi/PPAR: oksidacije i metabolizam H_2O_2; aktivacija PPAR (npr. fibrati) utiče na metabolizam lipida.
- Citoskelet:
  - Mikrotubuli – transport vezikula, deobno vreteno (cilj lekova: kolhicin, vinblastin; paklitaksel stabilizuje i blokira mitozu).
  - Mikrofilamenti (aktin) – oblik, pokret, mikroresice; intermedijarni filamenti – mehanička otpornost (npr. citokeratini).
  - Cilije – pokret sluzi; defekt → primarna cilijarna diskinezija.
- Međućelijske veze:
  - *Tight junction (zonula occludens)* – barijera i kontrola paracelularnog „curenja".
  - *Adherens*/dezmozomi – mehaničko povezivanje ćelija; hemidezmozomi/fokalne adhezije – veza sa bazalnom laminom.
  - *Gap junction* – mali joni/molekuli <~ 1 kDa prolaze direktno između ćelija.
- Transport kroz membranu:
  - Jednostavna/olakšana difuzija (kanali/nosači; kanali mogu biti voltažno-, ligandom- ili mehanosenzitivni).
  - Primarni aktivni – Na^+/K^+-ATPaza (3 Na^+ napolje : 2 K^+ unutra).
  - Sekundarni aktivni – simport (npr. Na^+/glukoza), antiport (npr. Na^+/Ca^{2+}).
  - Osmoza i toničnost određuju zapreminu ćelije.
  - Vezikularni transport – endocitoza/egzocitoza.
  - Sekundarni glasnici: ciklični adenozin monofosfat (cAMP), inonozitol 3 fosfat, ciklični guanozin monofosfat (cGMP) i kalcijum – Ca2+ pojačavaju signal sa receptora i brzo menjaju funkciju ćelije.
- Akcioni potencijal i ekscitabilnost: depolarizacija = ulazak Na^+; repolarizacija = izlazak K^+; apsolutni refraktorni period – nema novog AP; relativni – potreban jači stimulus.

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

Beckett EAH, Gaganis V, Bakker AJ, Towstoless M, Hayes A, Hryciw DH, Lexis L, Tangalakis K; Task Force. Unpacking the homeostasis core concept in physiology: an Australian perspective. Adv Physiol Educ. 2023 Sep 1;47(3):427-435.

Landoni JC, Kleele T, Winter J, Stepp W, Manley S. Mitochondrial Structure, Dynamics, and Physiology: Light Microscopy to Disentangle the Network. Annu Rev Cell Dev Biol. 2024 Oct;40(1):219-240.

Alam S, Doherty E, Ortega-Prieto P, Arizanova J, Fets L. Membrane transporters in cell physiology, cancer metabolism and drug response. Dis Model Mech. 2023 Nov 1;16(11).

2. Poglavlje





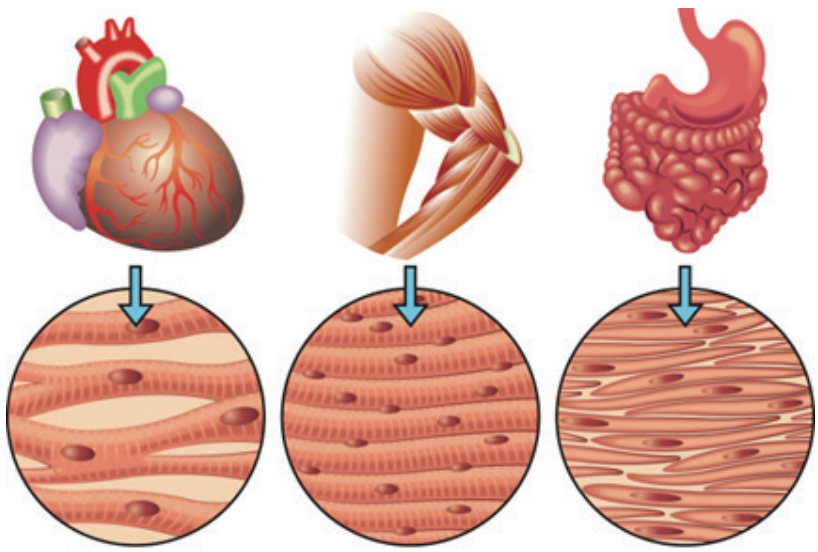
FIZIOLOGIJA MIŠIĆA

2. FIZIOLOGIJA MIŠIĆA

2.1. VRSTE MIŠIĆNOG TKIVA I MIŠIĆNA KONTRAKCIJA

Mišići predstavljaju specijalizovana tkiva čija je osnovna funkcija kontrakcija, odnosno sposobnost skraćenja i generisanja sile. U ljudskom organizmu postoje tri osnovne vrste mišićnog tkiva: skeletni, srčani i glatki mišić. Svaki od njih ima posebne karakteristike u pogledu građe, načina pobude i fizioloških funkcija.

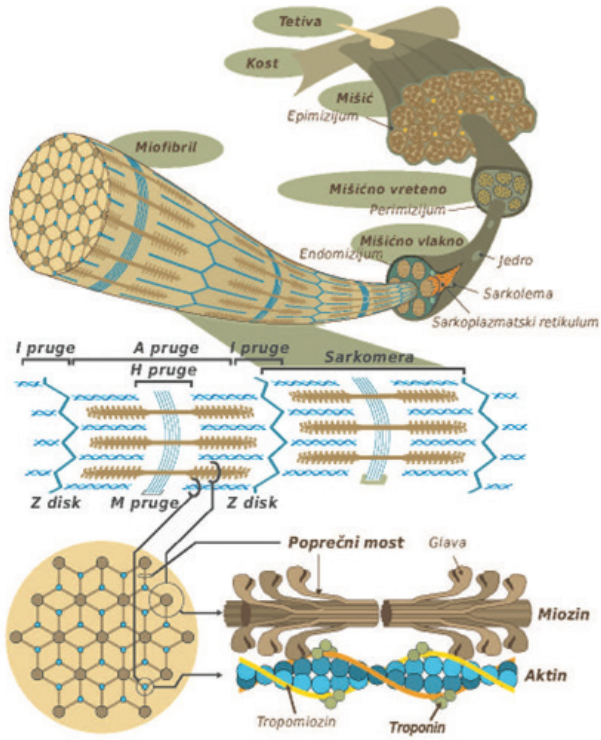
Skeletni mišići su pod kontrolom volje i omogućavaju kretanje tela. Izgrađeni su od dugačkih cilindričnih ćelija koje na mikroskopskim preparatima imaju karakterističnu poprečnu ispruganost. Srčani mišić, iako takođe poprečno prugast, nije pod voljnom kontrolom i specifičan je po tome što se sastoji od mišićnih vlakana koja su povezana interkalarnim diskovima i specifično umrežena, što omogućava sinhronizovanu kontrakciju srca. Glatki mišići nemaju poprečnu ispruganost, nisu pod voljnom kontrolom i nalaze se u zidovima unutrašnjih organa poput creva, krvnih sudova i urogenitalnih organa.



Slika 2.1. Uporedna mikroskopska struktura skeletnog, srčanog i glatkog mišića

Građa skeletnog mišića

Skeletni mišić se sastoji od više snopova mišićnih vlakana (miocita), a svako mišićno vlakno je zapravo jedna ćelija. Unutar ćelije se nalaze miofibrile, koje se dalje sastoje od osnovnih funkcionalnih jedinica – sarkomera. Sarkomera je segment između dve Z-linije i sadrži tanke (aktinske) i debele (miozinske) filamente. Prisutni su i regulatorni proteini – troponin i tropomiozin – koji kontrolišu interakciju aktina i miozina.

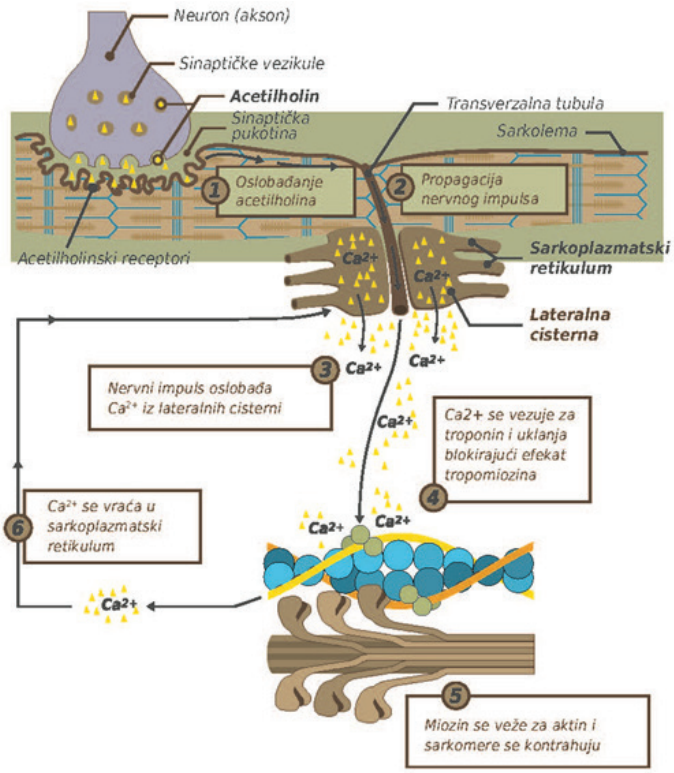


Slika 2.2. Sarkomera sa obeleženim Z-diskom, A i I prugama, H-prugom, M-prugom

Mehanizam mišićne kontrakcije

Kontrakcija skeletnog mišića se odvija po principu klizanja filamenata (*sliding filament theory*). U stanju mirovanja, vezivanje miozina za aktin je onemogućeno prisustvom tropomiozina koji pokriva mesta vezivanja. Kada se ćelija depolarizuje, sarkoplazmatski retikulum oslobađa jone kalcijuma (Ca^{2+}) koji se vezuju za troponin C. Ova veza izaziva pomeranje tropomiozina i otkrivanje mesta na aktinu za vezivanje miozinskih glava. Vezivanjem miozina za aktin započinje ciklus mostića (*cross-bridge cycle*):

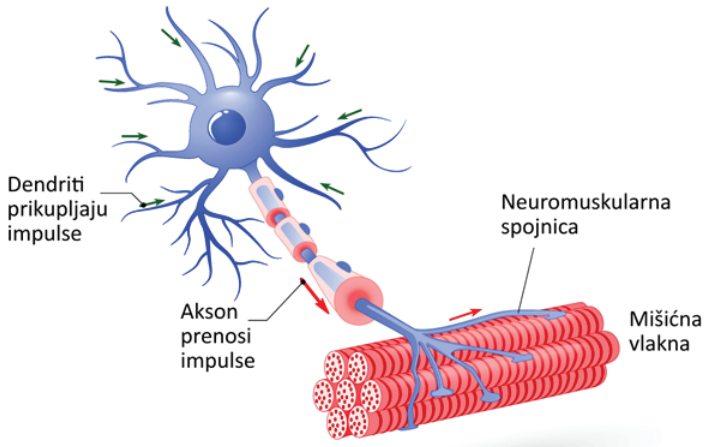
1. Miozinska glava vezuje ATP i odvaja se od aktina
2. Hidrolizom ATP miozinska glava prelazi u „nategnuto" stanje
3. Vezuje se za novo mesto na aktinu
4. Oslobađanje ADP izaziva pomeranje miozinske glave (*power stroke*)
5. Novi ATP izaziva odvajanje glave i ciklus se ponavlja



Slika 2.3. Mehanizam kontrakcije skeletnog mišića

Neuromišićna sprega

Za pokretanje mišićne kontrakcije je neophodna nervna pobuda koja započinje u motornoj kori mozga, zatim se prenosi do motornih neurona kičmene moždine i dalje do mišića preko neuromišićne sinapse. Kada akcioni potencijal stigne do kraja motornog neurona, dolazi do otpuštanja neurotransmitera acetilholina (ACh), koji se vezuje za receptore na mišićnoj membrani (sarkolemi) i izaziva njenu depolarizaciju. Signal se brzo širi duž mišićnog vlakna pomoću T-tubula i aktivira otvaranje Ca2+ kanala u sarkoplazmatskom retikulumu. Oslobođeni kalcijum pokreće proces kontrakcije.



Slika 2.4: Neuromišićna sinapsa i sprega ekscitacije–kontrakcije

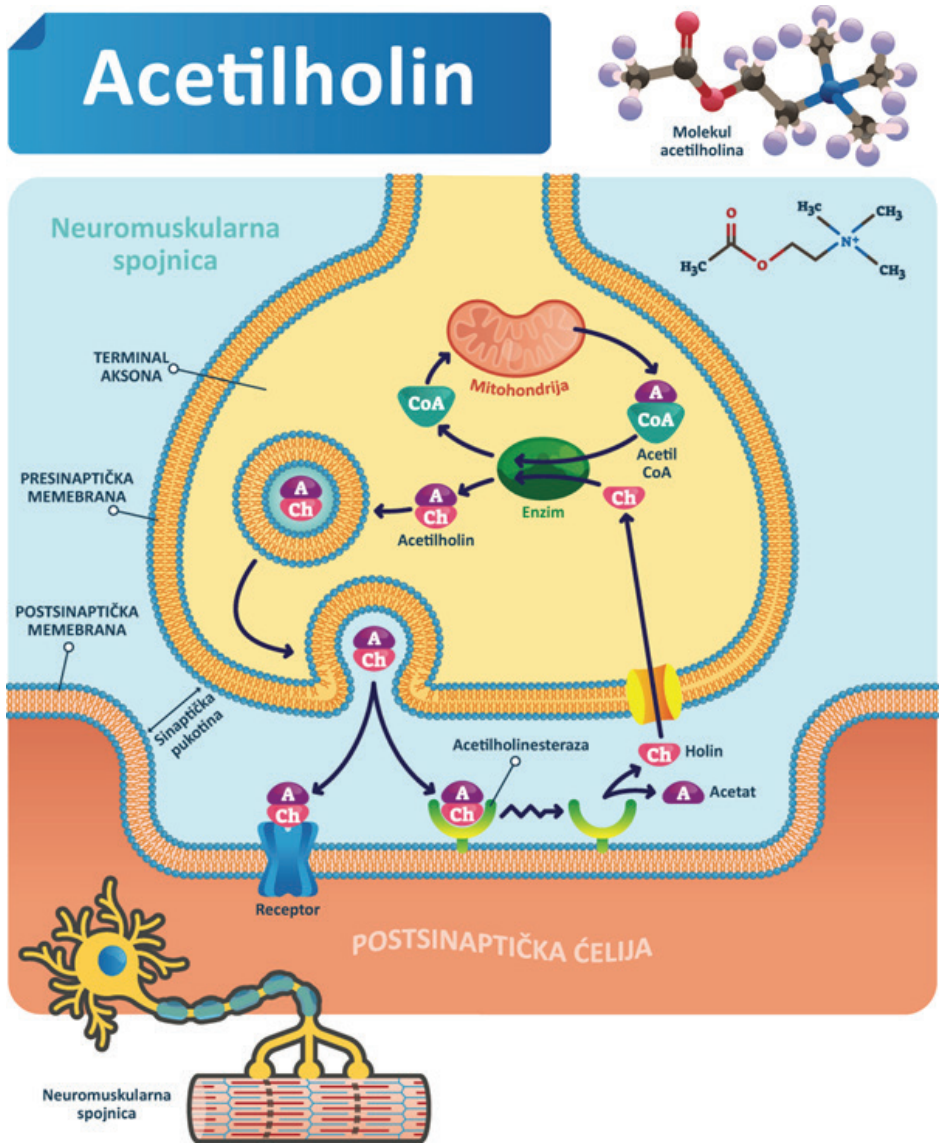
Klinički primer: Botulinum toksin (*Botox*) koji deluje na ne uromišićnu spregu

Blokira otpuštanje ACh u NM spoju (seče SNARE proteine) pa nema depolarizacije mišićne membrane i nema kontrakcije. Koristi se u estetskoj medicini i neurologiji.

Nastanak ekscitacije–kontrakcije

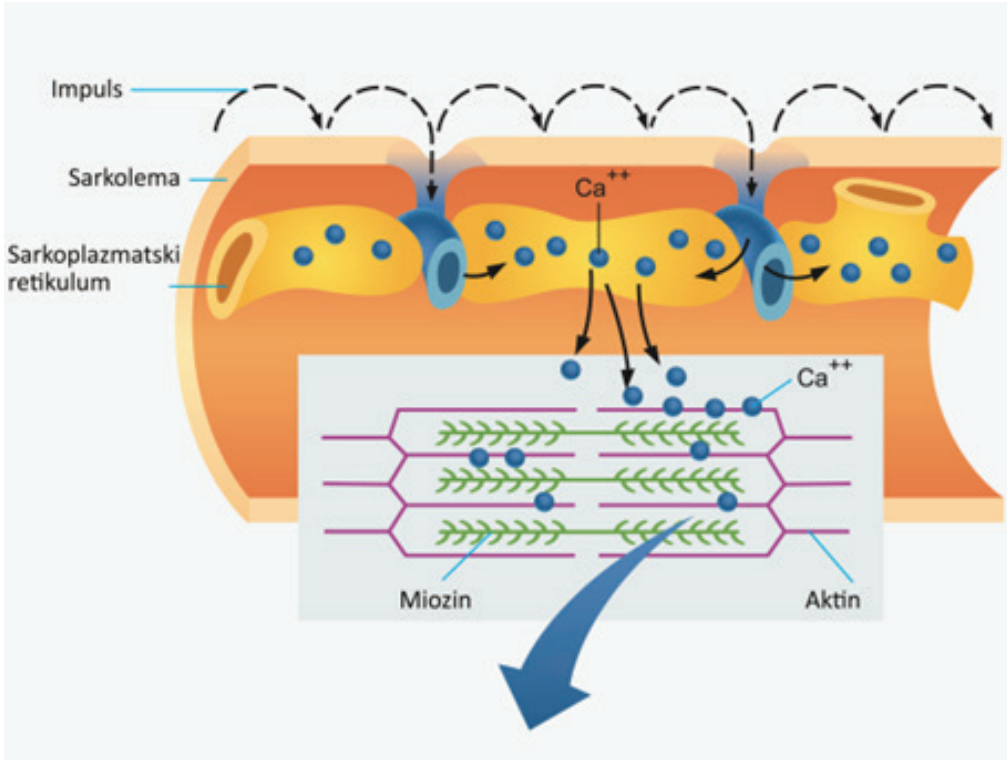
Složeni niz događaja koji pokreće mišićno vlakno da se kontrahuje naziva se spregom ekscitacije–kontrakcije jer počinje ekscitacijom motornog nerva i rezultira kontrakcijom mišićnih vlakana. Proces pokreće nervni impuls, ili akcioni potencijal, od mozga ili kičmene moždine do alfa-motornog neurona. Akcioni potencijal stiže do dendrita alfa-motornog neurona, specijalizovanih receptora na telu ćelije neurona.

Kada akcioni potencijal stigne do terminala aksona, ovi nervni završeci oslobađaju signalni molekul ili neurotransmiter koji se zove **acetilholin (ACh)**, koji prelazi sinaptičku u pukotinu i vezuje se za receptore na plazmalemi. Ako se dovoljno ACh veže za receptore, akcioni potencijal će se preneti celom dužinom mišićnog vlakna dok se jonske kapije otvaraju u membrani mišićne ćelije i dozvoljavaju natrijumu da uđe. Ovaj proces se naziva **depolarizacija**. Akcioni potencijal mora da se generiše u mišićnoj ćeliji pre nego što se mišićna ćelija kontrahuje.



Slika 2.5. Oslobađanje akcionog potencijala.

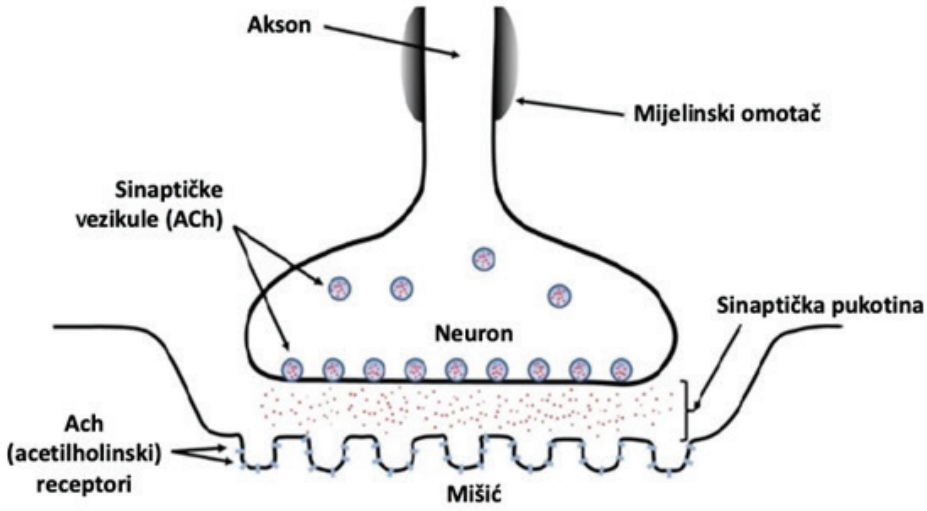
Akcioni potencijal pokreće oslobađanje jona kalcijuma (Ca2+) iz terminalnih cisterni sarkoplazmatskog retikuluma u sarkoplazmu. Ca2+ se vezuje za troponin na aktinskom filamentu, a troponin povlači tropomiozin sa aktivnih mesta, dozvoljavajući da se miozinske glave prikače za aktin i dovedu do kontrakcije.



Slika 2.6. Oslobađanje Ca 2+ iz sarkoplazmatskog retikuluma i vezivanje za troponin koji omogućava da se miozinske glave prikače za aktin.

Neuromuskularni spoj

Jedan motorni neuron i mišićna vlakna koje inervira čine motornu jedinicu. Dok neuroni komuniciraju sa drugim neuronima preko sinapse, motorni neuron komunicira sa mišićnim vlaknima preko neuromuskularnog spoja, koji funkcioniše na isti način kao sinapsa. Proksimalni deo neuromišićnog spoja je isti: terminal neurona, koji oslobađa neurotransmitere u prostor između motornog nerva i mišićnog vlakna kao odgovor na akcioni potencijal. Međutim, kod neuromuskularnog spoja, terminali aksona ulaze u motornu završnu ploču, preko segmenata na plazmalemi mišićnog vlakna.



Slika 2.7. Neuromišićni spoj ilustruje interakciju između alfa-moto neurona i plazmaleme jednog mišićnog vlakna.

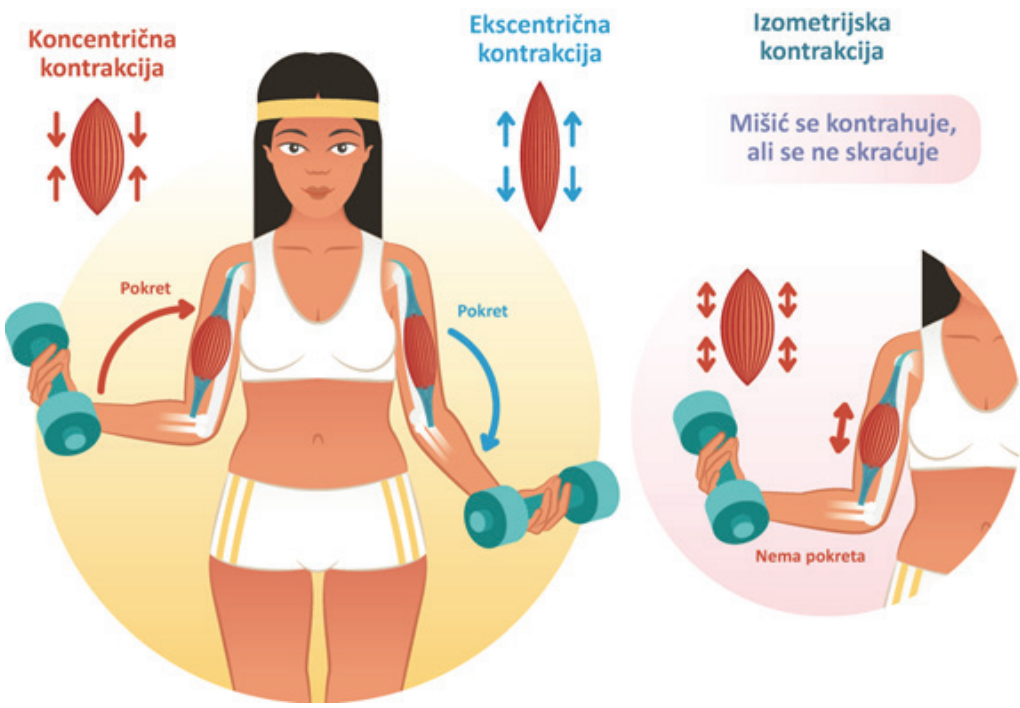
2.2. VRSTE MIŠIĆNE KONTRAKCIJE

Mišić može da se kontrahuje na različite načine, u zavisnosti od toga da li menja svoju dužinu i pod kojim uslovima. Kod **izotoničke kontrakcije**, mišić menja dužinu uz konstantno opterećenje i deli se na koncentričnu (mišić se skraćuje) i ekscentričnu (mišić se produžava). Kod **izometrijske kontrakcije**, dužina mišića ostaje nepromenjena, ali se napetost povećava.

Klinički primer: Izometrijska (dužina ista, napetost raste)

Plank, držanje kesa u ispruženoj ruci, zadržavanje čučnja. Nema promene dužine, ali vlakna razvijaju silu.

Važno: može da se podigne krvni pritisak ako se zadržava dah, zato treba disati mirno i ravnomerno (bez forsiranja).



Slika 2.8. Uporedni prikaz izotonične i izometrijske kontrakcije

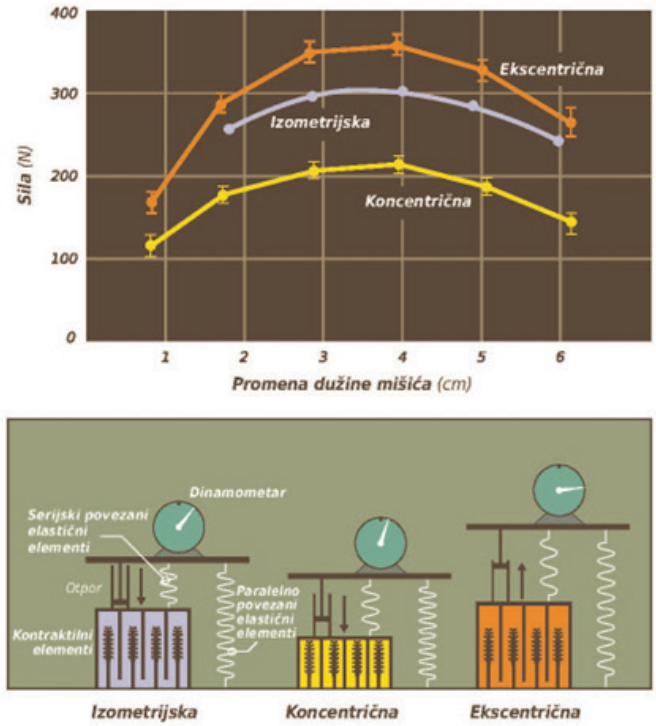
Koncentrična aktivnost

Tokom **koncentrične aktivnosti mišić se skraćuje**, što dovodi do pokreta nekog dela tela. Ovaj tip mišićne aktivnosti je najpoznatiji, jer većina fizičkih aktivnosti zahteva upravo koncentričnu kontrakciju. Skoro jedna polovina ukupnog broja glava miozina je aktivirana tokom koncentrične aktivnosti, zbog toga što su tanki filamenti povučeni prema centru sarkomere.

Ekscentrična aktivnost

Tokom ekscentrične aktivnosti, mišići se izdužuju i dolazi do pokreta zgloba. Aktivnost bicepsa kada osoba pruža lakat da bi spustila težak teret, ili aktivnost kvadricepsa tokom čučnja sa teretom na ramenima, jesu primeri **ekscentrične aktivnosti mišića**. Kao i kod koncentrične aktivnosti, glave miozina su aktivirane u cilju produkcije sile, ali sa jednom razlikom. Kod ekscentrične aktivnosti, **aktinski filamenti su povučeni dalje od centra sarkomere, što uslovljava istezanje mišića**. Aktiviran je veći broj glava miozina nego tokom izometrijske i koncentrične

aktivnosti, pa je i generisana sila veća. Najveća sila se generiše tokom ekscentrične aktivnosti, najmanja tokom koncentrične, dok se srednji nivo mišićne snage generiše tokom izometrijske aktivnosti mišića.



Slika 2.9. Tipovi mišićne kontrakcije

Prednost ekscentrične aktivnosti je u **aktiviranju glava miozina kao i serijskih elastičnih elemenata mišića**. Više snage se produkuje kada se **kombinuju ekscentrična i koncentrična aktivnost** u takozvani ciklus istezanje–skraćenje, kao što je slučaj kod trčanja, hodanja ili skakanja.

2.3. MIŠIĆNA SNAGA

Mišićna snaga je maksimalna sila koju generišu mišić ili grupa mišića. Postojanje nervnih inhibicija kod ljudi sprečava aktivaciju svih motornih jedinica, tako da se apsolutna maksimalna snaga retko dostiže. Nekoliko faktora, kao što su **tip i mehanika mišićne aktivnosti, masa i sastav uključenih mišića, kao i godine i pol, mogu uticati na mišićnu snagu**.

Godine i snaga

Mišićna snaga se **kontinuirano povećava tokom detinjstva i adolescencije.** U periodu pre adolescencije, između 6. i 13. godine, rast snage je linearan i sličan kod dečaka i devojčica. Sa početkom puberteta, povećanje mišićne snage se kod dečaka ubrzava zbog veće mišićne mase i neuronskog sazrevanja; uočava se skoro desetostruko povećanje produkcije testosterona. Kod devojčica ne postoji takav ubrzani rast snage u pubertetu, zbog toga što se njihova mišićna masa povećava sporije u odnosu na dečake.

Mišićna snaga dostiže vrhunac sa potpunim sazrevanjem, oko 20-te godine života i ostaje skoro nepromenjena do 40-te godine. Nakon toga, snaga postepeno opada za nešto manje od 1% godišnje, tako da je oko **60. godine mišićna snaga manja za oko 20%.** Sa starenjem, mišićna snaga može biti ugrožena do tog stepena da i jednostavni zadaci ne mogu biti izvršeni.

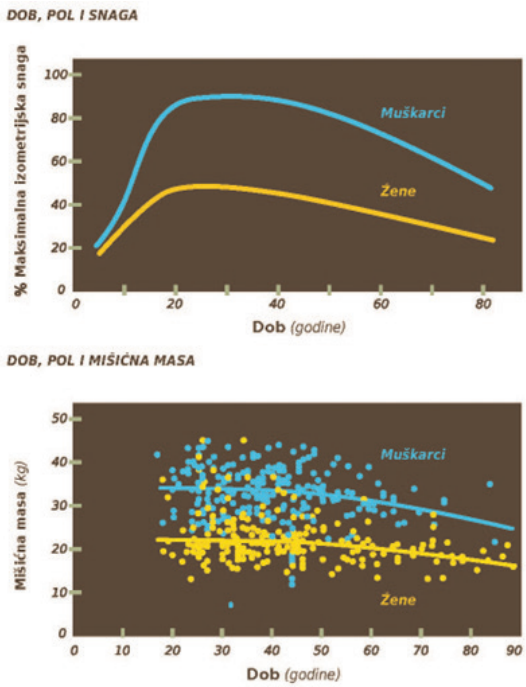
Godine i mišićna masa

Šta je uzrok gubitka mišićne snage s godinama? Mnogobrojne studije su pokazale da gubitak snage s godinama nastaje kao posledica značajnog gubitka mišićne mase. Ovom smanjenju doprinose smanjenje fizičke aktivnosti, smanjena sposobnost sinteze proteina i smanjenje broja mišićnih vlakana. Osobe preko 60 godina sintetišu 30% manje proteina u odnosu na dvadesetogodišnjake, zbog smanjenog lučenja hormona rasta. Sa starenjem se smanjuje i površina poprečnog preseka mišićnog vlakna. Gubitak mišićne snage s godinama je prvenstveno posledica gubitka mišićne mase. **Gubitak mišićne mase nastaje usled smanjene fizičke aktivnosti, smanjene sinteze proteina i smanjenja ukupnog broja i površine poprečnog preseka mišićnih vlakana**. Vežbanje ne može da zaustavi proces smanjenja snage tokom starenja, ali može da ga uspori.

Pol i snaga

Snaga mišića kod žena je manja u odnosu na muškarce u svim uzrastima, **naročito snaga mišića gornjih ekstremiteta**. Ova razlika je posledica manje mišićne mase i različite distribucije mišića u telu žena (manja mišićna masa gornjih u odnosu na donje ekstremitete).

Ali, razlika u mišićnoj snazi između muškaraca i žena se smanjuje ako se snaga izražava po kilogramu telesne mase. Ova razlika između polova se još više smanjuje ako se snaga izražava po kilogramu bezmasne telesne mase.



Slika 2.10. Snaga i mišićna masa prema uzrastu i polu

Klinički primer: Primarna sarkopenija

Ubrzano posle 60+ snaga opada brže, često ~ 1–2% godišnje, a mišićna moć (*power*) opada 2–3× brže od snage (brza vlakna tipa II su osetljivija). Ovo objašnjava zašto je starijima najteže naglo ustajanje, penjanje stepenicama i hvatanje ravnoteže. Jedino rešenje je redovna fizička aktivnost odnosno trening snage protiv progresivnog i generalizovanog smanjenja mišićne snage usled starenja.

Energetski izvori i mišićni umor

Energetski izvori neophodni za kontrakciju su raznovrsni, ali svi na kraju obezbeđuju ATP. Kratkoročni i brzi izvor energije je fosfokreatinski sistem. Kada se on iscrpi, dolazi do uključivanja anaerobne glikolize, koja obezbeđuje brzu proizvodnju ATP, ali uz stvaranje mlečne kiseline. Dugoročna energija se obezbeđuje aerobnim metabolizmom, koji je najefikasniji, ali zavisi od prisustva kiseonika.

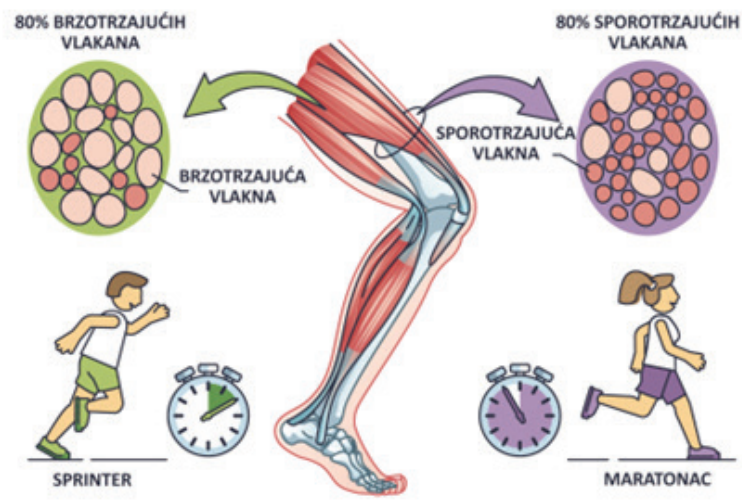
Umor mišića nastaje kada se iscrpu energetski resursi ili kada se akumuliraju metaboliti (poput mlečne kiseline) koji otežavaju kontraktilni mehanizam.

2.4. VRSTE MIŠIĆNIH VLAKANA

Nisu sva mišićna vlakna ista. Jedan skeletni mišić sadrži vlakna koja imaju različite brzine skraćivanja i sposobnost da generišu maksimalnu silu:

- **vlakna tipa I** (koja se takođe nazivaju sporim ili sporo trzajućim) i
- **vlakna tipa II** (takođe nazvana brza ili brzo trzajuća).

Vlaknima tipa I potrebno je približno 110 ms da dostignu maksimalnu napetost kada su stimulisana. Vlakna tipa II, s druge strane, mogu dostići vršnu napetost za oko 50 ms. Identifikovan je samo jedan oblik vlakana tipa I, vlakna tipa II se dalje dale na dva glavna oblika: **brzo trzajuća tip a (tip IIa) i brzi tip x (tip IIx)**.



Slika 2.11. Tipovi mišićnih vlakana

Karakteristike vlakana tipa I i tipa II

Različiti tipovi mišićnih vlakana igraju različite uloge u vežbanju i sportu. Ovo je uglavnom zbog razlika u njihovim svojstvenim karakteristikama. **Vlakna tipa I i tipa II razlikuju se po brzini kontrakcije**. Ova razlika je prvenstveno rezultat različitih oblika miozin ATPaze, enzima na miozinskoj glavi koji razlaže ATP i oslobađa energiju potrebnu za pomeranje miozinskih glava i nastanak kontrakcije. **Vlakna tipa I imaju spor oblik miozin ATPaze, dok vlakna tipa II imaju brzu formu**. Kao odgovor na neuronsku stimulaciju, ATP se brže deli u vlaknima tipa II.

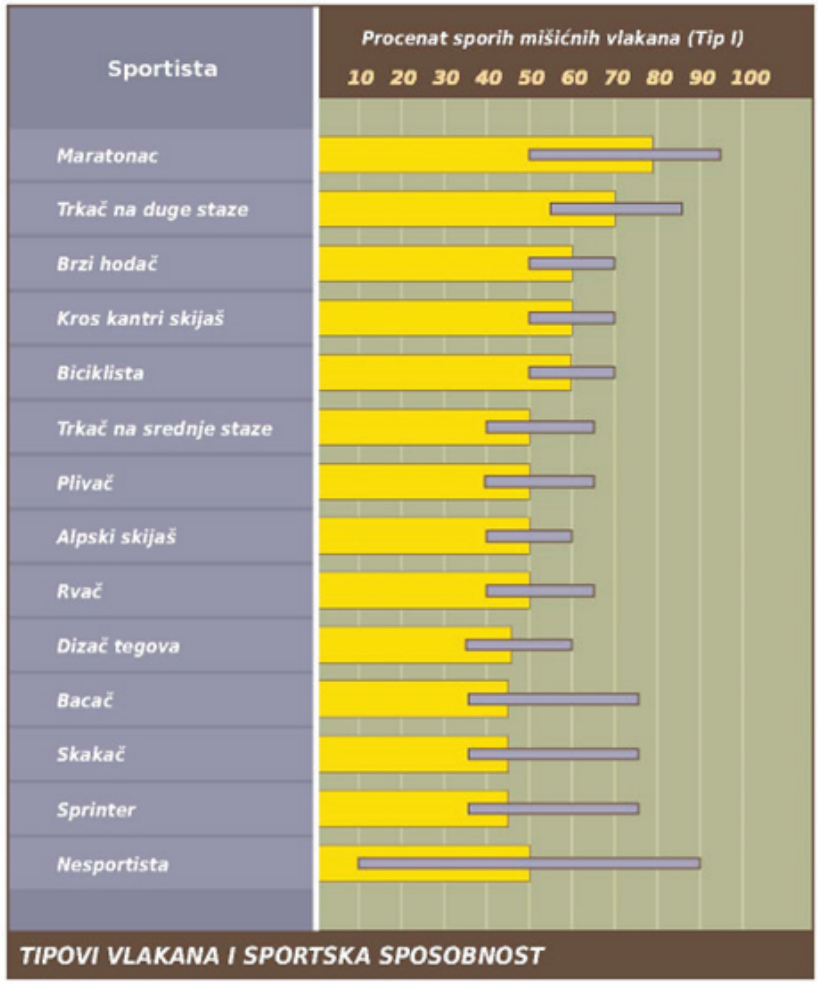
Tabela 2.1. Klasifikacija mišićnih vlakana

	Tip I	Tip IIa	Tip IIx
Oksidativni kapacitet	Visok	Umeren	Nizak
Glikolitički kapacitet	Nizak	Visok	Najviši
Brzina kontrakcije	Spora	Brza	Brza
Otpornost na zamor	Visoka	Umerena	Niska
Snaga motorne jedinice	Mala	Velika	Velika

Vlakna tipa II imaju razvijeniji SR od vlakana tipa I. U poređenju sa vlaknima tipa I, vlakna tipa II imaju razvijeniji sarkoplazmatski retikulum; pri pobudi njihov SR brže i efikasnije oslobađa Ca^{2+} u citosol i ponovo ga preuzima, što omogućava brže kontrakcije i relaksacije. Smatra se da ova sposobnost doprinosi većoj brzini kontrakcije vlakana tipa II. U proseku, vlakna tipa II imaju brzinu kontrakcije koja je pet do šest puta veća od vlakana tipa I. Iako je količina sile koju stvaraju vlakna tipa II i tipa I koja imaju isti prečnik približno ista, izračunata snaga vlakana tipa II je tri do pet puta veća nego kod vlakana tipa I, zbog veće brzine skraćivanja. Ovo može delimično objasniti zašto pojedinci koji imaju preovlađujući tip II vlakana u mišićima nogu imaju tendenciju da budu bolji sprinteri od pojedinaca koji imaju visok procenat vlakana tipa I, pod uslovom da su sve ostale stvari jednake.

Distribucija vrsta mišićnih vlakana

Udeo vlakana tipa I i tipa II razlikuje se između pojedinih mišića i ima izražen **mišićno-specifičan** obrazac. Unutar istog pojedinca često postoji **sličan trend** u mišićima ruku i nogu Na primer, sportisti izdržljivosti obično imaju veći udeo **vlakana tipa I** i u rukama i u nogama, a u populaciji sportova snage i brzine (sprinteri, skakači, bacači, dizači tegova) preovlađuju **vlakna tipa II** u ključnim mišićima za eksplozivan rad (npr. *vastus lateralis, gastroknemius*). Međutim, to nije pravilo bez izuzetaka. Klasičan izuzetak je **m. soleus**, u kome **preovlađuju vlakna tipa I** kod gotovo svih ljudi zbog njegove posturalne funkcije.



Slika 2.12. Procenat sporih mišićnih vlakana u određenim sportovima

Određivanje vrste vlakana

Smatra se da se karakteristike mišićnih vlakana određuju rano u životu, možda u prvih nekoliko godina. Studije sa jednojajčanim blizancima su pokazale da je **tip mišićnih vlakana, uglavnom, genetski određen**, malo se menja od detinjstva do srednjeg doba. Ove studije otkrivaju da jednojajčani blizanci imaju skoro identične proporcije tipova vlakana, dok se dvojajčani blizanci razlikuju po profilima tipa vlakana. Geni koje nasleđujemo od roditelja verovatno određuju koji alfa-motorni neuroni inerviraju pojedinačna mišićna vlakna. Nakon uspostavljanja inervacije, mišićna vlakna se razlikuju (postaju specijalizovana) prema tipu alfa-motornog neurona koji ih stimuliše.

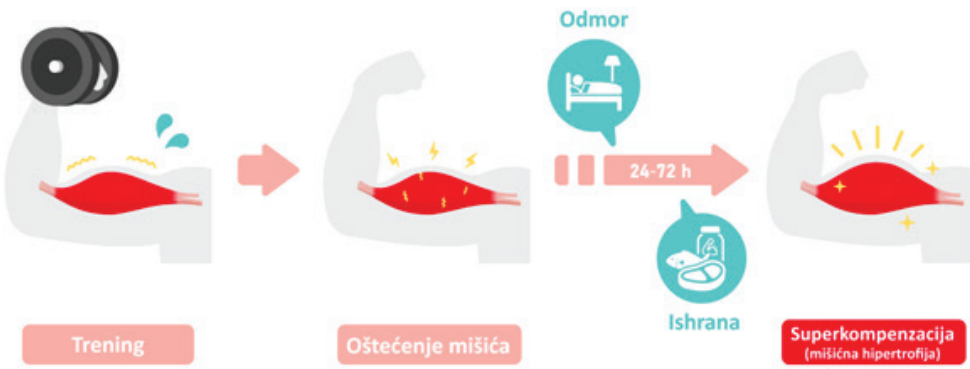
Trening izdržljivosti, trening snage i mišićna neaktivnost mogu izazvati promenu u izoformama miozina. Shodno tome, trening može izazvati malu promenu, možda manje od **10%, u procentu vlakana tipa I i tipa II.** Studije su pokazale da trening izdržljivosti i otpora smanjuje procenat vlakana tipa IIx dok povećava frakciju vlakana tipa IIa. Studije na starijim muškarcima i ženama su pokazale da starenje može promeniti raspodelu vlakana tipa I i tipa II. **Kako starimo, mišići imaju tendenciju da gube motorne jedinice tipa II, što povećava procenat vlakana tipa I**.

Rast mišića

Mišićno vlakno odnosno mišićna ćelija ima više jedara (mionukleusa) ravnomerno raspoređenih uz membranu i svako „opslužuje" deo citoplazme, učestvujući u sintezi proteina.

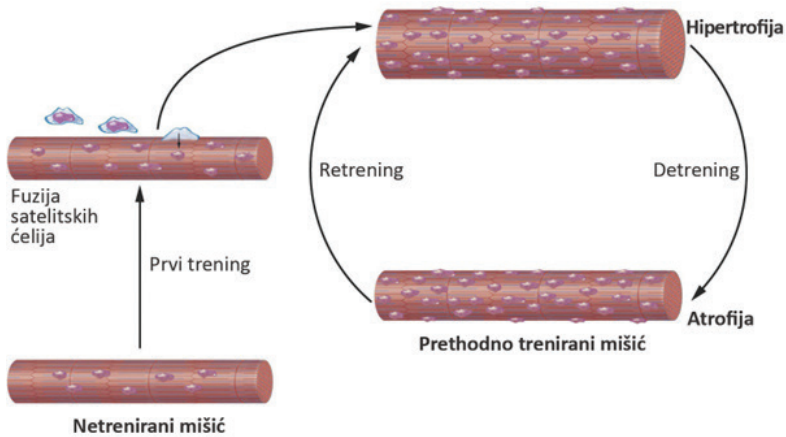
Kako mišić raste?

- Hipertrofija (glavni mehanizam kod ljudi). Povećanje prečnika postojećih vlakana zbog stvaranja novih miofibrila (više aktina/miozina, sarkomere paralelno).
- Hiperplazija (dodatni, verovatno manji doprinos kod ljudi). Povećanje broja vlakana. Nije jasno koliko se dešava pri fiziološkom treningu, kada postoji, doprinosi manjim delom u odnosu na hipertrofiju. Mišićne satelitske ćelije, male mononuklearne matične ćelije, razmnožavaju se tokom hiperplazije, spajaju se sa postojećim mišićnim vlaknima i snabdevaju ih dodatnim jedrom kako bi vlakna rasla u veličini.
- Atrofija. Nekorišćenje, bolest ili starenje dovode smanjenje prečnika vlakana (gubitak kontraktilnih proteina).



Slika 2.13. Princip hipertrofije mišića

Kod utreniranih osoba, promene nakon ponovnog treninga nakon perioda netreninga se dešavaju brže nego kod neutreniranih osoba, a takva „mišićna memorija" se obično pripisuje nervnoj kontroli mišića, mada se smatra da i jedra mogu biti mesto takvog „sećanja".



Slika 2.14. Mišićna memorija

Pošto su mišićna masa, aktivacija satelitskih ćelija i broj mišićnih jedara smanjeni kod starijih osoba, trening snage u ranom uzrastu zbog „ćelijskog pamćenja" može da bude važan za kasniji period u životu. Broj jedara odgovara broju koji su mišićna vlakna imala u svojoj prethodnoj istoriji. Ne može se isključiti uloga satelitskih ćelija u mišićnoj hiperplaziji, a satelitske ćelije nesumnjivo doprinose ukupnoj masi skeletnih mišića. Satelitske ćelije su neophodne za održavanje mase i mogu da budu sastavni deo održavanja kvaliteta i funkcije mišića. Na osnovu svega predložen je model koji objašnjava da jedra mišićnih vlakana mogu biti mesto „mišićne memorije".

Klinički primeri u mišićnoj fiziologiji su brojni

- **Miastenija gravis** je autoimuna bolest u kojoj se stvaraju antitela protiv ACh receptora na mišićnoj membrani, što dovodi do mišićne slabosti i brzog zamaranja.
- **Maligna hipertermija** je nasledni poremećaj u kome dolazi do nekontrolisanog otpuštanja kalcijuma u mišićima nakon primene anestetika, što dovodi do prekomerne kontrakcije i povišene telesne temperature.
- **Miokardiopatije** su bolesti srčanog mišića koje utiču na sposobnost srca da se kontrahuje i efikasno pumpa krv.

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- U organizmu postoje tri vrste mišića: skeletni (pod voljnom kontrolom), srčani (nevoljni, sa umreženim vlaknima i međučvorićima) i glatki (nevoljni, bez poprečne prugavosti, u zidovima organa i krvnih sudova).
- Skeletni mišić je građen od mišićnih vlakana sa miofibrilama koje se dele na sarkomere. U sarkomerama su tanki filament (aktin) i debeli filament (miozin), uz regulatorne proteine troponin i tropomiozin.
- Kontrakcija skeletnog mišića zasniva se na klizanju filamenata: vezivanje jona kalcijuma za troponin pomera tropomiozin, otkriva mesta za vezivanje na aktinu, a ciklus vezivanja i otpuštanja miozinskih glava stvara skraćenje i silu. Adenozin-trifosfat je potreban da bi se mostić miozina odvojio od aktina i da bi se ciklus ponavljao.
- Neuromišićna sprega: nervni impuls dovodi do oslobađanja acetilholina na neuromišićnoj sinapsi, depolarizacije membrane mišićnog vlakna, širenja signala kroz T-tubule i oslobađanja jona kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma – što pokreće kontrakciju.
- Vrste mišićne kontrakcije:
  - Koncentrična – mišić se skraćuje i stvara pokret (najmanja sila).
  - Izometrijska – dužina mišića se ne menja, napetost raste (srednja sila).
  - Ekscentrična – mišić se produžava dok koči pokret (najveća sila) i češće dovodi do odloženog bola u mišićima nakon vežbanja.
  - Ciklus istezanje–skraćenje (brzo istezanje pa skraćenje) povećava efikasnost pokreta kao što su hodanje, trčanje i skakanje.
- Mišićna snaga zavisi od poprečnog preseka mišića (mase), načina regrutacije i sinhronizacije motornih jedinica, odnosa dužina–napon i sila–brzina, kao i od tehnike izvođenja pokreta.
- Razvoj i opadanje snage kroz život: snaga najčešće dostiže vrhunac u ranim dvadesetim do oko tridesete godine, ostaje približno stabilna do oko četrdesete, a zatim postepeno opada i brže se smanjuje u starijem dobu; razlike između polova su uglavnom posledica razlika u mišićnoj masi i raspodeli mišića.

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

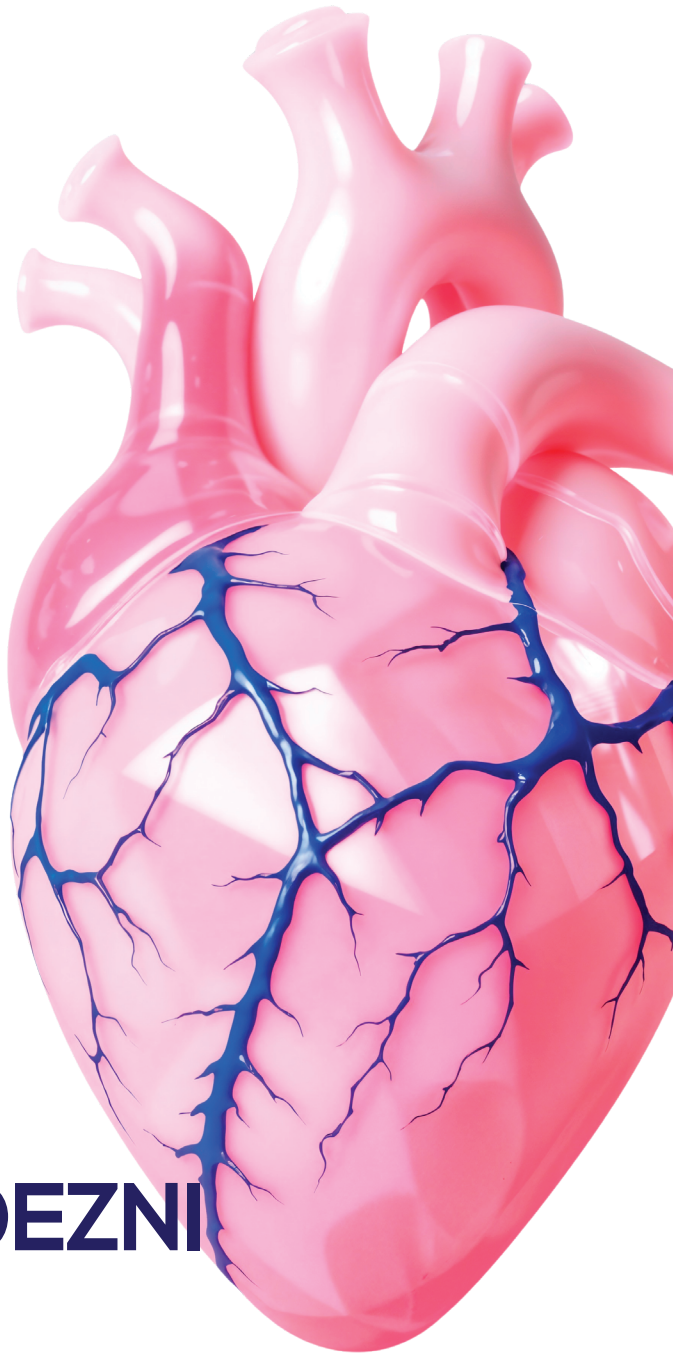
Myers C, ed. Skeletal Muscle Physiology: An Update to Anatomy and Function. Cham: Springer; 2024. doi:10.1007/978-3-031-47065-3. eISBN: 978-3-031-47065-3.

Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Physiology of Sport and Exercise. 8th ed. Human Kinetics; 2021. (ISBN: 978-1718202702).

Bolaños P, Calderón JC. Excitation-contraction coupling in mammalian skeletal muscle: Blending old and last-decade research. Frontiers in Physiology. 2022;13:989796. doi:10.3389/fphys.2022.989796.

3. Poglavlje





HEMATOPOEZNI SISTEM

3. HEMATOPOEZNI SISTEM

3.1. KOŠTANA SRŽ

Krv pripada specifičnom tipu tkiva. Reč je o tečnom tkivu koje sadrži veliki broj različitih ćelijskih elemenata, od kojih svaki ima svoju posebnu ulogu u održavanju homeostaze organizma. Svi ovi oblici krvnih ćelija potiču iz jedne populacije primitivnih, **pluripotentnih matičnih ćelija** koje se najvećim delom nalaze u koštanoj srži – glavnom mestu stvaranja krvnih ćelija (hematopoeze) kod odraslih.

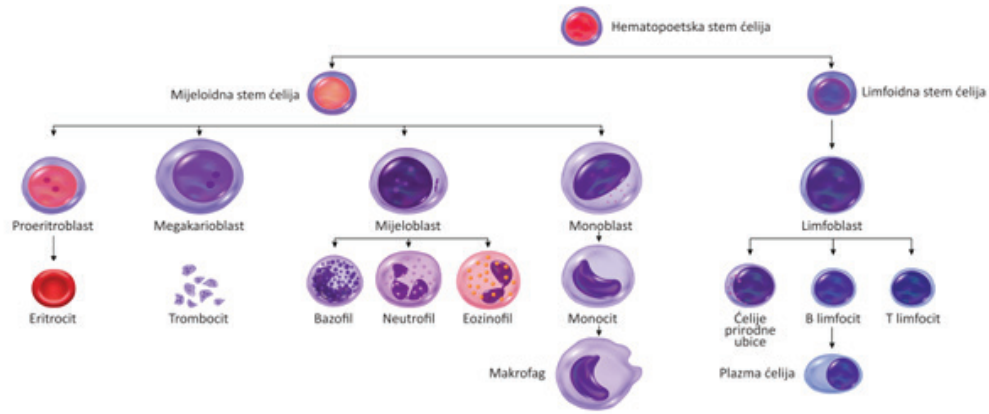
Koštana srž je smeštena u šupljinama kostiju i ima mekšu, sunđerastu strukturu. U mladosti je bogata krvotvornim tkivom i crvenkaste boje zbog visokog sadržaja hemoglobina u ćelijama koje se tu stvaraju. Tokom starenja, deo aktivnog hematopoetskog tkiva biva zamenjen masnim tkivom, pa koštana srž poprima žućkast izgled i smanjuje se njen kapacitet za stvaranje novih krvnih ćelija.

Matične (engl**.** ***stem***) **ćelije koštane srži** imaju dve ključne osobine:

1. **Samoobnavljanje** – sposobnost da mitotičkom deobom stvaraju nove matične ćelije istih osobina.
2. **Diferencijacija** – mogućnost da se razviju u specijalizovane, zrele krvne ćelije.

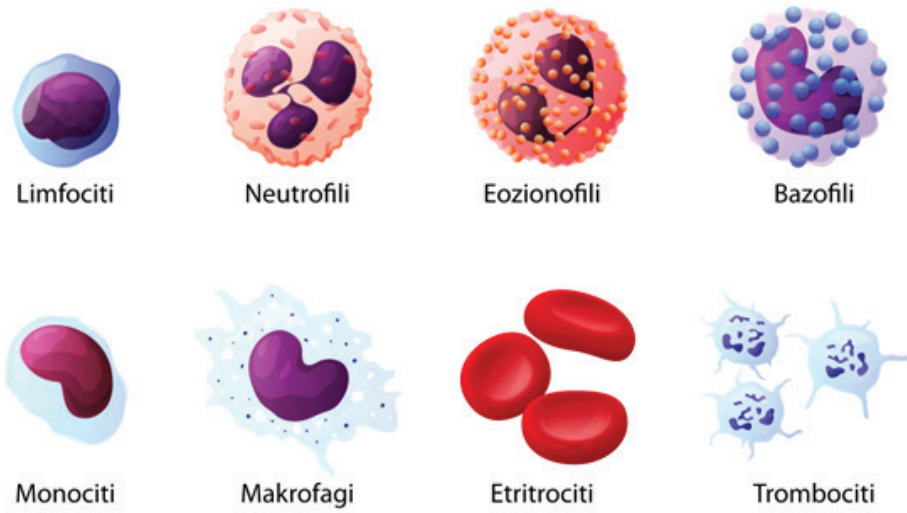
Na osnovu pravca diferencijacije, razlikujemo:

- **Pluripotentnu matičnu ćeliju** – polaznu ćeliju iz koje nastaju sve ostale krvne loze.
- **Mijeloidnu matičnu ćeliju** – od nje se razvijaju prekursori eritrocita, granulocita, monocita i trombocita.
- **Limfoidnu matičnu ćeliju** – daje prekursore limfocita T, B i NK ćelija.



Slika 3.1. Hematopoeza

Nakon što započne proces diferencijacije, ćelije gube sposobnost samoobnavljanja i nazivaju se **progenitorske ćelije**. One se, pod uticajem citokina i faktora rasta, razvijaju u prepoznatljive prekursore svake krvne loze (npr. proeritroblaste, megakarioblaste, mijeloblaste, monoblaste), a potom u zrele krvne elemente.



Slika 3.2. Krvne loze

3.2. ERITROCITI

Eritrociti ili crvena krvna zrnca najbrojniji su oblik ćelijskih elemenata krvi. Njihova glavna uloga je prenos gasova – kiseonika od pluća do tkiva i dela ugljen-dioksida iz tkiva nazad u pluća. Ovu funkciju omogućavaju dve ključne supstance prisutne u eritrocitu: hemoglobin – specijalizovani metaloprotein za vezivanje kiseonika, i karboanhidraza – enzim koji ubrzava pretvaranje ugljen-dioksida i vode u bikarbonatne jone i obrnuto.

Najveći deo ugljen-dioksida ne putuje vezan za hemoglobin, već u obliku bikarbonata (HCO_3^-) koji nastaju u citoplazmi eritrocita a potom difunduju u plazmu, a na njihovo mesto ulazi jon hlorida (Ambiržeov efekat). Karboanhidraza omogućava da se ta reakcija odvija i do nekoliko hiljada puta brže nego spontano.

U krvi odraslog muškarca normalno se nalazi oko 5,4 miliona eritrocita po mikrolitru, a kod žena oko 4,8 miliona.

Stvaranje eritrocita – eritropoeza

Zreli eritrociti ne sadrže jedro ni organele i ne mogu da se dele. Zbog toga se stalno moraju obnavljati u procesu koji se naziva eritropoeza. Svake sekunde iz koštane srži u krv ulazi oko 2–3 miliona novih eritrocita.

Proces započinje u pluripotentnim matičnim ćelijama koštane srži, koje se diferenciraju pod uticajem različitih hormona i faktora rasta. Ključni podsticaj za eritropoezu je hipoksija (smanjen dotok kiseonika do tkiva), koja stimuliše lučenje eritropoetina – hormona koji se dominantno stvara u bubrezima (oko 90%), a manjim delom u jetri. Eritropoetin deluje na prekursore u koštanoj srži, ubrzavajući njihovo sazrevanje i ulazak zrelih eritrocita u cirkulaciju. Kada se uspostavi normalan dotok kiseonika, lučenje eritropoetina se smanjuje, čime se broj eritrocita održava stabilnim.

Klinički primer: Eritropoetin

Kod hronične bubrežne bolesti bubrezi ne luče dovoljno eritropoetina, pa koštana srž usporeno stvara eritrocite i dolazi do anemije (umor, slabost, bledilo). Lek, rekombinantni eritropoetin (epoetin alfa ili darbepoetin) se veže za receptor na eritroidnim prekursorima u koštanoj srži i ubrzava njihovo sazrevanje i dovodi do porasta hemoglobina i hematokrita. Treba redovno pratiti hemoglobin i krvni pritisak jer cilj je umereno povećanje hemoglobina (ne do maksimalnih vrednosti), jer previsok hemoglobin povećava rizik od tromboze i povišenog pritiska.

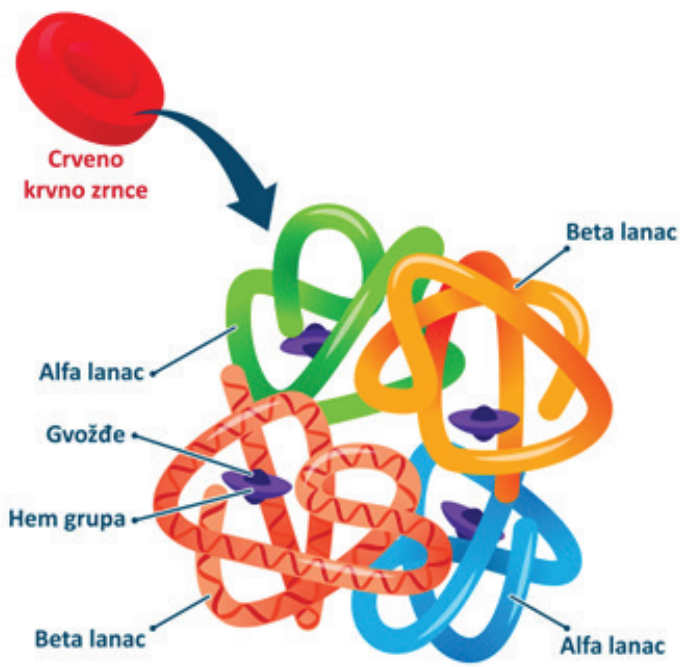
Klinički značaj eritropoeze

Za fiziološko stvaranje eritrocita neophodni su gvožđe, vitamin B6, folna kiselina (B9) i vitamin B12.

- Nedostatak gvožđa i/ili vitamina B6 ometa sintezu hema i dovodi do hipohromne anemije.
- Nedostatak folne kiseline i vitamina B12 ometa sintezu DNK i maturaciju eritrocita, što izaziva megaloblastnu anemiju.
- Poseban oblik manjka vitamina B12, uzrokovan oštećenjem sluznice želuca i nemogućnošću stvaranja unutrašnjeg faktora, naziva se perniciozna anemija.

Građa eritrocita

Eritrocit ima oblik bikonveksnog diska – spljošten je sa obe strane, što mu omogućava veliku površinu za razmenu gasova i lako savijanje pri prolasku kroz uske kapilare. Prečnik mu je oko 8 μm, a debljina 2 μm na obodu i oko 1 μm u sredini. Membrana je elastična i omogućava da se eritrocit provuče i kroz kapilare prečnika manjih od njegovog sopstvenog.



Slika 3.3. Hemoglobin

Hemoglobin

Svaki eritrocit sadrži u proseku oko 250 miliona molekula hemoglobina, što čini preko 98% njegove mase. Hemoglobin se sastoji od četiri polipeptidna lanca (dva alfa i dva beta) i četiri hem-grupe. U centru svake hem-grupe nalazi se atom gvožđa, na koji se reverzibilno vezuje po jedan molekul kiseonika – tako jedan molekul hemoglobina može da prenese četiri molekula O_2.

Pored kiseonika, hemoglobin prenosi i deo CO_2, koji se vezuje za globinski deo proteina i na taj način transportuje iz tkiva u pluća.

Životni ciklus i razgradnja eritrocita

Životni vek eritrocita iznosi oko 120 dana. Tokom vremena, njihova membrana postaje manje elastična i podložna oštećenjima, posebno pri prolasku kroz slezinu i jetru, gde ih fagociti uklanjaju iz cirkulacije.

Hemoglobin se tada razlaže:

- **Globin** – razlaže se na aminokiseline koje se ponovo koriste.
- **Gvožđe** – otpušta se iz hem-grupe i transportuje uz pomoć transferina do mesta skladištenja (feritin) ili nove sinteze hemoglobina.
- **Preostali deo hem-grupe** – pretvara se u biliverdin, zatim u bilirubin, koji jetra izlučuje putem žuči u creva. Tamo bakterije razgrađuju bilirubin do urobilinogena. Deo se izlučuje fecesom u obliku sterkobilina (braon pigment), a deo putem urina u obliku urobilina (žuti pigment).

Klinički primer: Sideropenijska anemija (manjak gvožđa)

Nedostatak gvožđa, oslabljena sinteza hema u hemoglobinu, mikrocitni, hipohromni eritrociti, smanjena sposobnost prenosa kiseonika. Tipični uzroci su: hroničan gubitak krvi, nedovoljan unos ili slaba apsorpcija, povećane potrebe (rast, trudnoća). Hipoksija pojačava eritropoetin, ali bez gvožđa eritropoeza ostaje neefikasna. Laboratorijski nalaz hemoglobin nizak; eritrociti manji i bleđi; feritin nizak, ukupni kapacitet vezivanja gvožđa visok, zasićenje transferina nisko. Terapija oralno gvožđe (uz vitamin C radi bolje apsorpcije) uz oporavak eritropoeze; retikulociti rastu u narednih 7–10 dana.

Značaj bilirubina

Povišene vrednosti bilirubina u krvi (**hiperbilirubinemija**) ukazuju na poremećaje u radu jetre ili pojačanu razgradnju eritrocita. Kod novorođenčadi, nezrelost jetre može dovesti do prolaznog povećanja bilirubina i pojave fiziološke **žutice** (ikterusa).

3.3. LEUKOCITI

Leukociti ili bele krvne ćelije čine raznovrsnu grupu ćelija čija je glavna uloga odbrana organizma od infekcija i uklanjanje oštećenih ili izmenjenih ćelija, toksina i produkata metabolizma. Za razliku od eritrocita, većinu svojih funkcija obavljaju van krvotoka, migrirajući u tkiva gde su potrebni.

Po poreklu, leukociti nastaju iz zajedničke populacije mijeloidnih i limfoidnih progenitorskih ćelija u koštanoj srži.

- Granulociti (neutrofili, eozinofili i bazofili) i monociti pripadaju prvoj liniji nespecifične (urođene) odbrane.
- Limfociti se razvijaju iz limfoidne loze i učestvuju u specifičnom (stečenom) imunskom odgovoru – kako ćelijskom, tako i humoralnom.

Vrste leukocita

Po morfologiji postoje dva osnovna tipa belih krvnih ćelija, koji se dele prema prisustvu citoplazmatskih granula i obliku jedra:

- Granulociti ili polimorfonuklearni leukociti – neutrofili, eozinofili i bazofili.
- Agranulociti ili mononuklearni leukociti – monociti i limfociti.

Granulociti su sferne ćelije sa višelobularnim jedrom i jasno vidljivim granulama, dok agranulociti imaju jedno, najčešće ovalno ili bubrežasto jedro i glatku citoplazmu. I jedni i drugi poseduju lizosomske enzime i sekretorne vezikule, ali nemaju hemoglobin.

Broj leukocita u krvi

Fiziološki broj leukocita kod odraslih iznosi $4–10 \times 10^9$/l.

- Smanjen broj (ispod 4×10^9/l) naziva se leukopenija.
- Povećan broj (iznad 10×10^9/l) naziva se leukocitoza.

Promene u broju leukocita mogu nastati usled infekcija, zapaljenskih procesa, hematoloških bolesti, ali i zbog preraspodele ćelija između tkiva i krvotoka.

Nastanak leukocita

Formiranje leukocita počinje u koštanoj srži.

- Mijeloidna loza daje neutrofile, eozinofile, bazofile i monocite.
- Limfoidna loza daje T i B limfocite i ćelije prirodne ubice (NK ćelije).

Limfociti se nakon sazrevanja delimično razvijaju i u sekundarnim limfoidnim organima (timus, slezina, limfni čvorovi, tonzile, Pejerove ploče). Leukociti iz koštane srži ulaze u krv po potrebi, često kao odgovor na infekciju ili povredu. U krvotoku se zadržavaju nekoliko sati, a zatim prelaze u tkiva gde mogu ostati danima ili duže.

Osnovne osobine leukocita

1. Migracija (dijapedeza) – izlazak iz krvnih sudova kroz zid kapilara u tkivo.
2. Ameboidno kretanje – aktivno pomeranje kroz tkivo brzinom do 40 μm/min.
3. Pozitivna hemotaksija – usmereno kretanje ka mestu infekcije pod dejstvom hemijskih signala.
4. Fagocitoza – sposobnost ingestije i razgradnje stranih čestica, mikroorganizama ili ćelijskih ostataka (neutrofili, monociti, makrofagi, delom eozinofili).

Pojedinačne vrste leukocita

Neutrofili

Najzastupljeniji leukociti (50–70% svih). Efikasni fagociti i prva linija odbrane od bakterijskih infekcija u krvi. Brzo migriraju na mesto infekcije, ali imaju kratak životni vek – svega nekoliko sati u cirkulaciji, kraći tokom aktivne fagocitoze. Velike nakupine mrtvih neutrofila čine gnoj.

Eozinofili

Čine 2–4% leukocita. Njihove granule se boje kiselim bojama (eozin) crveno i sadrže enzime koji uništavaju parazite i smanjuju zapaljenske reakcije, posebno u alergijama (npr. astmi). Povišeni brojevi eozinofila viđaju se kod alergija, parazitoza i određenih hroničnih bolesti.

Bazofili

Najređi granulociti (< 1%). U granulama koje se boje baznim bojama tamnoljubičasto i nose histamin (vazodilatacija, povećana propustljivost kapilara) i heparin (antikoagulans). Uključeni su u alergijske reakcije vezivanjem IgE antitela na svoju površinu, što pokreće oslobađanje medijatora zapaljenja.

Monociti

Čine 2–8% leukocita. Najveće krvne ćelije, sa bubrežastim jedrom. U cirkulaciji su nezrele ćelije, sazrevaju u makrofage tek kada pređu u tkiva, postaju dugovečne i snažno fagocitne ćelije, ključne u odbrani od hroničnih infekcija i u prezentaciji antigena limfocitima.

Limfociti

Učestvuju u specifičnom imunskom odgovoru. Čine 20–30% leukocita, ali se većinom nalaze u limfoidnim organima, a ne u krvi.

- **B limfociti** – stvaraju antitela.
- **T limfociti** – posrednici ćelijskog imuniteta (citotoksični, pomoćnički, regulatorni).
- **NK ćelije** – deo urođene odbrane, uništavaju virusom inficirane i tumorske ćelije.

3.4. IMUNITET

Imunitet je sposobnost organizma da se odbrani od patogenih mikroorganizama i drugih štetnih agenasa.

Odbrana se zasniva na postojanju anatomskih barijera (koža, sluznice respiratornog, gastrointestinalnog i urogenitalnog trakta) i na delovanju imunosistema, koji se sastoji od urođenog (nespecifičnog) i stečenog (specifičnog) imuniteta.

Urođeni (nespecifični) imunitet

Ova vrsta odbrane prisutna je od rođenja i pruža brz, ali nespecifičan odgovor na veliki broj potencijalnih patogena.

Mehanizmi urođene odbrane uključuju:

- Fizičke barijere – koža, treplje respiratornog epitela, sluz.
- Hemijske barijere – želudačna kiselina, digestivni enzimi, lizozim u pljuvački i suzama.
- Ćelijske komponente – fagociti (neutrofili, makrofagi), NK ćelije.
- Sistem komplementa – skup plazmatskih proteina koji direktno uništavaju patogene ili pojačavaju delovanje fagocita.

Neutrofili su najbrojniji leukociti i ključni fagociti urođenog imuniteta. Patogene uništavaju:

1. **Fagocitozom** – unoseći ih u ćeliju i razgrađujući enzimima.
2. **Degranulacijom** – oslobađanjem sadržaja svojih granula.
3. **Formiranjem ekstracelularnih zamki (NETs)** – mreža od DNK i proteina koja hvata i ubija mikroorganizme.

Eozinofili učestvuju u odbrani od **parazitskih infekcija** i reaguju u alergijskim stanjima, dok bazofili i mastociti oslobađaju histamin i druge medijatore tokom **alergijskih reakcija**.

Makrofagi i dendritske ćelije fagocituju patogene i predstavljaju antigene limfocitima, povezujući urođeni i stečeni imunitet.

Stečeni (specifični) imunitet

Stečeni imunitet razvija se **nakon kontakta sa određenim patogenom** i obezbeđuje **specifičnu i dugotrajnu zaštitu**.

Deli se na:

1. **Humoralni imunitet** – posredovan B-limfocitima koji stvaraju antitela.
2. **Ćelijski imunitet** – posredovan T-limfocitima.

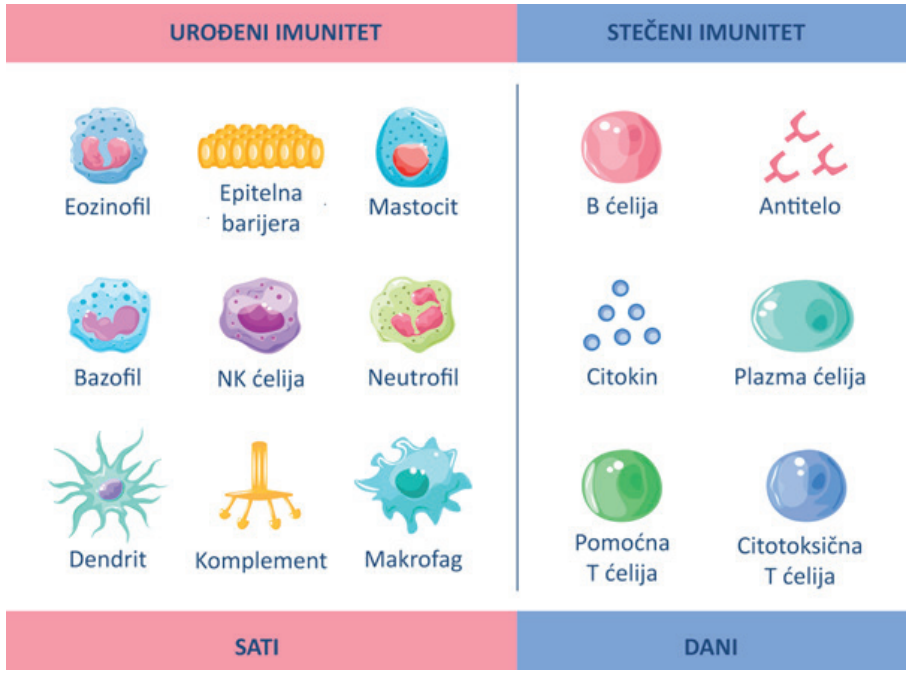
T-limfociti:

- **Citotoksični T-limfociti (Tc)** – uništavaju zaražene i tumorske ćelije.
- **Pomagački T-limfociti (Th)** – stimulišu B-ćelije i druge imune ćelije.
- **Regulatorni T-limfociti (Treg)** – ograničavaju imunsku reakciju.

B-limfociti nakon aktivacije diferenciraju se u plazma ćelije koje proizvode antitela. **NK ćelije** su most između urođenog i stečenog imuniteta – brzo uništavaju virusom zaražene i tumorske ćelije bez prethodne senzibilizacije.

Saradnja urođenog i stečenog imuniteta

Urođeni imunitet reaguje prvi, a njegovi signali aktiviraju stečeni imunitet. Nakon infekcije, stečeni imunitet stvara **imunološku memoriju**, koja omogućava bržu i efikasniju reakciju pri sledećem susretu sa istim patogenom.



Slika 3.4. Imunitet

3.5. TROMBOCITI

Trombociti ili krvne pločice su najmanji formirani elementi krvi, bez jedra, koji imaju ključnu ulogu u **hemostazi** – procesu zaustavljanja krvarenja. Nastaju u koštanoj srži od velikih ćelija nazvanih **megakariociti**, čijim se fragmentisanjem citoplazme oslobađaju u krvotok.

U krvi odrasle osobe normalno se nalazi **150–450 × 10^9 trombocita/l**. Njihov životni vek je relativno kratak – prosečno 7–10 dana, nakon čega se uklanjaju iz cirkulacije, uglavnom u slezini.

Građa i osobine

Trombociti su ovalnog ili diskastog oblika, prečnika 2–4 μm. Nemaju jedro, ali sadrže:

- **Mitohondrije** – obezbeđuju energiju.
- **Granule** – alfa-granule (faktori koagulacije, proteini za reparaciju tkiva) i guste granule (ADP, serotonin, kalcijum).
- **Aktinske i miozinske filamente** – omogućavaju kontrakciju i promenu oblika.

Njihova membrana sadrži glikoproteinske receptore koji omogućavaju prianjanje za oštećeni endotel i međusobno povezivanje u trombocitni čep.

Uloga trombocita u hemostazi

Hemostaza se odvija u tri faze, a trombociti su aktivni u svakoj od njih:

1. Vazokonstrikcija

   Nakon povrede krvnog suda, dolazi do njegovog refleksnog stezanja i smanjenja protoka krvi.

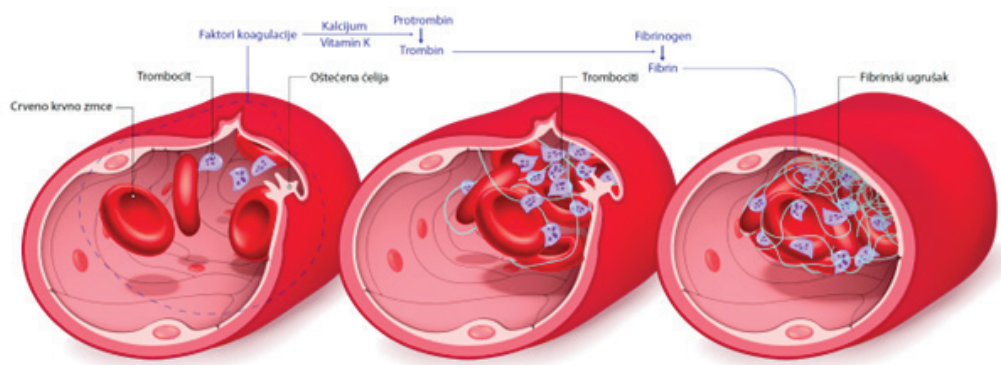
2. Stvaranje trombocitnog (primarnog) čepa
   - Trombociti se aktiviraju kontaktom sa izloženim kolagenom i Fon Vilebrandovim faktorom.
   - Prilepljuju se (adhezija) na mesto povrede.
   - Oslobađaju granule (ADP, tromboksan A_2) koje privlače dodatne trombocite (agregacija).
   - Formiraju privremeni trombocitni čep.

3. Koagulacija (sekundarna hemostaza)

   Aktivacijom kaskade koagulacije stvara se mreža fibrina koja stabilizuje trombocitni čep.

Regulacija broja trombocita

Stvaranje trombocita reguliše hormon **trombopoetin**, koji se pretežno stvara u jetri i bubrezima. Kada se broj trombocita smanji (trombocitopenija), povećava se lučenje trombopoetina, što ubrzava sazrevanje megakariocita i otpuštanje trombocita u krv.



Slika 3.5. Trombociti

Klinički značaj

- **Trombocitopenija** – broj trombocita < 150×10^9/l; povećava rizik od krvarenja. Može nastati usled poremećaja stvaranja (bolesti koštane srži), pojačane potrošnje (diseminovana intravaskularna koagulacija, masivna krvarenja) ili povećanog uništavanja (autoimune bolesti, lekovi).
- **Trombocitoza** – broj trombocita > 450×10^9/l; može biti reaktivna (npr. posle krvarenja ili upale) ili posledica bolesti koštane srži.
- **Kvalitativni poremećaji** – broj može biti normalan, ali funkcija trombocita oštećena, što dovodi do produženog krvarenja (npr. kod uzimanja aspirina).

Klinički primer: Aspirin: inhibicija agregacije trombocita

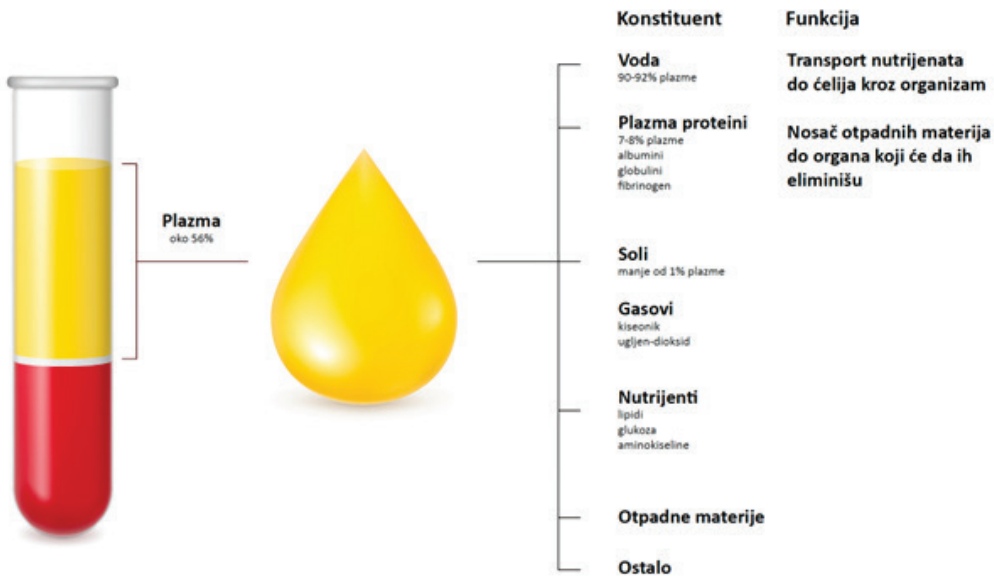
Aspirin, 75–100 mg/dan za prevenciju arterijskih tromboza, ireverzibilno acetiluje ciklooksigenazu-1 (COX-1) u trombocitu i smanjuje sintezu tromboksana A_2 (TXA_2) bez koga je signal sekundarnog glasnika IP_3/DAG–Ca^{2+} pa se integrin GPIIb/IIIa slabije aktivira i fibrinogen ne premošćuje trombocite pa je agregacija oslabljena. Trajanje efekta je 7–10 dana (ceo život trombocita).

3.6. KRVNA PLAZMA I NJENE KOMPONENTE

Krv se sastoji od formiranih elemenata (eritrociti, leukociti i trombociti) i plazme – tečnog dela krvi u kojem su te ćelije suspendovane.

Plazma čini oko 55% ukupnog volumena krvi kod odrasle osobe, dok ostatak (45%) otpada na formirane elemente.

Plazma je bledožute boje zbog prisustva bilirubina i drugih pigmenata, a njen pH iznosi oko 7,4 (slabo alkalna reakcija). Glavna uloga plazme je transport hranljivih materija, hormona, gasova, otpadnih produkata i proteina važnih za održavanje homeostaze.



Slika 3.6. Sastav plazme

Sastav plazme

Plazma se sastoji od **vode** (oko 90–92%) i **rastvorenih supstanci** (8–10%).

Rastvorene supstance možemo podeliti na:

1. **Proteine plazme** (oko 7% ukupne zapremine plazme)
   - **Albumini**

     Najzastupljeniji proteini plazme (oko 60% ukupnih proteina). Održavaju onkotski (koloidno-osmotski) pritisak plazme i tako sprečavaju izlazak tečnosti iz krvnih sudova u intersticijum. Učestvuju i u transportu slobodnih masnih kiselina, bilirubina, hormona i lekova.
   - **Globulini**

     Razlikuju se α, β i γ globulini. α i β globulini učestvuju u transportu lipida, vitamina i minerala, dok su γ globulini zapravo imunoglobulini (antitela) od ključne važnosti za odbranu organizma.
   - **Fibrinogen**

     Prekursor fibrina, osnovnog proteina u formiranju krvnog ugruška. Sintetiše se u jetri.

2. **Neorganske materije (elektroliti)**
   - Katjoni: natrijum (Na^+), kalijum (K^+), kalcijum (Ca^{2+}), magnezijum (Mg^{2+})
   - Anjoni: hlorid (Cl^-), bikarbonat (HCO_3^-), fosfati (PO_4^{3-}), sulfati

     Elektroliti regulišu osmotski pritisak, ravnotežu kiselina i baza, prenos nervnih impulsa i kontrakciju mišića.
3. **Organske materije**
   - Hranljive supstance: glukoza, aminokiseline, masne kiseline, lipidi, vitamini
   - Otpadne materije: urea, mokraćna kiselina, kreatinin, bilirubin
4. **Hormone, enzime i gasove**
   - Hormoni iz endokrinih žlezda prenose se plazmom do ciljnih organa.
   - Gasovi: kiseonik (O_2) u maloj količini rastvoren u plazmi, ugljen-dioksid (CO_2) delom rastvoren, delom u obliku bikarbonata.

Funkcije krvne plazme

- **Transportna uloga** – prenosi hranljive materije iz digestivnog sistema, hormone iz endokrinih žlezda i otpadne materije do organa za eliminaciju.
- **Regulacija zapremine krvi** – održavanjem osmotskog pritiska (albumini).
- **Odbrambena funkcija** – preko antitela (imunoglobulina) i proteina komplementa.
- **Učešće u hemostazi** – fibrinogen i drugi faktori koagulacije.
- **Održavanje acidobazne ravnoteže** – putem bikarbonatnog pufera i drugih sistema.
- **Termoregulacija** – distribucija toplote po telu.

3.7. HEMOSTAZA

Hemostaza je fiziološki proces kojim se zaustavlja krvarenje iz oštećenog krvnog suda – odbrambeni mehanizam koji sprečava gubitak krvi posle prekida ili pucanja zida suda. Sastoji se od tri glavne faze:

1. **vazospazam,**
2. **formiranje trombocitnog čepa,**
3. **koagulacija krvi.**

Koagulacija krvi je složen proces kojim se tečna krv pretvara u čvrst ugrušak (koagulum), čime se trajno zatvara oštećenje na krvnom sudu i sprečava dalji gubitak krvi. Ovaj proces je deo **sekundarne hemostaze** i uključuje kaskadu biohemijskih reakcija u kojima neaktivni **faktori koagulacije** prelaze u svoje aktivne oblike.

Faze koagulacije

Proces koagulacije može se podeliti na tri glavne faze:

1. **Formiranje protrombin-aktivatora**

   Može započeti spoljašnjim (ekstrinzičnim) ili unutrašnjim (intrinzičnim) putem:

   - Ekstrinzični ili spoljašni put – pokreće se kada krv dođe u kontakt sa tkivnim faktorom (TF, faktor III) oslobođenim iz oštećenog tkiva. Brži je i završava se za nekoliko sekundi.
   - Intrinzični ili unutrašnji put – aktivira se kada krv dođe u kontakt sa oštećenim endotelom ili kolagenom subendotela. Svi faktori ovog puta već se nalaze u krvi. Sporiji je (minuti), ali daje snažniji odgovor.
   - Oba puta se spajaju u tzv. zajednički put formiranja protrombin-aktivatora (aktivni faktor X sa faktorom V i kalcijumom).

2. **Konverzija protrombina u trombin**

   Pod dejstvom protrombin-aktivatora, protrombin (faktor II) se pretvara u trombin – ključni enzim koagulacije.

3. **Formiranje fibrina i stabilizacija ugruška**

   Trombin pretvara fibrinogen (faktor I) u rastvorljive niti fibrina koje formiraju mrežu. Uz pomoć faktora XIII, fibrinska mreža se stabilizuje, hvata krvne ćelije i formira čvrst tromb.

67

Uloga kalcijuma i vitamina K

- **Kalcijum (Ca^{2+})** – neophodan za većinu reakcija koagulacione kaskade (faktor IV).
- **Vitamin K** – potreban za sintezu faktora II, VII, IX i X u jetri. Nedostatak vitamina K dovodi do produženog vremena koagulacije.

3.8. FAKTORI KOAGULACIJE

Faktori koagulacije su numerisani rimskim brojevima od I do XIII. Većina njih su proteini plazme koje proizvodi jetra.

Tabela 3.1. Faktori koagulacije

Broj	Naziv faktora	Drugi naziv / funkcija
I	Fibrinogen	Prekursor fibrina
II	Protrombin	Prekursor trombina
III	Tkivni faktor (TF)	Aktivator ekstrinzičnog puta
IV	Kalcijum (Ca^{2+})	Neophodan kofaktor
V	Labilni faktor	Kofaktor faktora X
VII	Stabilni faktor	Aktivira faktor X u ekstrinzičnom putu
VIII	Antihemofilni faktor A	Nedostatak → hemofilija A
IX	Antihemofilni faktor B	Nedostatak → hemofilija B
X	Stuart–Prower faktor	Početak zajedničkog puta
XI	Antihemofilni faktor C	Nedostatak → hemofilija C
XII	Hagemanov faktor	Aktivira intrinzični put
XIII	Faktor stabilizacije fibrina	Učvršćuje fibrinsku mrežu

Regulacija koagulacije

Organizam ima mehanizme koji sprečavaju preteranu koagulaciju:

- **Antitrombin III** – inhibira trombin i druge faktore.
- **Protein C i protein S** – inaktiviraju faktore Va i VIIIa.
- **Fibrinolitički sistem** – razgrađuje fibrin putem plazmina.

Klinički primeri

- **Hemofilija** – nasledni poremećaj koagulacije zbog nedostatka određenog faktora (najčešće VIII ili IX).
- **Trombofilija** – sklonost preteranoj koagulaciji (npr. mutacija faktora V Leiden).
- **Koagulopatije usled jetrene bolesti** – smanjena sinteza faktora koagulacije.
- **Deficit vitamina K** – produženo vreme krvarenja, posebno kod novorođenčadi ili osoba na terapiji antagonistima vitamina K (varfarin).

3.9. FIBRINOLIZA

Fibrinoliza je proces razgradnje fibrinske mreže u krvnom ugrušku, čime se tromb uklanja nakon što je oštećenje krvnog suda sanirano. Ovaj mehanizam je ključan za održavanje prohodnosti krvnih sudova i sprečavanje prekomerne tromboze.

Mehanizam fibrinolize

1. Plazminogen – neaktivni prekursor enzima plazmina, vezuje se za fibrin u ugrušku.
2. Aktivacija plazminogena – vrši se pomoću:
   - Tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) – proizvode ga endotelne ćelije; glavna uloga u fiziološkoj fibrinolizi.
   - Urokinaznog aktivatora plazminogena (uPA) – učestvuje uglavnom u lokalnoj fibrinolizi u tkivima.
3. Plazmin – aktivni enzim koji razgrađuje fibrin na rastvorljive fragmente (produkti degradacije fibrina – FDP).
4. Inaktivacija plazmina – vrši se pomoću α2-antiplazmina kako bi se proces zaustavio kada nije potreban.

Regulacija fibrinolize

Fibrinoliza mora biti pažljivo kontrolisana kako ne bi došlo do prekomernog razlaganja ugruška:

- PAI-1 (inhibitor aktivatora plazminogena) – sprečava pretvaranje plazminogena u plazmin.
- α2-antiplazmin – direktno inhibira aktivni plazmin.

Klinički značaj fibrinolize

- **Terapijska primena tPA** – koristi se kod akutnog infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i plućne embolije za brzo razlaganje tromba.
- **Poremećaji fibrinolize** – mogu dovesti do sklonosti ka krvarenju (hiperfibrinoliza) ili ka trombozi (hipofibrinoliza).

3.10. ANTIKOAGULANTNI MEHANIZMI ORGANIZMA

Da bi se sprečilo nekontrolisano stvaranje trombova, organizam poseduje niz prirodnih antikoagulantnih sistema koji ograničavaju koagulacionu kaskadu.

Glavni fiziološki antikoagulansi

1. Antitrombin III
   - Inhibira trombin (faktor IIa) i druge serinske proteaze koagulacije (faktore IXa, Xa, XIa, XIIa).
   - Njegovo dejstvo značajno pojačava heparin (endogeni iz mastocitaili u vidu terapijskog heparina).
2. Protein C i Protein S
   - Aktivirani protein C (APC), uz pomoć kofaktora proteina S, inaktivira faktore Va i VIIIa.
   - Time prekida kaskadu i smanjuje stvaranje trombina.
3. Trombomodulin
   - Glikoprotein na površini endotelnih ćelija koji vezuje trombin i aktivira protein C.
4. Inhibitor tkivnog faktora (TFPI)
   - Inhibira kompleks tkivnog faktora (faktor III) i faktora VIIa, čime blokira ekstrinzični put koagulacije.

Ostali mehanizmi zaštite

- Intaktni endotel – proizvodi prostaciklin (PGI_2) i azot-monoksid (NO) koji sprečavaju agregaciju trombocita i šire krvne sudove.
- Glatka površina endotela – smanjuje turbulenciju i mogućnost aktivacije koagulacije.

Klinički značaj

- Deficijencija antitrombina III, proteina C ili S → povećan rizik od venske tromboze i plućne embolije.
- Terapijska primena heparina i varfarina delimično imitira ili pojačava prirodne antikoagulantne mehanizme.

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- Koštana srž je glavno mesto stvaranja krvnih ćelija kod odraslih. Sve krvne ćelije potiču od pluripotentnih matičnih ćelija koje se diferenciraju u mijeloidnu ili limfoidnu lozu.
- Eritrociti prenose kiseonik i uklanjaju CO_2; nastaju eritropoezom uz regulaciju eritropoetinom iz bubrega; životni vek ~ 120 dana.
- Leukociti su ključni u odbrani od infekcija i uklanjanju oštećenih ćelija:
  - Granulociti:
    - Neutrofili – najbrojniji, prva linija odbrane, fagocitoza bakterija.
    - Eozinofili – odbrana od parazita, uloga u alergijama.
    - Bazofili – alergijske reakcije, oslobađaju histamin i heparin.
  - Agranulociti:
    - Monociti – prelaze u makrofage u tkivima, fagocitoza, prezentacija antigena.
    - Limfociti – specifični imunitet (B, T, NK ćelije).
- Trombociti učestvuju u hemostazi – primarnoj (trombocitni čep) i sekundarnoj (koagulacija); životni vek 7–10 dana.
- Krvna plazma čini 55% zapremine krvi; sadrži vodu, proteine (albumin, globuline, fibrinogen) i rastvorene materije (elektroliti, hormoni, hranljive i otpadne supstance).
- Koagulacija se odvija spoljnim (ekstrinzičnim) i unutrašnjim (intrinzičnim) putem koji se spajaju u zajednički put stvaranja fibrina. Faktori koagulacije označeni su rimskim brojevima.
- Fibrinoliza razgrađuje fibrin pomoću plazmina, uz regulaciju aktivatora i inhibitora fibrinolize.
- Prirodni antikoagulantni mehanizmi: antitrombin III, proteini C i S, trombomodulin, TFPI, prostaciklin, NO.

- Imunitet se deli na urođeni (brz, nespecifičan – fizičke i hemijske barijere, fagociti, NK ćelije, komplement) i stečeni (specifičan – humoralni: B-ćelije, antitela; ćelijski: T-ćelije). NK ćelije povezuju oba sistema i uništavaju virusom zaražene i tumorske ćelije.

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

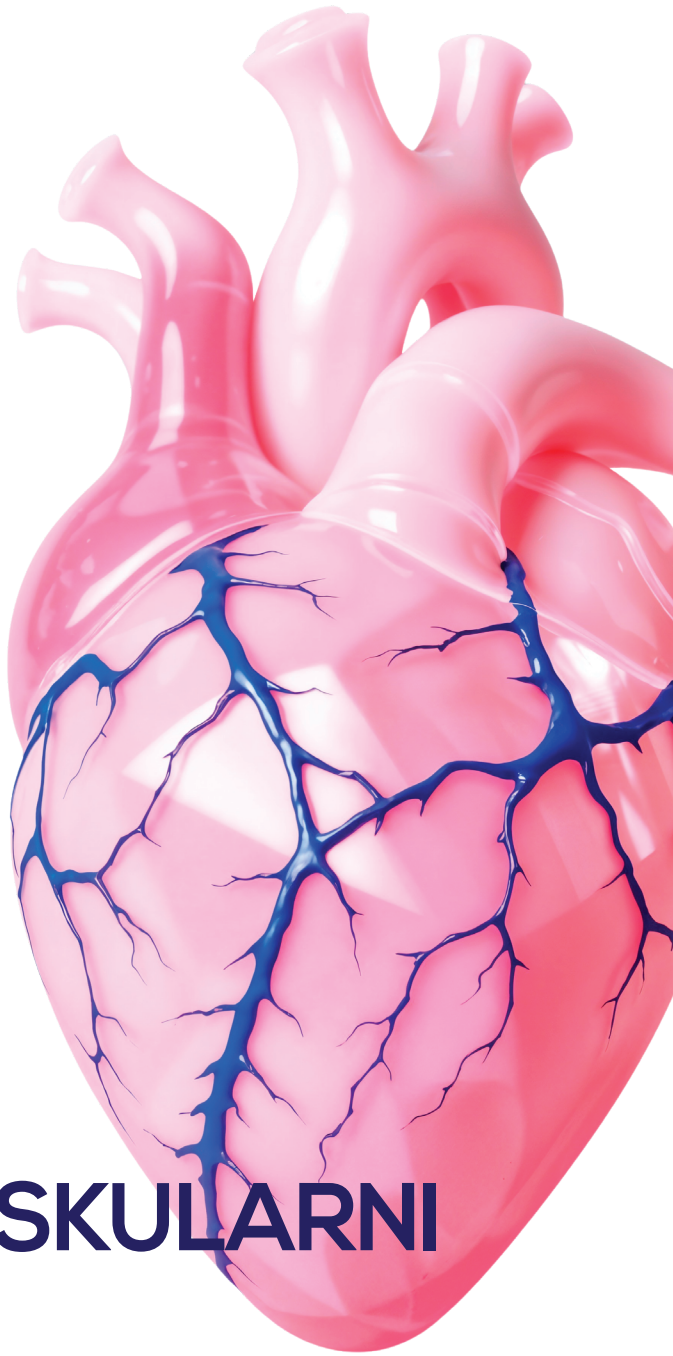
Costanzo LS. Physiology. 7th ed. Elsevier; 2022.

Hoffbrand AV, Moss PAH. Hoffbrand's Essential Haematology. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2019.

Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. Development. 2013;140(12):2463–2467.

4. Poglavlje





KARDIOVASKULARNI SISTEM

4. KARDIOVASKULARNI SISTEM

Kardiovaskularni sistem je odgovoran za transport kiseonika, hranljivih materija, hormona i otpadnih materija do i od svih ćelija u organizmu. Ovaj složeni sistem funkcioniše kao **zatvorena cirkulatorna mreža**, čiji su glavni delovi:

- **Srce** – centralna pumpa koja omogućava neprekidan tok krvi
- **Krvni sudovi** – arterije, kapilari i vene kroz koje se krv distribuira do tkiva i organa.

Zbog složenosti i značaja, poglavlje o kardiovaskularnom sistemu podeljeno je na dva tematska dela:

- **Srce** – anatomija, fiziologija kontrakcije, sprovodni sistem, srčani ciklus, funkcionalni kapacitet (VO_2max) i klinički primeri
- **Cirkulacija ili krvotok** – krvni pritisak, fiziologija cirkulacije, venski povratak, kao i lokalna, nervna i hormonska regulacija krvnog toka

Ova podela omogućava studentima da sistematski razumeju kako funkcioniše **mehanička pumpa** (srce) i kako se krv **efikasno raspoređuje** po organizmu (krvotok), što je osnova za razumevanje patofiziologije i farmakologije kardiovaskularnih poremećaja.

4.1. SRCE

Srce je mišićni organ veličine pesnice, smešten u sredogrudju (medijastinumu), iza grudne kosti, između pluća. Okruženo je zaštitnom ovojnicom koja se naziva **perikard**. Perikard ima dva sloja – spoljašnji fibrozni i unutrašnji serozni, a između njih se nalazi mala količina tečnosti koja omogućava slobodno kretanje srca prilikom svakog otkucaja, smanjujući trenje.

Građa srca i tok krvi

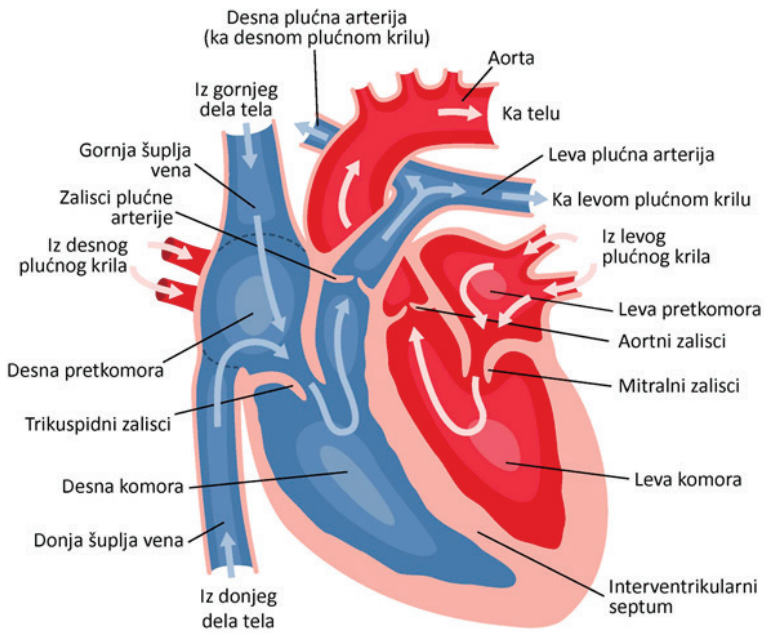
Srce se sastoji od **četiri šupljine** – dve pretkomore (atrijumi) i dve komore (ventrikuli). Leva i desna strana funkcionišu kao dve odvojene pumpe:

- **Desna strana** prima deoksigenisanu krv iz tela i šalje je u pluća putem **plućne (male) cirkulacije** radi oksigenacije.
- **Leva strana** prima oksigenisanu krv iz pluća i distribuira je kroz **sistemsku (veliku) cirkulaciju** ka svim organima i tkivima.

Zalisci (valvule) u srcu omogućavaju jednosmeran tok krvi i sprečavaju njen povratak. Njihovo pravilno funkcionisanje je ključno za efikasnu cirkulaciju.

Srce se klinički posmatra kao da postoje dve odvojene pumpe, pri čemu desna strana srca pumpa **deoksigenisanu krv** u pluća kroz plućnu cirkulaciju, a leva strana srca pumpa **oksigenisanu krv** do svih drugih tkiva u telu kroz sistemsku cirkulaciju. Krv koja cirkuliše kroz telo isporučuje kiseonik i hranljive materije i sakuplja otpadne proizvode, vraća se u srce kroz velike vene – **gornju šuplju venu i donju šuplju venu – u desnu pretkomoru**. Ova komora prima svu deoksigenisanu krv iz sistemske cirkulacije.

Između desne pretkomore i desne komore nalazi se **trikuspidalni zalistak**. Desna komora pumpa krv kroz plućne valvule u plućnu arteriju, koja nosi krv u pluća. Dakle, desna strana srca je poznata kao desno srce ili kao mali krvotok, koja šalje krv koja je cirkulisala kroz telo u pluća radi reoksigenacije. Nakon što se krv oksigeniše u plućima, ona se plućnim venama transportuje nazad u srce kroz **levu pretkomoru**. Između leve pretkomore i leve komore nalaze se bikuspidalni – mitralni zalisci. Krv napušta levu komoru prolazeći kroz **aortu** i distribuira se u sistemsku cirkulaciju. Leva strana srca je poznata kao **levo srce** i deo je sistemske cirkulacije. Ona prima oksigenisanu krv iz pluća da bi snabdela sva tkiva.



Slika 4.1. Anatomija i fiziologija srca

Kod zdravih osoba, protok krvi je tih i laminaran. Međutim, kada valvule ne funkcionišu pravilno, može doći do **šumova** – karakterističnih zvukova koji ukazuju na turbulentan tok krvi, što se može čuti stetoskopom. Šumovi mogu biti posledica **stenoze** (suženja) valvule ili **insuficijencije** (prolaska krvi u suprotnom pravcu).

Kod dece i sportista se često čuju tzv. benigni funkcionalni šumovi, koji nemaju klinički značaj. Patološki šumovi zahtevaju dalje ispitivanje i, u nekim slučajevima, zamenu valvule.

Miokard – srčani mišić

Mišićni sloj srca naziva se **miokard**. To je aktivna komponenta srca odgovorna za njegovo ritmičko stezanje i opuštanje, čime se omogućava pumpanje krvi. Debljina miokarda varira u različitim delovima srca: najdeblji je u **levoj komori**, jer ona mora da generiše visok pritisak kako bi krv dospela do svih organa tela, dok je u desnoj komori tanji, jer pumpa krv samo do pluća.

Miokard se razlikuje i po strukturi i po funkciji od skeletnih mišića:

Tabela 4.1. Razlike između skeletnih mišića i miokarda

Osobina	Skeletni mišić	Miokard (srčani mišić)
Lokacija	U celom telu	Samo u srcu
Izgled vlakana	Duga, cilindrična vlakna, višejedarna	Kraća, razgranata vlakna, jedro centralno
Tip aktivnosti	Voljna kontrakcija	Nevoljna, ritmička kontrakcija
Tip vlakana	Mešavina tipa I i II vlakana	Samo vlakna slična tipu I – visoko oksidativna
Stimulacija	Nervna (voljna)	Spontana ritmičnost + autonomna regulacija
Povezanost ćelija	Nepovezane ćelije	Povezane interkalatnim diskovima i poroznim vezma (*gap junction*)
Mehanizam nastanka kontrakcije	Akcioni potencijal dolazi spolja (motoneuron)	Vlastiti pejsmejkeri + sprovodni sistem koji izaziva okidanje akcionih potencijala

Srčana vlakna su **poprečno prugasta**, kao i skeletna, ali se razlikuju po tome što su međusobno **anatomski i funkcionalno povezana** pomoću specijalizovanih struktura koje se nazivaju **interkalatni diskovi**. Ovi diskovi sadrže:

- **Dezmozome**, koji mehanički povezuju ćelije i sprečavaju njihovo razdvajanje pri kontrakciji.
- **Porozne veze** (***gap junctions***), koji omogućavaju brzo širenje akcionog potencijala sa jedne ćelije na drugu, što omogućava da srce funkcioniše kao **funkcionalni sinicijum** – svi delovi miokarda se kontrahuju gotovo istovremeno.

Još jedna važna razlika između miokarda i skeletnih mišića je način na koji se kontrakcija inicira. Kod skeletnog mišića, kontrakcija zavisi od dolaska impulsa iz motornog neurona, dok **srčani mišić ima sposobnost spontane depolarizacije**, bez spoljašnje stimulacije.

Kao i svi mišići, i miokard zahteva stalno snabdevanje kiseonikom i hranljivim materijama. Međutim, krv koja prolazi kroz srčane komore ne ulazi direktno u miokard. Srčani mišić ishranjuju **koronarne arterije**, koje se odvajaju sa početka aorte i obavijaju srce. Tokom faze opuštanja srca **(dijastole)** krv ulazi u ove arterije i tako obezbeđuje ishranu srčanom tkivu.

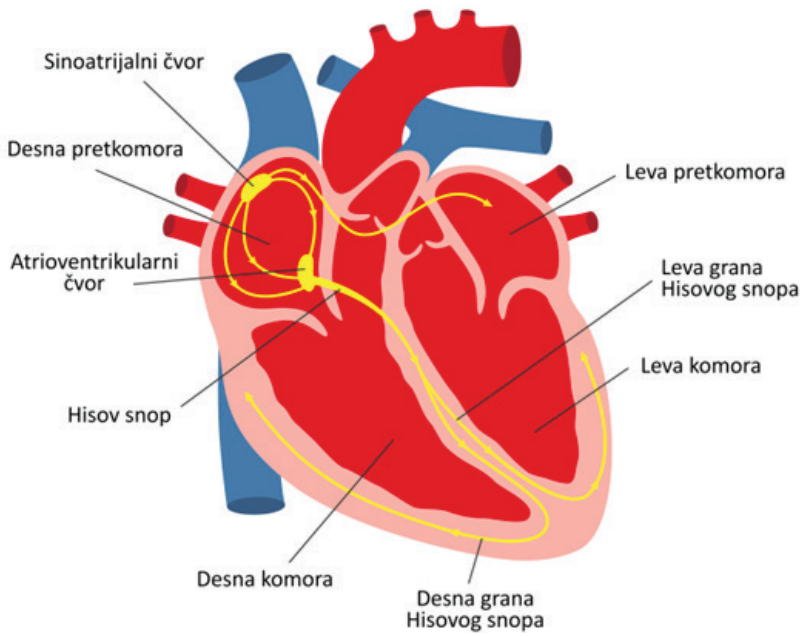
Kod sportista, kao i kod osoba koje redovno vežbaju, može doći do **fiziološke hipertrofije miokarda**, posebno leve komore, kao adaptacija na povećane zahteve. Ovo povećanje mase srčanog mišića poboljšava kapacitet srca da izbacuje veću količinu krvi po otkucaju i zove se **sportsko srce**. Sa druge strane, **patološka hipertrofija**, kao što se javlja kod arterijske hipertenzije ili valvularnih bolesti, nije adaptivna i može dovesti do srčane insuficijencije.

4.2. SPROVODNI SISTEM SRCA

Jedna od jedinstvenih osobina srca je njegova sposobnost da **samostalno generiše električne impulse**, bez potrebe za nervnom stimulacijom. Ovu sposobnost omogućava specijalizovani **sprovodni sistem srca**, koji se sastoji od modifikovanih mišićnih ćelija miokarda. Ove ćelije ne služe za kontrakciju, već za stvaranje i provođenje impulsa koji pokreću ritmične kontrakcije srca.

Komponente sprovodnog sistema:

1. **Sinoatrijalni (SA) čvor** – glavni **pejsmejker** srca, nalazi se u zidu desne pretkomore. Ove ćelije se spontano depolarizuju oko 100 puta u minuti i time određuju **sinusni ritam**.
2. **Atrioventrikularni (AV) čvor** – smešten u dnu desne pretkomore, usporava prolazak impulsa i omogućava da se pretkomore isprazne pre nego što se komore kontrahuju.
3. **Hisov snop** – provodi impuls iz AV čvora kroz interventrikularni septum.
4. **Desna i leva grana Hisovog snopa** – vode impuls ka odgovarajućim komorama.
5. **Purkinjeova vlakna** – završne strukture koje brzo distribuiraju impuls do svih delova komora, omogućavajući da se ventrikuli kontrahuju istovremeno.



Slika 4.2. Sprovodni sistem srca

Ovaj sistem obezbeđuje **koordinisanu kontrakciju svih srčanih šupljina**, čime se efikasno pumpa krv. Impuls prvo pokrene kontrakciju pretkomora, a zatim komora, u precizno vremenski usklađenom ciklusu.

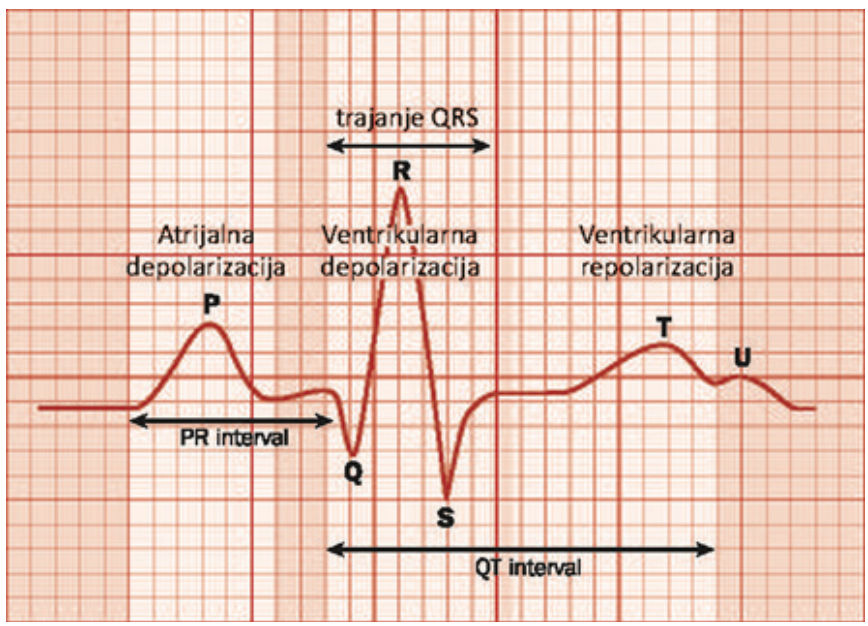
4.3. ELEKTROKARDIOGRAM (EKG)

Električna aktivnost srca može se snimiti i grafički prikazati kao **elektrokardiogram (EKG)**. Ovo je važan dijagnostički alat koji se koristi za praćenje srčane funkcije i otkrivanje poremećaja ritma i provodljivosti.

Standardni EKG koristi **10 elektroda**, koje daju **12 odvoda** – pogleda na električnu aktivnost srca iz različitih uglova. Na osnovu EKG zapisa razlikujemo nekoliko ključnih talasa:

- **P talas: depolarizacija pretkomora** (nastaje kada impuls prolazi iz SA čvora kroz pretkomore).
- **QRS kompleks: depolarizacija komora** (impuls se širi kroz Hisov snop, grane i Purkinjeova vlakna).
- **T talas: repolarizacija komora**, odnosno povratak u stanje mirovanja.

Atrijalna repolarizacija se ne vidi na EKG-u jer se dešava istovremeno sa QRS kompleksom i prikrivena je njegovom amplitudom.



Slika 4.3. EKG talasi – P talas, QRS kompleks, T talas

Napomena: EKG prikazuje samo **električnu aktivnost**, a ne i mehaničku snagu srca. Zbog toga se koristi zajedno sa drugim metodama (ehokardiografija, test opterećenja) za potpunu procenu funkcije srca.

Klinički značaj

Usporeno provođenje (kao kod AV bloka), ektopični impulsi (izvan SA čvora), ili oštećenje miokarda (npr. infarkt) mogu značajno poremetiti ritam i snagu srčanog rada. U takvim slučajevima, pacijentu se može ugraditi **veštački pejsmejker**, mali električni uređaj koji generiše impulse i stimuliše srce kada prirodni sistem zakaže.

4.4. SRČANI CIKLUS: UDARNI VOLUMEN, MINUTNI VOLUMEN, SRČANA FREKVENCIJA

Srce funkcioniše kao efikasna pumpa. Svaki otkucaj srca obuhvata sve mehaničke i električne događaje koji se dešavaju tokom **jednog srčanog ciklusa** – period od početka jedne do početka sledeće kontrakcije.

- **Dijastola (relaksacija)**: komore su opuštene i **pune se krvlju**.
- **Sistola (kontrakcija)**: komore se kontrahuju i izbacuju krv (desno srce u plućnu cirkulaciju, levo u sistemsku). Levo i desno srce rade **usklađeno i neprekidno**.

Faze sistole komora

1. **Izovolumetrijska kontrakcija**: AV zalisci se zatvaraju; semilunarni su zatvoreni; pritisak raste, volumen je isti.
2. **Ejekcija**: kada pritisak u komorama nadvlada aortu (~ 80 mmHg) i plućnu arteriju (~ 8 mmHg) **otvaraju se semilunarni zalisci** i krv se izbacuje, dolazi do **brze ejekcije**, zatim **spore ejekcije** i na kraju se semilunarni zalisci **zatvaraju**.

Faze dijastole komora

1. **Izovolumetrijska relaksacija**: semilunarni zalisci se zatvaraju; pritisak naglo opada, a AV zalisci su još zatvoreni.
2. **Punjenje komora**: kada pritisak u komorama padne ispod onog u pretkomorama, otvaraju se AV zalisci i dolazi do punjenja: brzo punjenje prelazi u sporo punjenje (dijastaza) i kasno punjenje uz kontrakciju pretkomora (dodaje ~ 25% zapremine).

Srčana frekvencija (*Heart Rate* – HR)

Srčana frekvencija označava broj otkucaja srca u minuti i predstavlja jedan od osnovnih pokazatelja **kardiovaskularnog opterećenja i funkcionalnog stanja organizma.** Može se jednostavno izmeriti palpacijom pulsa, najčešće na **radijalnoj ili karotidnoj arteriji.**

Srčana frekvencija u mirovanju (*resting heart rate* – RHR)

U mirovanju, frekvencija srca kod većine zdravih osoba iznosi **60 – (80) 100 otkucaja u minuti**. Ukoliko je broj otkucaja manje od 60 u minuti, tada govorimo o bradikardiji, a ako je više od 100 otkucaja u minuti, kažemo da je u pitanju tahikardija. Kod visoko utreniranih sportista, usled adaptacija kao što je **povećan parasimpatički (vagalni) tonus**, RHR može pasti i ispod **40 otkucaja/min**.

Na RHR mogu uticati:

- **spoljni faktori** (npr. visoka temperatura, visinska hipoksija),
- **stres i emocionalna stanja**,
- **vreme merenja** – pouzdano merenje se preporučuje rano ujutru, pre ustajanja iz kreveta.

Neposredno pre početka fizičke aktivnosti dolazi do anticipatornog porasta srčane frekvencije, što je posledica aktivacije simpatikusa i oslobađanja noradrenalina i adrenalina.

Srčana frekvencija tokom fizičkog napora

Tokom vežbanja, HR se povećava **proporcionalno intenzitetu aktivnosti**, sve dok ne dostigne **maksimalnu vrednost (HRmax)**. U fazi maksimalnog opterećenja, HR prestaje da raste uprkos daljem povećanju intenziteta.

- **HRmax** je individualna i relativno stabilna vrednost koja se **blago smanjuje sa godinama**.
- Klasična formula za procenu HRmax glasi:

  HRmax = 220 - starost

  Primer: Za osobu od 40 godina:

  HRmax = 220 - 40 = **180 otkucaja/min**

Ipak, postoji velika individualna varijabilnost i ove formule daju samo **procenjenu vrednost,** a ne stvarnu izmerenu HRmax, koja se određuje funkcionalnim testovima (npr. spiroergometrijom).

Svaki fiziološki ili patološki faktor koji utiče na srčanu frekvenciju ima **direktan uticaj na protok krvi i krvni pritisak**. Tokom vežbanja, kako se povećava i SV i HR, minutni volumen može porasti i do **5–8 puta** u poređenju sa mirovnim stanjem, posebno kod sportista.

Srčani ciklus

U normalnim uslovima mirovanja (npr. frekvencija od 75 otkucaja/min), **jedan srčani ciklus traje oko 0,8 sekundi.** Od toga:

- **Dijastola** traje ~ 0,5 s (oko 60% ciklusa) – komore se pune krvlju.
- **Sistola traje** ~ 0,3 s (oko 40% ciklusa) – komore se kontrahuju i izbacuju krv.

Važno je napomenuti da se **dijastola značajno skraćuje** pri povećanju srčane frekvencije (npr. tokom fizičke aktivnosti), što može smanjiti vreme punjenja komora i protok kroz koronarne arterije.

Udarni volumen (*Stroke Volume* – SV)

Udarni volumen (SV) predstavlja količinu krvi koju srce izbaci iz komore pri jednoj kontrakciji. On se izračunava kao razlika između:

- **EDV** (end-dijastolnog volumena): količina krvi u komori na kraju dijastole (~ 120 ml u mirovanju).
- **ESV** (end-sistolnog volumena): količina krvi koja ostaje u komori posle sistole (~ 50 ml).

$$\mathbf{SV = EDV - ESV \rightarrow 120\ ml - 50\ ml = 70\ ml}$$

- Kod prosečnih netreniranih osoba u mirovanju: SV ≈ 60–80 ml.
- Kod sportista: SV u mirovanju može biti > 100 ml.
- Tokom vežbanja: SV se povećava i kod netreniranih osoba (do ~ 125 ml), a kod sportista i preko 200 ml.

Udarni volumen određuju četiri faktora:

1. Zapremina venske krvi koja se vratila u srce (srce može da pumpa samo ono što vraća)
2. Ventrikularna rastegljivost (sposobnost da se komora uveća, da se omogući maksimalno punjenje)
3. Ventrikularna kontraktilnost (kapacitet komore da se snažno kontrahuje)
4. Pritisak u aorti ili plućnoj arteriji (pritisak na suprot koga se komore moraju kontrahovati)

Ejekciona frakcija (EF)

Ejekciona frakcija (EF) je procenat krvi izbačen iz komore tokom sistole (SV – udarni volumen ili engl. *stroke volume*) u odnosu na ukupnu zapreminu pre kontrakcije (EDV – *end-dijastolni volumen*), odnosno udarni volumen izražen u procentima:

$$\mathbf{EF = (SV / EDV) \times 100}$$

Primer:

EF = (70 ml / 120 ml) × 100 = **58%**

Normalne vrednosti EF su:

- **> 55%** – normalna pumpna funkcija,
- *40–55%* – blago snižena funkcija,
- **< 40%** – teška disfunkcija leve komore.

EF se koristi u kliničkoj praksi kao važan parametar procene srčane funkcije.

Minutni volumen (*Cardiac Output* – CO)

Minutni volumen je količina krvi koju srce izbaci iz komore za jedan minut:

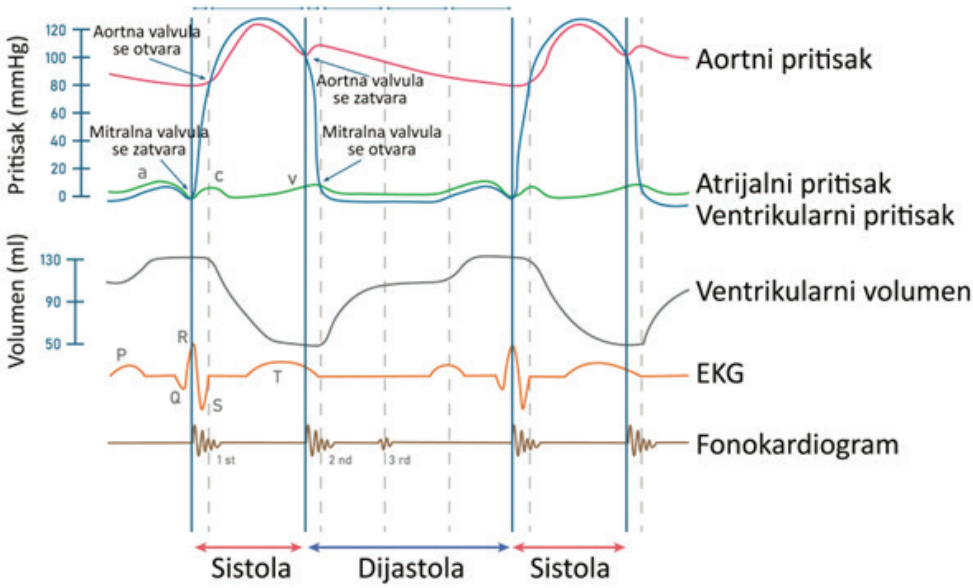
$$\mathbf{CO = SV \times HR}$$

U mirovanju:

- HR = 70 otkucaja/min
- SV = 70 ml

  → **CO = 70 × 70 = 4900 ml/min ≈ 5 l/min**

To znači da srce prosečnog odraslog čoveka u mirovanju izbacuje količinu krvi približno jednaku ukupnoj zapremini krvi u telu – **jednom u minuti.** Kod sportista i tokom vežbanja, CO može porasti do 20–40 l/min zahvaljujući povećanju i SV i HR.



Slika 4.4. Srčani ciklus

Sekvenca događaja (levo → desno)

1. **Kasna dijastola / atrijalna kontrakcija**
   - **P talas** na EKG → kontrakcija pretkomore → **talas „a"** na atrijalnom pritisku.
   - Komora prima *atrial kick* (≈ 20–25% punjenja) → **EDV ≈ 120 ml.**
2. **Početak sistole komore: izovolumetrijska kontrakcija**

- **QRS** → depolarizacija komore. **Mitralna valvula se zatvara** → **S1** (prvi srčani ton).
- Ventrikularni pritisak brzo raste, **volumen se ne menja**; na atrijskom pritisku mali **c talas** (ispupčenje AV zaliska).

3. **Ejekcija**

- Kad ventrikularni pritisak pređe **aortni (~ 80 mmHg), aortna valvula se otvara**.
- **Brzo pa sporo izbacivanje; volumen komore pada** sa ≈ 120 na ≈ 50 ml **(ESV).**
- Aortni pritisak prati ventrikularni (vrh ≈ 120 mmHg).

4. **Kraj sistole / početak relaksacije**
   - **T talas** → repolarizacija komore. **Aortna valvula se zatvara** → **S2** (drugi ton) i **dikrotični zarez** na aortnom pritisku.
   - Počinje **izovolumetrijska relaksacija**: pritisak naglo pada, **volumen isti**.

5. **Rana dijastola: brzo punjenje**
   - Kad ventrikularni pritisak padne ispod atrijalnog, **mitralna valvula se otvara**.
   - Krv brzo ulazi u komoru; moguć **S3** (treći ton) kod brzog punjenja.
   - Na atrijskom pritisku **v talas** (pun atrij tokom sistole) se prazni otvaranjem mitralne valvule.
6. **Srednja dijastola (dijastaza) → kasna dijastola**
   - **Sporo punjenje**, zatim nova **atrijalna kontrakcija** (P talas), EDV se dovršava. Ciklus se ponavlja.

Klinički primer: Šumovi, aritmije i poremećaji srčane funkcije

Primer 1: Šum u srcu kod mladog sportiste

Mlad sportista od 18 godina dolazi na sistematski pregled. Doktor stetoskopom čuje **blagi sistolni šum** iznad srčanog vrha. EKG je uredan, bez znakova ventrikularne hipertrofije ili aritmija. UZ srca pokazuje **prolaps mitralne valvule bez značajnog regurgitacionog toka**.

Ovo je čest primer *benignog funkcionalnog šuma* koji se javlja kod mladih, posebno sportista, i ne zahteva terapiju ni ograničenja u fizičkoj aktivnosti. Prolaps mitralne valvule je prisutan kod 6–17% populacije i najčešće je asimptomatski.

Primer 2: bradikardija kod vrhunskog bicikliste

Iskusni biciklista dolazi na pregled sa **mirujućim pulsom od 38 otkucaja/min**. Nema vrtoglavice ni umora. EKG pokazuje sinusnu bradikardiju, bez AV bloka. Ehografski se vidi **uvećana leva komora sa očuvanom ejekcionom frakcijom**.

Ova bradikardija je **fiziološka adaptacija** na dugotrajni trening izdržljivosti. Povećan udarni volumen omogućava dovoljnu perfuziju tkiva i pri malom broju otkucaja. Ne treba je mešati sa patološkom bradikardijom.

Primer 3: gubitak svesti tokom trčanja

Muškarac, 55 godina, doživeo je **iznenadan gubitak svesti tokom džogiranja**. U kolima hitne pomoći zabeležena je ventrikularna tahikardija (VT), koja se razvila u ventrikularnu fibrilaciju (VF). Primenjen je defibrilator i uspostavljen sinusni ritam. Dalja dijagnostika otkriva **aterosklerotsku bolest koronarnih arterija**.

Ovo je primer životno ugrožavajuće aritmije. VT i VF zahtevaju hitnu defibrilaciju. Uzrok je često ishemijska bolest srca, naročito kod osoba srednje i starije dobi.

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- Srce se sastoji od četiri šupljine: dve pretkomore i dve komore, i funkcioniše kao dvostruka pumpa – desna strana šalje krv u pluća (mali krvotok), a leva u ostatak tela (veliki krvotok).
- Srčani zalisci omogućavaju jednosmeran tok krvi i sprečavaju njen povratak.
- Miokard je specifičan mišić sa svojstvima i građom koja mu omogućava ritmičku, sinhronizovanu i neprekidnu kontrakciju.
- Električni impuls koji pokreće srce potiče iz sinoatrijalnog (SA) čvora i širi se sprovodnim sistemom do Purkinjeovih vlakana.
- Elektrokardiogram (EKG) meri električnu aktivnost srca: P talas (depolarizacija pretkomora), QRS kompleks (depolarizacija komora), T talas (repolarizacija komora).
- Udarni volumen (SV), ejekciona frakcija (EF) i minutni volumen (CO) su osnovni parametri pumpne funkcije srca.

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

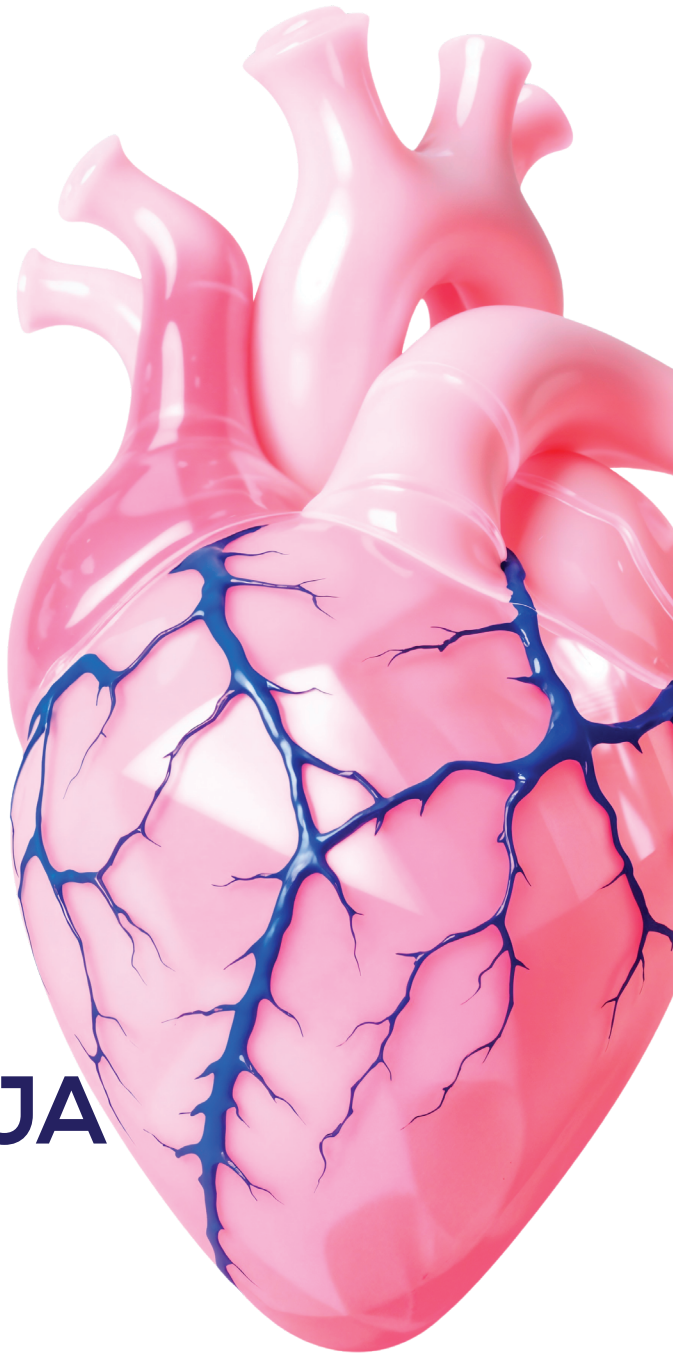
Costanzo LS. Physiology. 7th ed. Elsevier; 2022.

Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 4th ed. Elsevier; 2022.

Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. 3rd ed. Wolters Kluwer; 2022.

5. Poglavlje





CIRKULACIJA ILI KRVOTOK

5. CIRKULACIJA ILI KRVOTOK

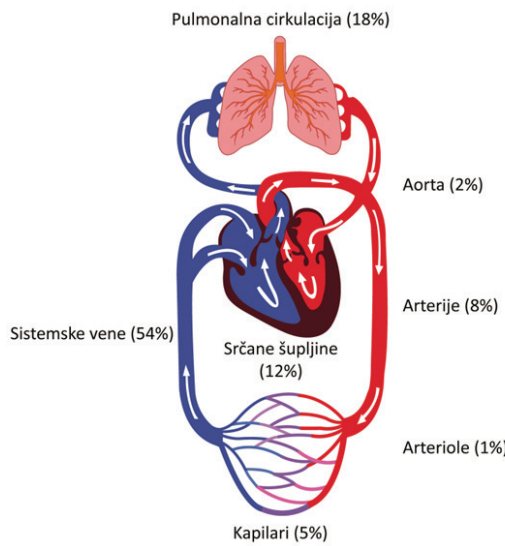
5.1. FIZIOLOGIJA KRVOTOKA: ARTERIJE, KAPILARI, VENE

Krvotok predstavlja zatvoren sistem cevčica različitog prečnika kroz koje krv cirkuliše i obezbeđuje transport kiseonika, hranljivih materija, hormona i otpada između krvi i tkiva. Cirkulacija obuhvata:

- **Veliki (sistemski) krvotok**, koji počinje iz leve komore i obuhvata sve arterije i vene koje opslužuju telo (osim pluća).
- **Mali (plućni) krvotok**, koji počinje iz desne komore i sprovodi krv do pluća radi oksigenacije.

Kretanje krvi kroz krvne sudove zavisi od **razlike u pritisku** između početka i kraja krvnog suda, kao i od **otpora** koji krvni sudovi pružaju protoku krvi.

Cirkulacija predstavlja kontinuiran tok krvi koji ne prestaje i kao što sama reč kaže krv cirkuliše u krugu za čiji početak možemo da uzmemo **levu komoru**. Srce pumpa krv u **aortu, arterije, arteriole** i **kapilare**, gde dolazi do razmene gasova i ulaska O_2 i makronutrijenta u ćeliju i izlaska CO_2 i raspadanutih produkata metabolizma preko **venula u vene** nazad do srca. Određena količina tečnosti iz tkiva ulazi u paralelni sistem zatvorenih sudova, **limfni sistem**, koji drenira limfu kroz ***ductus thoracicus*** u venski sistem.



Slika 5.1. Cirkulacija, raspodela krvi u procentima

Generalno gledano, svaki krvni sud koji odnosi krv iz srca je arterijski, a svaki koji donosi krv u srce je venski. Takođe je dogovorno određeno da je venska krv obojena plavo, a arterijska crveno. Zbog toga arterija ne mora uvek da nosi oksigenisanu krv, pa na primer plućna arterija nosi vensku krv, koja je obojena plavo.

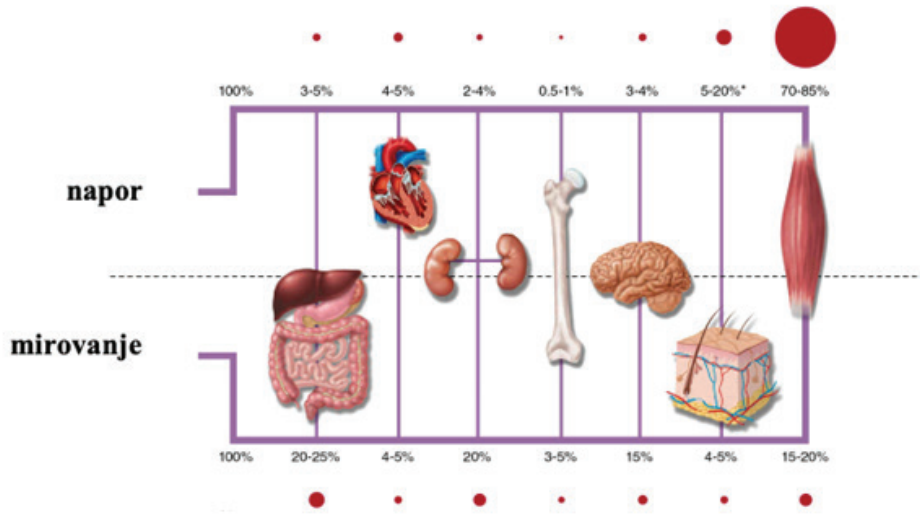
U stanju mirovanja, **54% krvi se nalazi u sistemskim venama**, 12% u srčanim šupljinama, a 18% u pulmonalnoj cirkulaciji, 2% je u aorti, 8% u arterijama, 1% u arteriolama, 5% u kapilarima. Vene su važan rezervoar krvi jer u njih može da se dopremi velika količina krvi, pre nego što se vene rastegnu do tačke kada dalje povećanje zapremine stvara veliki porast venskog pritiska. One su zbog toga **kapacitativni krvni sudovi**. Suprotno njima, male arterije i arteriole su krvni sudovi sa najvećim otporom proticanju krvi jer one predstavljaju glavna mesta perifernog otpora.

Tabela 5.1. Karakteristike različitih krvnih sudova kod ljudi (12% krvi se nalazi u srcu i 18% u plućima)

Krvni sud	Dijametar	Debljina	Ukupna površina cm^2	Procenat zapremine krvi
aorta	2,5 cm	2 mm	4,5	2
arterija	0,4 cm	1 mm	20	8
arteriola	30 µm	20 µm	400	1
kapilar	5 µm	1 µm	4500	5
venula	20 µm	2 µm	4000	54
vena	0,5 cm	0,5 mm	40	
šuplja vena	3 cm	1,5 mm	18	

Distribucija krvi

Distribucija krvi u različita telesna tkiva značajno varira u zavisnosti od neposrednih potreba određenog tkiva u poređenju sa potrebama drugih delova tela. Kao opšte pravilo, metabolički najaktivnija tkiva dobijaju najveće snabdevanje krvlju. U mirovanju pod fiziološkim uslovima, jetra i bubrezi primaju približno polovinu srčanog volumena, dok skeletni mišići u mirovanju primaju samo oko 15% do 20%. Tokom vežbanja, krv se preusmerava na područja gde je najpotrebnija. Tokom teške vežbe izdržljivosti, mišići koji se kontrahuju mogu dobiti do 80% ili više protoka krvi, a protok do jetre i bubrega se smanjuje. Ova preraspodela, zajedno sa povećanjem minutnog volumena, omogućava do 25 puta veći protok krvi u mišiće.

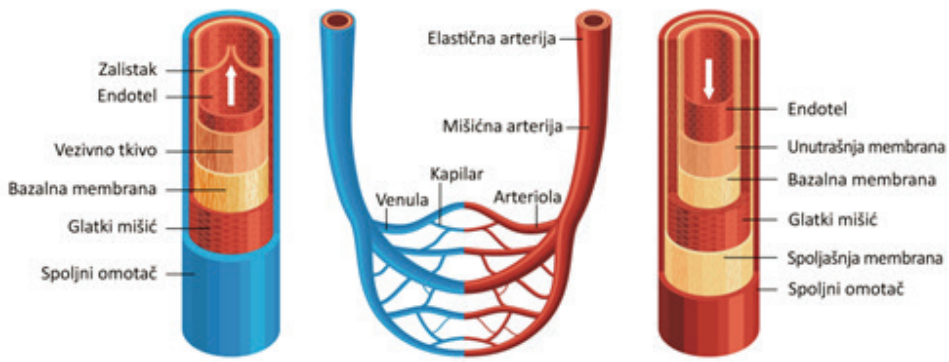


Slika 5.3. Distribucija krvi u mirovanju i tokom vežbanja

Aorta i arterije

Arteriju čine spoljašnji **omotač ili *tunica adventitia*** koji se sastoji od vezivnog tkiva i do koga dolaze nervni završeci simpatikusa, **središnjeg sloja ili tunica media** koji čine glatke mišićne ćelije i **unutrašnji sloj ili *tunica intima*** koji čini endotel.

Endotelne ćelije, koje se nalaze između krvi koja cirkuliše i tunica media-e krvnih sudova su važan organ jer reaguju na promene toka, istezanje, različite cirkulatorne supstance i inflamatorne medijatore. One izlučuju **regulatore rasta i vazoaktivne supstance**.



Slika 5.4. Struktura krvnog suda

Postoje dva osnovna tipa arterija. Kod jednog tipa preovlađuju **elastična** u srednjem sloju, a kod drugog tipa **mišićna vlakna**. Aorta je najbolji primer za arterije elastičnog tipa, što je ujedno značajno za kontinuirani tok krvi, odnosno postojanje sistole i dijastole.

Zidovi aorte i drugih arterija velikog prečnika sadrže **elastično tkivo**, koje se nalazi u unutrašnjim i spoljašnjim elastičnim laminama, koje se isteže u toku sistole i skraćuje tokom dijastole. Što su arterije udaljenije od srca **elastično tkivo se smanjuje**, a mišićnih vlakana ima više, tako da **elastične arterije smenjuju mišićne arterije**.

Ispumpana krv iz srca se nakuplja u početnom delu aorte i rasteže njen zid koristeći kinetičku energiju sistole koju pretvara u potencijalnu energiju rastezanja krvnog suda. Tokom dijastole zid se vraća u početno stanje i održava arterijski pritisak tako da pritisak nikada ne padne na nulu.

Arteriole imaju sličnu građu, samo su tanje. Imaju endotel, u srednjem sloju nemaju elastičnu laminu, već mišićno tkivo koje je tanje, a spoljašnji sloj postoji, ali je tanji.

Arteriole

Krvni sudovi pružaju otpor toku krvi i pritisak opada u svakom delu cirkulacije, ali najviše na nivou arteriola. Prečnik arterija se smanjuje grananjem ka periferiji do arteriole. One imaju snažan mišićni zid, koji predstavlja glavno mesto otpora u cirkulaciji i reguliše periferni otpor i lokalni protok krvi. Male promene poluprečnika krvnog suda utiču na njegov otpor, a time i na protok. Na arteriole se nastavljaju **metarteriole**, koje imaju diskontinuiran mišićni sloj, a na njih kapilari.

Zidovi arteriola sadrže manje elastičnog tkiva, a mnogo više tkiva glatkih mišića. Vaskularni glatki mišići su inervisani **noradrenergičkim** nervnim vlakanima, koja funkcionišu kao **vazokonstriktori**, a u retkim slučajevima (npr. koronarni krvni sudovi) **holinergičkim** vlaknima koja dovode do **vazodilatacije**.

Kapilari

Na arteriole se nastavljaju manji krvni sudovi, metaarteriole, a od njih polazi kapilarna mreža. Na otvorima kapilara postoje **prekapilarni sfinkteri glatkih mišića**. Kapilari imaju manji prečnik na arterijskom kraju (5 μm), a veći na venskom kraju (9 μm). Ukupna površina kapilarnih zidova u telu odraslog čoveka iznosi preko **6300 m^2**, što je nešto manje od površine fudbalskog igrališta (7140 m^2).

U bilo kom trenutku **u kapilarima se nalazi 5% cirkulišuće krvi** koja nosi O_2 i hranljive materije koje ulaze i intersticijum i ćelije, a putem koje se CO_2 i štetni proizvodi razmenjuju i izbacaju preko bubrega i pluća.

Kapilari predstavljaju mesto gde **kiseonik i hranljive materije prelaze iz krvi u tkiva, a ugljen-dioksid i produkti metabolizma prelaze iz tkiva u krv**. To su krvni sudovi najmanjeg prečnika, ali je njihova ukupna površina poprečnih preseka veća nego ukupni poprečni presek bilo kojeg drugog segmenta cirkulacije.

Morfološki, kapilare čine sloj endotelnih ćelija i bazalna membrana, jer zid treba da bude što tanji da bi omogućio što lakšu razmenu supstanci. Kapilari se među sobom razlikuju prema vezama koje postoje između endotelnih ćelija i mogu da budu **kontinualni i diskontinualni** u zavisnosti od funkcije organa.

U skeletnim mišićima i mozgu endotelne ćelije su u kontinuitetu, dok su u **bubregu** u kontinuitetu ali sa otvorima koji se zovu **fenestre**. U skeletnom, srčanom, kao i glatkom mišićnom tkivu, spoj između endotelnih ćelija omogućava prolaz molekula prečnika i do 10 nm, što omogućava plazmi i proteinima da se transportuju duž endotelnih ćelija i izlučuju egzocitozom (vezikularni transport).

U mozgu su spojevi između endotelnih ćelija kapilara kontinuirani, pa je transport uglavnom ograničen na male molekule. Krvno-moždana barijera je selektivna filter-zona između krvi i moždanog parenhima koju grade endotelne ćelije sa *tight junction* vezama, bazalna membrana, periciti i „nožice" astrocita. Njena uloga je da održi stabilnu hemijsku sredinu mozga i zaštiti ga od toksina i patogena. Slobodno prolaze O_2, CO_2 i lipofilne supstance, voda ide preko akvaporina, dok glukoza i aminokiseline ulaze putem transportera (npr. GLUT1, LAT1). Mnogi hidrofilni lekovi ne prolaze. Oštećenje krvno-moždane barijere (upala, trauma, hipertenzija) povećava propustljivost i može dovesti do cerebralnog edema.

Kod većine endokrinih žlezda, intestinalnih resica, kao i delova bubrega, endotelne ćelije imaju manje citoplazme, pa se formiraju **fenestre**. Ti otvori imaju prečnik 20 do 100 nm, pa mogu da dozvole **prolaz većih molekula**.

Kada su endotelne ćelije razmaknute da mogu da prođu veliki molekuli, kao na primer proteini u jetri, zovu se diskontinuirani kapilari. U jetri su sinusoidni kapilari izuzetno porozni, endotel je diskontinuiran, a otvori se pojavljuju između endotelnih ćelija koje nisu zatvorene membranom. Neki od otvora imaju prečnik 600 nm, a neki imaju prečnik i do 3000 nm. Tako je omogućen prolaz velikih molekula, uključujući proteine plazme, što je važno za funkcionisanje jetre.

Transport kroz zid kapilara se odigrava **difuzijom i filtracijom**, mada transport može da se odigrava **transcitozom** (endocitoza na jednoj, a egzocitoza tako nastale vezikule na drugoj strani ćelije).

Za difuziju važe opšti principi o kojima je bilo govora u poglavlju o ćeliji. **Gasovi** i **liposlubilne supstance** prolaze neometano. Hidrosolubilne supstance prolaze kroz interćelijske pukotine. Ukoliko su molekuli veći, kao npr. **proteini onda postoje fenestre ili je endotel diskontinualan**. Kvantitativno, difuzija je važna, jer O_2 i glukoza imaju veću koncentraciju u krvotoku u odnosu na intersticijumsku tečnost, pa difunduju u intersticijumsku tečnost, dok CO_2 difunduje u suprotnom smeru.

Filtracija je određena dejstvom određenih pritisaka: kapilarni hidrostatski pritisak (Pc), hidrostatski pritisak intersticijumske tečnosti (Pi), koloidno osmotski (onkotski) pritisak plazme (πi) i koloidno osmotski pritisak intersticijumske tecnosti (πc).

Filtracijski pritisak je najveći na arterijskom delu kapilara gde dolazi do izlaska tečnosti iz kapilara u intersticijum, pa se kapilarni hidrostatski pritisak (Pc) smanjuje, a intsersticijumski hidrostatski pritisak (Pi) povećava. Povećava se koncentracija proteina u plazmi, jer voda napušta kapilar, a u intersticijumu se koncentracija proteina smanjuje, pa se koloidno-osmotski (onkotski) pritisak plazme povećava, a koloidno-osmotski pritisak intersticijuma smanjuje. Sve ovo utiče na smanjenje filtracijskog pritiska, tako da je na venskom delu kapilara negativan, pa voda iz intersticijuma ulazi u kapilare. Zbog toga se **venski deo kapilara zove i reapsorpcijski**.

Tečnost se kreće u intersticijumski prostor na arterijskom kraju kapilara, a nazad u kapilare na venskom kraju. U drugim kapilarima ravnoteža Starlingovih sila može da bude različita. Na primer, u renalnim glomerulima tečnost ističe skoro celom dužinom kapilara. Osim toga, u crevima tečnost utiče u kapilare celom njihovom dužinom. **Oko 85% filtrirane tečnosti se reapsorbuje u kapilarima, a ostatak se vraća u cirkulaciju putem limfe**. Postoji blaga neravnoteža između filtracije na arterijskom i reapsorpcije na venskom kraju kapilara, pošto proteini u intersticijumu ne mogu da budu apsorbovani na venskom delu kapilara. Važno je upamtiti da se mali molekuli često uravnotežavaju sa tkivom u blizini arterijskog kraja svakog kapilara. U ovoj situaciji, ukupna difuzija može da se poveća povećanjem protoka krvi, tj. razmena je limitirana protokom. Obrnuto, za transfer supstanci koje ne postižu ravnotežu sa tkivima u toku prolaska kroz kapilare kaže se da je difuziono limitiran.

Na filtraciju u kapilarima utiču pritisci. Kada poraste pritisak u kapilarima dolazi do veće filtracije, što je logično jer je gradijent pritiska veći i obrnuto. Kada je onkotski pritisak u kapilarima manji, onda dolazi do smanjenja filtracije. Dobar primer za to je nefrotski sindrom. Međutim, kada je osmotski pritisak u intersticijumu povećan, onda dolazi do povećanja filtracije. To dovodi do izlaska tečnosti iz kapilara u intersticijum i širenja intersticijuma, što u nekim patološkim situacijama može da prouzrokuje edem.

Kapilarni pritisak je neophodan da bi došlo do razmene gasova i hranljivih materija. On varira, što se lako meri u kapilarnom sistemu ispod nokatne ploče kod čoveka gde iznosi **32 mmHg na arterijskom kraju i 15 mmHg na venskom kraju,** a kao srednja vrednost uzima se približno **25 mmHg**. Generalno, pulsni pritisak je prosečno 5 mmHg na arterijskom kraju i nula na venskom kraju. Kapilari su kratki, ali se krv kreće sporo, jer je ukupan poprečni presek kapilarnog sistema veliki. Vreme prolaska od arterijskog do venskog kraja jednog prosečnog kapilara je od jedne do dve sekunde.

Četiri sile određuju da li će tečnost ići iz kapilara u tkivo (filtracija) ili iz tkiva u kapilar (reapsorpcija):

- **Hidrostatički pritisak u kapilaru** ($P_{(}cap_{)}$) – gura tečnost napolje u intersticijum.
- **Hidrostatički pritisak intersticijuma** ($P_{(}is_{)}$) – obično blago negativan, pa „usisava" tečnost iz kapilara u tkivo.
- **Koloidno-osmotski (onkotski) pritisak plazme** ($\pi_{(}plazme_{)}$) – vuče tečnost u kapilar ≈ 28 mmHg. Glavni doprinos daje albumin (broj čestica je bitan, a ne veličina). Donnanov efekat (vezivanje katjona uz negativno naelektrisane proteine) dodatno pojačava ovaj pritisak.
- **Koloidno-osmotski pritisak intersticijuma** ($\pi_{(}is_{)}$) – vuče tečnost iz kapilara u tkivo (manji od onkotskog pritiska plazme).

Ravnoteža duž kapilara je takva da na arterijskom kraju preovlađuje filtracija (više tečnosti izlazi) dok je na venskom kraju jači povrat tečnosti u kapilar (dominira $\pi_{(}plazme_{)}$). Kad se saberu prosečne vrednosti, postoji mali neto filtracioni pritisak ≈ 0,3 mmHg spolja, odnosno oko 2 ml/min (≈ 3 l/dan) viška tečnosti ostaje u tkivu i limfni sistem ga odvodi.

Aktivni i neaktivni kapilari

U tkivima koja su u stanju mirovanja, većina kapilara kolabira. U aktivnim tkivima, metaarteriole i prekapilarni sfinkteri su dilatirani. Intrakapilarni pritisak raste, prevazilazeći kritični pritisak zatvaranja krvnih sudova, i krv protiče kroz sve kapilare. Relaksacija glatkih mišića metaarteriola i prekapilarnih sfinktera nastaje usled dejstva **vazodilatatornih metabolita** koji se stvaraju u aktivnim tkivima. **Bradikinin i histamin** takođe povećavaju kapilarnu permeabilnost.

Limfni sistem

Limfa je tečnost koja se nalazi u limfnim sudovima, koja u sebi sadrži **proteine, masti, limfocite i faktore koagulacije**. Proteini prolaze kroz kapilarni zid, a zatim se putem limfe vraćaju u krvotok. Prosečna koncentracija je 7 g/dl. Masti koje su nerastvorljive u vodi apsorbuju se iz tankog creva u limfu, pa ona zbog visoke koncentracije masti postaje mlečna. U limfi se takođe mogu naći limfociti koji ulaze u cirkulaciju primarno preko limfnih sudova, tako da je broj limfocita u *ductus thoracicusu* veliki. Kao i krv, sadrži faktore koagulacije i može da se koaguliše.

Ravnotežu uspostavlja limfni sistem, koji odnosi višak tečnosti i proteina iz intersticijuma i vraća ih u venski sistem. On je paralelan venskom i počinje limfnim kapilarima na koje se nastavljaju sve veći limfni sudovi, od kojih neki, kao i vene, imaju valvule kojima je usmeren tok limfe. Struktura malih limfnih sudova se razlikuje od kapilarnih u sledećim detaljima: u **endotelu limfnih sudova nema pora, postoji malo bazalne lamine ispod endotela, spojevi između endotelnih ćelija su otvoreni, intercelularne veze nisu tako čvrste**. Toku limfe pomaže kontrakcija glatkih mišića u zidu većih limfnih sudova, kao i kompresija spolja. Na svom putu limfa prolazi kroz limfne žlezde, koje imaju ulogu u odbrani organizma.

Limfa se vraća u cirkulaciju tako što se najveći limfni sudovi, ***ductus thoracicus*** (drenira limfu iz leve polovine i donjeg dela desne polovine tela) i ***ductus lymphaticus dexter*** (drenira limfu iz gornjeg dela desne polovine tela), ulivaju u venske krvne sudove.

Količina tečnosti koja ističe iz kapilara fiziološki je veća od količine tečnosti koja se vraća u kapilare, ali višak tečnosti ulazi u limfne sudove i njima se drenira nazad u krv. Na taj način se sprečava povećanje pritiska intersticijumske tečnosti i podstiče se protok tečnosti u tkivima. Normalan **protok limfe iznosi 2 do 4 l u toku 24 časa**.

Limfni sudovi se mogu podeliti u dva tipa: **inicijalni i kolektivni limfni sudovi**. Inicijalni limfatici nemaju valvule i glatke mišiće u zidovima, i nalaze se u crevima ili skeletnim mišićima. Izgleda da intersticijumska tečnost ulazi u njih preko labavih veza između endotelnih ćelija koje formiraju njihov zid. Mišićne kontrakcije organa i kontrakcije arteriola i venula koje se nalaze u njihovoj blizini omogućavaju kretanje tečnosti kroz ove limfatike. Inicijalni limfni sudovi se dreniraju u kolektivne limfne sudove, koji imaju valvule i glatke mišiće u svojim zidovima, a kontrahuju se u vidu peristaltike, potiskujući limfu duž limfnih sudova. Protok u sabirnim limfnim sudovima je dodatno potpomognut pokretima skeletnih mišića, negativnim intratorakalnim pritiskom tokom udisanja, efektom sukcije usled velike brzine proticanja krvi u venama u kojima se limfni sudovi završavaju. Međutim, kontrakcije su primarni faktor koji omogućava potiskivanje limfe unapred.

Znatne količine **proteina ulaze u intersticijumsku tečnost u jetri i crevima**, dok manje količine prelaze iz krvi u drugim tkivima. Makromolekuli ulaze u limfne krvne sudove, verovatno na spojevima između endotelnih ćelija, a proteini se vraćaju u cirkulaciju preko limfnih sudova. Količina proteina koja se na ovaj način vrati u cirkulaciju u toku jednog dana iznosi 25–50% od ukupne količine proteina plazme. Preko limfnih sudova se transportuju i apsorbovane masne kiseline dugog lanca i holesterol iz creva.

Vene

Spajanjem kapilara nastaju **venule**, a od njih **vene**. Vene imaju znatno veći kapacitet od njima odgovarajućih arterija, koji se definiše kao količnik promene zapremine i odgovarajuće promene pritiska. Promena volumena znatno manje će da promeni pritisak u veni nego u arteriji. Zid vena ima znatno slabije razvijen mišićni sloj nego kod arterija. Suštinski, svi slojevi kao i kod arterija su prisutni, ali su tanji i nisu izraženi kao kod arterija, a elastično tkivo ne postoji.

U venama se nalazi preko 60% krvi, pa se vene ponašaju kao rezervoar krvi iz kojeg krv može da se mobiliše i preraspodeli zbog velikog kapaciteta. Mala promena pritiska izazvana kontrakcijom glatkih mišića u zidu vene može da dovede do velike promene zapremine.

Pritisak na početku vena u ležećem položaju je relativno mali, **5 do 10 mmHg,** dok je pritisak u **desnoj pretkomori** (centralni venski pritisak) oko **0 mmHg,** što znači da je pritisak koji pokreće krv da cirkuliše ka srcu oko 5–10 mmHg. U uspravnom položaju, usled sile gravitacije, u venama ispod nivoa srca se javlja visoki hidrostatski pritisak (u venama stopala i 90 mmHg), koji teži da obrne kretanje krvi, od srca ka perifernim venama. Međutim, venska krv i teče ka srcu zahvaljujući „**venskoj pumpi**". Kao i svaka pumpa, i ova ima valvule i mehanizam kojim povećava pritisak. Vene koje su ispod nivoa srca imaju valvule, koje sprečavaju vraćanje krvi. U nogama kontrakcijom skeletnih mišića oko vena dolazi do stiskanja vena i povećanja pritiska u njima. Kako krv ne može zbog zatvorenih zalistaka da se vrati unazad, ona teče ka srcu (venska pumpa u ekstremitetima).

U abdomenu se pritisak povećava pri disanju, jer se pri udisaju dijafragma spušta. Ovo **povećanje abdominalnog pritiska omogućuje da venska krv ide ka srcu** (venska pumpa u abdomenu). U toraksu se pri inspirijumu **smanjuje intratorakalni pritisak**, pa se venska **krv „usisava" u srce** (torakalni deo venske pumpe).

Vene iznad nivoa srca nemaju valvule, jer kod njih gravitacija deluje tako da ubrzava tok krvi. Kako je po Bernulijevom principu proizvod pritiska i linearne brzine konstantan ($P \times V = \text{konstanta}$), velika brzina krvi u ovim venama će imati za posledicu pad pritiska u njima, tako da će on biti manji od atmosferskog. Zato su i vene na vratu kolabirane. Nabreklost vratnih vena je važan dijagnostički znak, jer ukazuje na otežano pražnjenje ovih vena (srce kod određenih bolesti i stanja ne može da primi svu krv). Povreda ovih vena može da bude opasna, jer usled subatmosferskog pritiska u njima može da dođe do usisavanja vazduha, ili masti, što može da dovede do vazdušne ili masne embolije.

Povratak venske krvi i uloga mišićne pumpe

Za razliku od arterijskog sistema, u kome srce aktivno „gura" krv napred, **venski sistem se oslanja na pomoćne mehanizme** kako bi krv, posebno iz donjih delova tela, stigla nazad do srca. Pošto je **venski pritisak nizak**, a krv mora da savlada gravitaciju, posebno kod stajanja i hoda, organizam koristi niz strategija kako bi olakšao **venski povratak**.

Mehanizmi venskog povratka

1. Mišićna pumpa

Skeletni mišići, naročito u nogama, funkcionišu kao **aktivna pumpa**. Kada se mišić kontrahuje, on **pritiska vene koje prolaze kroz njega**, potiskujući krv ka srcu. Venski zalisci sprečavaju povratak krvi unazad, omogućavajući jednosmeran tok. Ovaj mehanizam je najvažniji pri fizičkoj aktivnosti i hodanju, kada se mišići stalno naizmenično kontrahuju i opuštaju.

2. Respiratorna pumpa

Tokom udisaja, pritisak u grudnoj šupljini opada, dok se u trbušnoj šupljini povećava, što **usmerava krv iz abdomena ka grudima** i dalje ka srcu. Ovaj efekat postaje izraženiji pri dubokom disanju (npr. tokom vežbanja).

3. Venski tonus i simpatička stimulacija

Aktivacija **simpatičkog nervnog sistema** uzrokuje **kontrakciju glatkih mišića u zidu vena**, čime se povećava tonus vena i potiskuje krv ka srcu.

4. Zalisci u venama

Posebno su važni u venama donjih ekstremiteta. Oni **sprečavaju retrogradni tok krvi**, naročito prilikom uspravnog položaja tela.



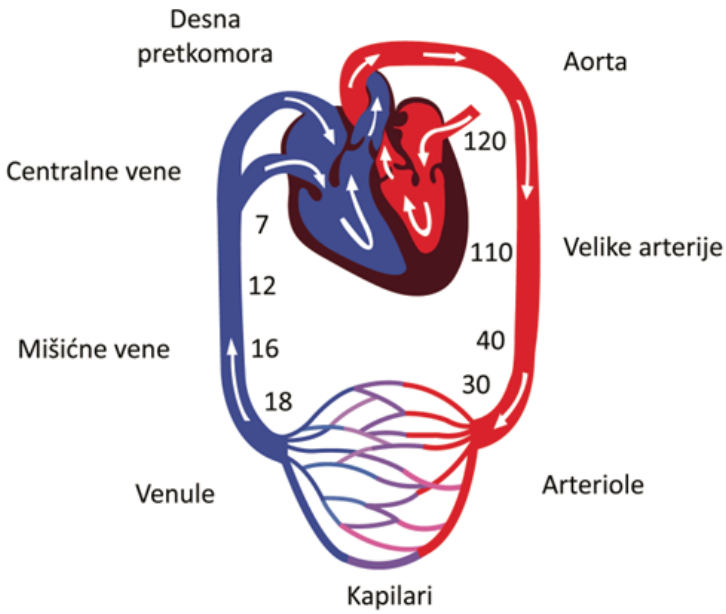
Slika 5.5. Venski zalisci

Klinički okvir: Hronična venska insuficijencija

Kada venski zalisci oslabe ili postanu insuficijentni, dolazi do zastoja krvi u venama nogu, što uzrokuje otoke, osećaj težine i hronične promene na koži. Ovo stanje je poznato kao hronična venska insuficijencija, a u težim slučajevima može doći do venskih ulceracija. Fizička aktivnost, kompresivne čarape i elevacija nogu mogu poboljšati venski povratak i simptome.

5.2. BRZINA I PRITISAK PROTOKA DUŽ KRVOTOKA

- **Brzina protoka** krvi je najveća u aorti i velikim arterijama, a najmanja u kapilarima, jer je **ukupan prečnik kapilara ogroman** – što omogućava efikasnu razmenu materija.
- **Krvni pritisak** opada kako se krv kreće od aorte prema venama:
  - aorta: ~ 120 mmHg
  - arteriole: ~ 70 mmHg
  - kapilari: ~ 30 mmHg
  - venski sistem: < 10 mmHg
  - desna pretkomora: ~ 0 mmHg



Slika 5.6. Gradijent pritiska između krvnih sudova

Protok se može definisati Omovim zakonom. Protok u bilo kom delu vaskularnog sistema jednak je perfuzionom pritisku u tom delu podeljenom sa otporom. Perfuzioni pritisak je srednja vrednost pritiska na arterijskom kraju minus srednja vrednost pritiska na venskom kraju. Jedinica otpora se izražava u R-jedinicama, koje se dobijaju deljenjem pritiska u mmHg sa protokom u ml/s. Na primer, kada je srednja vrednost pritiska u aorti 90 mmHg, a protok leve komore 90 ml/s, ukupan periferni otpor je 1 R-jedinica.

$$\text{Protok} = \frac{\Delta\ P\ (\text{pritisak})}{R\ (\text{otpor})}$$

U ovoj jednačini treba zapaziti da je značajna razlika pritisaka, a ne to koliki ti pritisci zaista jesu. Pritisak se izražava u milimetrima živinog stuba (mmHg) ili u kilopaskalima (kPa), pri čemu je 1 mmHg = 0,133 kPa. Protok predstavlja zapreminu krvi koja prođe kroz sud u jedinici vremena.

Pošto jednaka količina krvi mora da protekne u jednom minutu kroz sve krvne sudove istog tipa, a njihov ukupan poprečni presek je različit, onda će kroz onaj segment koji ima manji ukupan poprečni presek krv morati da teče brže, i obrnuto. Ovo je izraženo sledećom jednačinom:

$$Q = V \times S$$

pri čemu je: Q = protok kroz neki segment cirkulacije, V = brzina krvi u njemu, S = ukupna površina njegovog poprečnog preseka.

Iz prethodne dve jednačine se vidi da će mala promena poluprečnika krvnog suda da dovede do velike promene otpora i velike promene protoka, pošto oni zavise od četvrtog stepena poluprečnika. Na primer, ako se poluprečnik poveća dva puta, otpor će da opadne šesnaest puta, dok će protok toliko puta da poraste.

Tako, mali krvni sudovi imaju veliki otpor i manji protok, dok veliki krvni sudovi imaju mali otpor i veliki protok. Upravo zbog toga arteriole regulišu otpor u cirkulaciji, gde značajnu ulogu imaju i sistemi koji regulišu protok. Kada se dođe do konstrikcije krvnih sudova, krvni sud se suzi, otpor poveća i protok smanji. I obrnuto, kada dođe do dilatacije krvnog suda otpor se smanji, a protok poveća.

Otpor krvi u sistemskoj cirkulaciji se naziva sistemski vaskularni otpor ili ukupni periferni otpor (TPR – eng. *Total periferal resistance*). Ako pođemo od minutnog volumena i pritiska u levoj komori i završimo tok u desnoj pretkomori, uzimajući Omov zakon kao jednačinu, onda je TPR = srednji arterijski pritisak (MAP) – centralni venski pritisak (CVP) / minutnim volumenom (CO)

$$\text{TPR} = \frac{\text{MAP - CVP}}{\text{CO}}$$

Slično je i sa pulmonarnom cirkulacijom, gde postoji gradijent pritiska između plućne arterije i leve pretkomore, pa bi onda plućna vaskularna rezistencija (PVR) bila

$$\text{PVR} = \frac{\text{P plućna arterija} - \text{P leva pretkomora}}{\text{CO}}$$

Ukupni pritisak i vaskularna rezistencija su niži u plućnom krvotoku nego u sistemskom. Najveći otpor je u arteriolama. Serijski krvni sudovi koji snabdevaju više organskih sistema istovremeno imaju manji otpor, jer se minutni volumen deli na broj krvnih sudova kroz koji prolazi.

Drugi faktor koji figuriše u jednačini je viskoznost krvi, koja opet zavisi od prisustva ćelijskih elemenata (hematokrita) i koncentracije proteina plazme. Međutim, tok krvi kroz male krvne sudove je specifičan, pa efekat viskoznosti ne može tako jednostavno da se proceni, tj. nije baš linearan kako bi se iz jednačine zaključilo.

Prosečna brzina

Prosečna brzina kretanja tečnosti u bilo kojoj tački u paralelnom sistemu cevi je obrnuto proporcionalna ukupnoj površini poprečnog preseka u datoj tački. Tako na primer, prosečna brzina krvi u aorti opada ravnomerno u manjim sudovima, a najmanja je u kapilarima čiji je ukupan poprečni presek 1000 puta manji u odnosu na aortu. Prosečna brzina toka krvi ponovo raste kako krv ulazi u vene i relativno je velika u *veni cavi*, mada ne tako velika kao u aorti. Klinički, brzina cirkulacije može da se izmeri ubrizgavanjem preparata gorke soli u venu ruke i merenjem vremena kada se prvi put pojavi gorak ukus u ustima. Prosečno vreme za koje krv stigne od ruke do jezika je 15 sekundi.

Brzina i tok krvi

Brzina krvi se razlikuje u zavisnosti od toga da li se posmatra u sistoli ili dijastoli. Tako na primer, iako je srednja vrednost brzine protoka krvi u proksimalnom delu aorte 40 cm/s, brzina se kreće u rasponu od 120 cm/s u toku sistole do negativnih vrednosti u toku kratkotrajnog povratnog toka pre zatvaranja aortnog zaliska u dijastoli. Iz ovog primera se vidi koliko je važna elastičnost krvnog suda, jer se rastegnuti krvni sudovi u sistoli vraćaju u prethodne vrednosti u dijastoli. Da nemaju tu osobinu, došlo bi do stalnog povećanja otpora i promene u perfuziji.

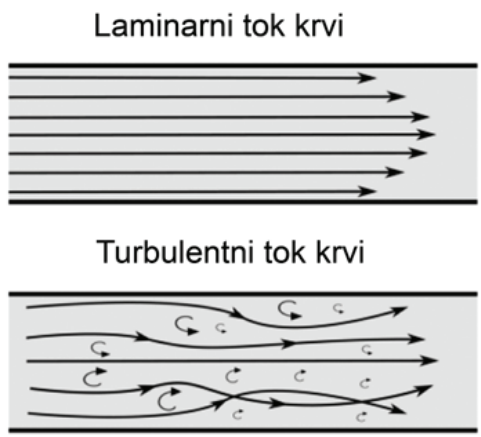
Primena fizičkih principa na protok u krvnim sudovima

Iako nije jednostavno primeniti fizičke principe kojima se opisuje ponašanje idealnih tečnosti u rigidnim cevima, oni se koriste da bi se sagledalo kretanja krvi u krvnim sudovima. Suština razlike je da krvni sudovi nisu rigidne cevi, a krv nije tečnost, već sredina koji sadrži i tečnost i ćelije.

Krv kroz krvne sudove može da protiče laminarno i turbulentno. Za objašnjavanje laminarnog protoka treba zamisliti da se krv sastoji iz mnogo slojeva koji klize jedan preko drugog, po analogiji sa mirnim tokom reke, dok se kod turbulentnog toka stvaraju vrtložne struje, kao na rečnim brzacima. Glavne razlike između ova dva tipa su te da turbulentni tok stvara veći otpor, kao i da je čujan, tj. stvara šumove.

Laminarni tok krvi

Tok krvi u pravim krvnim sudovima je **laminaran**. To znači da se jedan tanak sloj krvi u kontaktu sa zidom suda ne kreće, sledeći sloj ima određenu brzinu, naredni sloj ima veću, pa je brzina najveća u centralnom delu krvnog suda. Laminarni tok krvi postoji sve do kritične brzine. Iznad te brzine tok postaje **turbulentan**. Laminarni tok može da se poremeti na mestu **grananja arterija**, pa se tako povećava verovatnoća da se usled turbulencije stvore aterosklerotski plakovi.



Slika 5.7. Laminaran i turbulentan protok krvi

Verovatnoća turbulentnog toka je povezana sa prečnikom krvnog suda, kao i sa viskoznošću krvi, i iskazuje se sledećom Renoldsovom jednačinom:

$$Re = \frac{\rho D \dot{V}}{\eta}$$

u kojoj Re predstavlja Renoldsov broj (nazvan po naučniku koji je definisao jednačinu), ρ je gustina tečnosti, D je prečnik date cevi (cm), V je brzina kretanja tečnosti (cm/s-1), η je viskoznost tečnosti (izražena u poazejima). Vrednosti Re manje od **2000** ukazuju na **laminaran** tok, dok vrednosti Re veće od **3000** ukazuju na **turbulentan** tok.

Razumevanje ove formule daje odgovore na nastanak mnogih bolesti ili stanja. Tako na primer, u **anemiji** je manja viskoznost krvi jer nema dovoljno eritrocita, pa kada se **viskoznost smanji** dolazi do **turbulencije**, što može u krvnim sudovima da stvori funkcionalni šum.

Kod **sužene arterije** brzina je normalno povećana i turbulentna, i javlja se šum. Primeri za to su šumovi koji se čuju nad arterijama koje su sužene usled postojećih **aterosklerotskih plakova**, i **Korotkovljevi tonovi** koji se čuju kada se meri krvni pritisak.

Viskoznost i otpor

Otpor protoku krvi je određen ne samo otporom (poluprečnikom krvnog suda) već i viskoznošću krvi. Plazma je oko 1,8 puta viskoznija od vode, dok je ukupna krv 3 do 4 puta viskoznija od vode. Viskoznost krvi uglavnom zavisi od **hematokrita**. U velikim krvnim sudovima povećanje hematokrita uzrokuje prilično povećanje viskoznosti. Međutim, u arteriolama, kapilarima i venulama promena viskoznosti po jedinici promene hematokrita je manja u odnosu na krvne sudove velikog promera. Zbog toga promene hematokrita imaju relativno mali efekat na periferni otpor, osim ukoliko su te promene velike. U ozbiljnim **policitemijama** (povećano stvaranje eritrocita) povećanje otpora zaista povećava srčani rad. Obrnuto, u **anemijama** periferni otpor je smanjen, delimično zbog smanjenog viskoziteta. Naravno, smanjenje količine hemoglobina smanjuje i sposobnost krvi da prenosi O_2, ali se to delimično nadoknađuje poboljšavanjem protoka krvi zahvaljujući smanjenju viskoznosti.

Sastav plazme i otpornost ćelija na deformitet takođe utiču na viskoznost. U kliničkoj praksi povećanje viskoznosti se viđa u oboljenjima u kojima je količina proteina plazme kao što su imunoglobulini znatno povećana, kao i u slučaju kada su crvena krvna zrnca patološki rigidna (hereditarna sferocitoza).

5.3. KRVNI PRITISAK

Krvni pritisak je sila kojom krv deluje na zidove arterija tokom cirkulacije. Predstavlja jedan od osnovnih pokazatelja vitalnog statusa organizma. Njegove vrednosti zavise od zapremine krvi, elastičnosti krvnih sudova i sile kontrakcije srca.

Krvni pritisak se izražava u milimetrima živinog stuba (mmHg) i ima **dve komponente**:

- **Sistolni (gornji) pritisak** – pritisak koji se stvara u arterijama tokom kontrakcije leve komore.
- **Dijastolni (donji) pritisak** – pritisak u arterijama tokom faze relaksacije komore.

Normalna vrednost krvnog pritiska kod odraslih u mirovanju iznosi približno 120/80 mmHg.

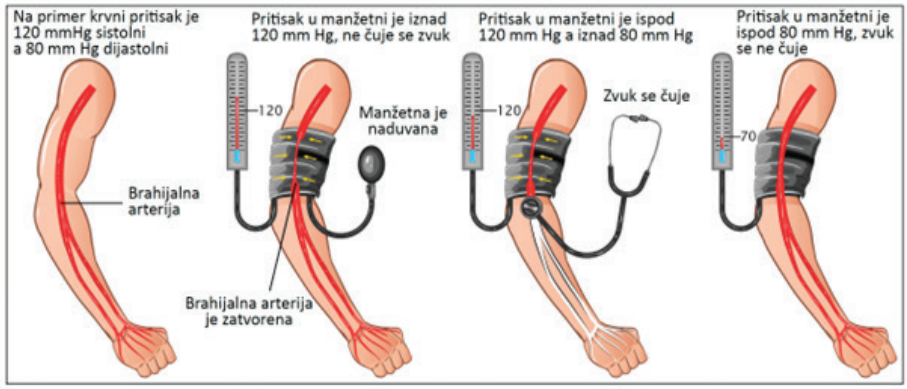
Tabela 5.2. Klasifikacija krvnog pritiska prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa

Kategorija krvnog pritiska (ESC 2024)	Sistolni (mmHg)	Dijastolni (mmHg)
Normlalan (nepovišen krvni pritisak - nonelevated BP)	< 120	i <70
Povišen krvni pritisak (elevated BP)	**120–129**	**i/ili 70–89**
Hiptertenzija	≥140	i/ili ≥90

Arterijski krvni pritisak se može meriti direktnom i indirektnom metodom. Pošto direktna metoda podrazumeva plasiranje kanile povezane sa manometrom u arteriju, ne koristi se rutinskom radu, već samo nekad u jedinicama intenzivne nege.

Indirektna metoda je svima dobro poznata zato što je jednostavna i dostupna preko različitih aparata koji danas imaju i svoju mobilnu aplikaciju. Suštinski, mora da postoji manžetna kojom je obavijen ekstremitet da bi mogli da se auskultuju šumovi arterije ispod mesta postavljanja manžetne. Najčešće se pritisak meri na nadlaktici, i to tako što se nadlaktica obavije manžetnom, a slušalice se stave nad brahijalnu arteriju u pregibu lakta. Manžetna se naduva vazduhom dok pritisak u njoj ne postane veći od pritiska u arteriji. Kada je arterija okludirana manžetnom kroz nju krv ne teče i ne čuje se nikakav zvuk. Kako se pritisak u manžetni polako smanjuje, sistolni pritisak nadvlada pritisak u manžetni. Krvi prolazi kroz arteriju

stvarajući turbulentno kretanje krvi, što se čuje kao ton koji nastaje u isto vreme sa sistolom srca. To je tzv. Korotkovljev ton, koji nastaje usled turbulencije krvi. Korotkovljev ton će se čuti sve dok pritisak u manžetni ne padne na vrednost dijastolnog pritiska u arteriji, kada se gubi, jer arterija nije vise komprimovana.



Slika 5.8. Merenje krvnog pritiska

Faktori koji određuju krvni pritisak

1. **Minutni volumen srca (CO)**
   - veći CO = veći pritisak (više krvi izbačeno iz srca po jedinici vremena)
2. **Periferni vaskularni otpor (PVR)**
   - zavisi od prečnika krvnih sudova (vazodilatacija smanjuje, a vazokonstrikcija povećava otpor)
3. **Viskoznost krvi**
   - povećana viskoznost (npr. kod dehidratacije ili policitemije) povećava pritisak
4. **Elastičnost arterija**
   - sa starenjem i kod ateroskleroze se smanjuje elastičnost, što doprinosi porastu pritiska
5. **Volumen krvi u cirkulaciji**
   - povećan volumen (npr. pri zadržavanju natrijuma i vode) podiže pritisak

Kratkotrajna i dugotrajna regulacija krvnog pritiska

1. Nervna regulacija – kratkoročna kontrola

Glavnu ulogu imaju **baroreceptori**, smešteni u karotidnim sinusima i aortnom luku. Oni detektuju promene pritiska i šalju signale ka **kardiovaskularnom centru** u produženoj moždini. Odatle se šalju impulsi putem autonomnog nervnog sistema:

- **Simpatikus** → povećava frekvenciju srca, kontraktilnost i sužava sudove → povećava pritisak
- **Parasimpatikus** (putem n. vagusa) → usporava srčani rad → smanjuje pritisak.

2. Hormonska i bubrežna regulacija – dugoročna kontrola

Najvažniji mehanizam je renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS):

- Pad krvnog pritiska → bubrezi luče **renin**
- Renin aktivira konverziju angiotenzinogena u **angiotenzin I**, a zatim u **angiotenzin II**
- Angiotenzin II: izaziva **vazokonstrikciju** i stimuliše lučenje **aldosterona** iz nadbubrežne žlezde
- Aldosteron povećava **resorpciju Na+ i vode** u bubrezima → povećanje volumena krvi i krvnog pritiska

Klinički okvir: Hipertenzija i hipotenzija

- **Arterijska hipertenzija**: hronično povišen krvni pritisak (≥ 140/90 mmHg), predstavlja značajan faktor rizika za moždani udar, infarkt, srčanu i bubrežnu insuficijenciju.
- **Ortostatska hipotenzija**: nagli pad pritiska pri ustajanju, često izazvan dehidracijom, lekovima ili poremećajem autonomnog nervnog sistema.

5.4. KONTROLA KRVOTOKA

Efikasan rad kardiovaskularnog sistema zavisi od **precizne i stalne kontrole protoka krvi** ka različitim tkivima u skladu sa njihovim trenutnim potrebama. Mehanizmi kontrole deluju na različitim nivoima i međusobno se dopunjuju.

Tabela 5.3. Faktori koji utiču na vazodilataciju i vazokonstrikciju

Vazokonstrikcija	Vazodilatacija
Lokalni faktori	
Smanjena lokalna temperatura	Povećan CO_2 i smanjen O_2
Autoregulacija	Povećan K+, adenozin, laktat
	Smanjen lokalni pH
	Povećana lokalna temperatura
Produkti endotela	
Endotelin 1	NO
Serotonin lokalno oslobođen iz trombocita	Kinini
Tromboksan A2	Prostaciklini
Hormonska regulacija	
Adrenalin	Atrijumski natriuretski peptid
Noradrenalin	Bradikinin
Vazopresin	Histamin
Angiotenzin II	Vazoaktivni intestinalni peptid
Neuropeptid Y	Supstanca P
Nervni faktori	
Povećano pražnjenje simpatičkih nerava	Smanjeno pražnjenje simpatičkih nerava
	Aktivacija holinergičkih nerava u mišićima ekstremiteta

Lokalna (metabolička i endotelna) regulacija

Lokalna regulacija krvotoka se ostvaruje prvenstveno na nivou **arteriola i prekapilarnih sfinktera**, koji mogu da menjaju svoj tonus u zavisnosti od potreba tkiva. Prekapilarni sfinkteri, koji se nalaze na ulazu u kapilare, ritmično se otvaraju i zatvaraju, čime omogućavaju **fino podešavanje protoka krvi kroz mikrocirkulaciju.**

Hipoksija (pad pO_2) je jedan od glavnih stimulansa za **lokalnu vazodilataciju.** Niska koncentracija kiseonika može da podstakne ekspresiju gena za **vazodilatatorne supstance,** uključujući **HIF-1α** (***hypoxia-inducible factor 1α***). Pored toga, i drugi lokalni faktori doprinose širenju arteriola:

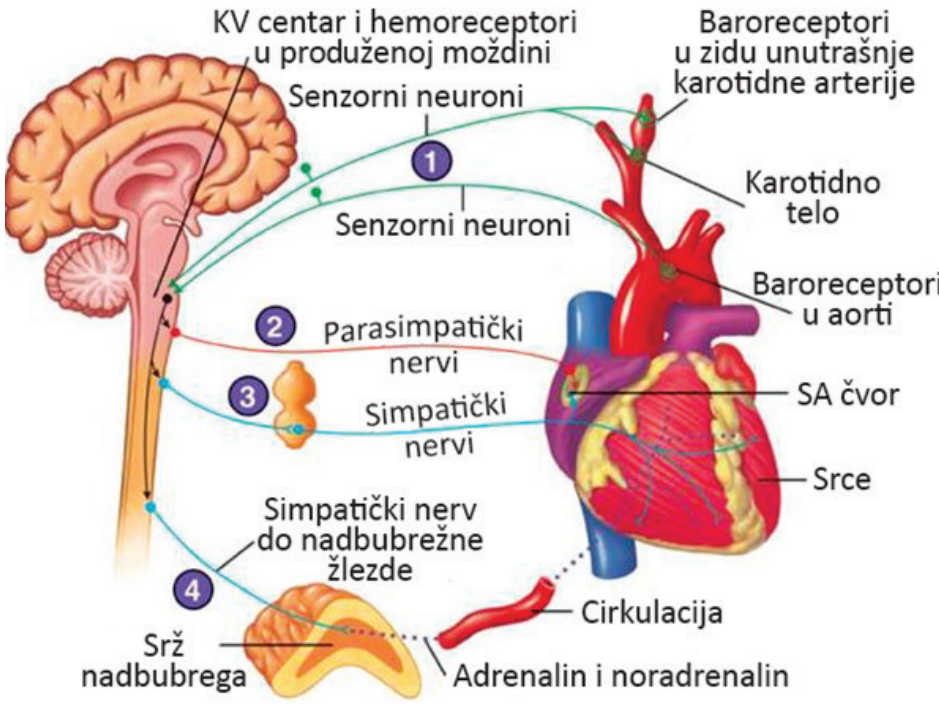
- **povećan CO_2, povišena osmolalnost, porast temperature, povišen K^+, laktat**, svi imaju **direktno vazodilatatorno dejstvo**. CO_2 posebno deluje u mozgu i koži, dok porast temperature u aktivnim tkivima dodatno pojačava lokalnu perfuziju, i
- **adenozin** ima izraženu **vazodilatatornu ulogu u srcu**, dok **histamin** u povređenim tkivima povećava propustljivost kapilara i doprinosi nastanku edema.

Endotelne ćelije vaskularnog zida takođe imaju **aktivnu ulogu** u lokalnoj regulaciji:

- **NO (azot-monoksid)**, koji nastaje iz L-arginina delovanjem enzima **NO sintaze**, najvažniji je **endotelni faktor relaksacije**. NO aktivira ciklični GMP u glatkim mišićima, što dovodi do **vazodilatacije**.
- **Endotelin-1** je snažan lokalni **vazokonstriktor**. Dodatno, vezivanje endotelina-1 za različite receptore (ETA → konstrikcija, ETB → posredna dilatacija) reguliše tonus sudova.
- **Prostaciklin (PGI_2) i tromboksan A_2 (TXA_2)** su proizvodi ciklooksigenaznog puta koji imaju suprotna dejstva: PGI_2 izaziva **vazodilataciju i inhibira agregaciju trombocita**, dok TXA_2 ima **vazokonstriktorno** i **proagregaciono** dejstvo.

Ravnoteža između ovih supstanci omogućava **lokalnu kontrolu tromboze** i održavanje protoka. **Aspirin** u malim dozama pomera tu ravnotežu u korist **prostaciklina**, čime se smanjuje rizik od infarkta i moždanog udara.

Nervna regulacija



Slika 5.9. Nervna regulacija kardiovaskularnog sistema

Glavni centar za kontrolu krvotoka nalazi se u **produženoj moždini (*medulla oblongata*)**. Odavde polaze signali ka autonomnim vlaknima:

- **Simpatikus**: izaziva **vazokonstrikciju** arterija i vena → povećanje krvnog pritiska i preusmeravanje krvi ka vitalnim organima (mozak, srce).
- **Parasimpatikus (*n. vagus*)**: uglavnom deluje na srce (smanjuje frekvenciju),

Simpatička stimulacija je naročito važna kod fizičkog stresa, krvarenja, ortostaze i emocionalnih reakcija.

Tabela 5.4. Funkcija alfa i beta receptora simpatičkog sistema

Alfa receptori		Beta receptori	
Alfa 1/ postsinaptički	**Alfa2/ presinaptički**	**Beta 1/ postsinaptički**	**Beta 2/ postsinaptički**
Vazokonstrikcija krvnih sudova: - koža - GIT - bubrezi - mozak	Metabolizam glukoze Inhibira oslobađanje insulina Stimulacija oslobađanja glikogena	Srce - povećanje: - srčane frekvencije - sprovođenja impulsa - kontrakcije	Relaksacija glatkih mišića: - bronhija - bronhiola - detrusora - uterusa
Kontrakcija glatkih mišićnih vlakana: - ureter - vas deferens - uretralni sfinkter - uterus - Cilijarno telo (midrijaza)	Kontrakcija analnog sfinktera	Oslobađanje renina iz jukstaglomerularnih ćelija	Kontrakcija uretralnog sfinktera
Metabolizam glukoze - glukoneogeneza - glikoliza	Inhibicija oslobađanja noradrenalina	Glad - oslobađanje grelina	Oslobađanje renina iz jukstaglomerularnih ćelija
			Metabolizam glukoze - inhibiše oslobađanje insulina - stimuliše glukoneogenezu i glikolizu - lipoliza
			Zgušnjava salivarno lučenje

Baroreceptorski refleks

Baroreceptori se nalaze u:

- **karotidnim sinusima i**
- **aortnom luku.**

Oni detektuju **promene u krvnom pritisku** i šalju aferentne signale u centar u produženoj moždini. Odgovor može biti:

- **smanjenje pritiska** → aktivacija simpatikusa → povećanje frekvencije, kontraktilnosti i vazokonstrikcija, i
- **povećanje pritiska** → aktivacija parasimpatikusa → usporavanje srca i vazodilatacija.

Ovaj refleks deluje **brzo (u sekundama)** i štiti mozak i srce od naglih promena pritiska (npr. pri naglom ustajanju).

Hemoreceptori

Nalaze se u:

- **karotidnim telima** i
- **aortnim telima.**

Osetljivi su na **smanjenje O_2, povećanje CO_2 i pad pH**, i posredno stimulišu centar za disanje i kardiovaskularni centar → povećavaju ventilaciju i frekvenciju srca.

Hormonska regulacija

Najvažniji hormonski mehanizmi uključuju:

- **Renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS)** – angiotenzin II izaziva vazokonstrikciju; aldosteron povećava volumen tečnosti.
- **Antidiuretski hormon (ADH, vazopresin)** – povećava reapsorpciju vode i izaziva vazokonstrikciju.
- **Atrijalni natriuretski peptid (ANP)** – luči se iz desnog atrijuma kao odgovor na istezanje, dovodi do **vazodilatacije** i izlučivanja Na^+ i vode u bubrezima.

Vazokonstriktorni medijatori

Angiotenzin II je jedan od najsnažnijih **vazokonstriktora** u organizmu. Nastaje u okviru **renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)** i deluje višestruko:

- izaziva suženje arteriola (povećava periferni otpor i pritisak),
- stimuliše nadbubrežnu žlezdu da luči **aldosteron**, koji povećava reapsorpciju natrijuma i vode u bubrezima, i
- utiče na **centralni nervni sistem**, gde podstiče lučenje **ADH** i osećaj žeđi.

Antidiuretski hormon (ADH, vazopresin) se luči iz zadnjeg režnja hipofize i deluje:

- **vazokonstriktorno** – kontrahuje glatke mišiće arteriola, i
- **antidiuretski** – povećava reapsorpciju vode u bubrezima, što povećava volumen krvi i pritisak.

Neuropeptid Y (NPY) je peptid koji, osim što je **vazokonstriktor**, ima ulogu u **kontroli apetita**, stimuliše unos hrane (naročito ugljenih hidrata) i usporava pojavu osećaja sitosti. Luči se iz simpatičkih nervnih završetaka.

Vazodilatatorni medijatori

Natriuretski peptidi (ANP, BNP, CNP) su **vazodilatatori** koji deluju kao **antagonisti RAAS sistema**:

- **ANP** (atriumski natriuretski peptid) i **BNP** (moždani natriuretski peptid) se oslobađaju iz srca kada dođe do **hipervolemije**,
- deluju tako što povećavaju **glomerulsku filtraciju**, izlučivanje natrijuma i vode, i **smanjuju krvni pritisak**, i
- **CNP** deluje lokalno (parakrino) u vaskularnim tkivima.

Bradikinin i **lizil-bradikinin** su peptidi koji deluju **vazodilatatorno**, posredno – stimulišući **oslobađanje NO iz endotela**. Takođe, povećavaju **kapilarnu propustljivost**, posebno tokom upalnih procesa.

Histamin, oslobođen iz mastocita i bazofila, izaziva **vazodilataciju i pojačava kapilarnu propustljivost**, naročito u mozgu i očima, gde povećava transcitozu vode.

Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) je neuropeptid koji:

- izaziva **vazodilataciju i pad krvnog pritiska**,
- povećava **kontraktilnost srca** i glikogenolizu, i
- opušta glatke mišiće creva, dušnika i žučne kese.

Supstanca P je neuropeptid koji deluje kao neurotransmiter i dovodi do **vazodilatacije**, posebno u sklopu neurogenih i inflamatornih odgovora.

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- Krvni pritisak zavisi od minutnog volumena, perifernog otpora i zapremine krvi. Normalna vrednost je oko 120/80 mmHg.
- Krvni pritisak se kratkoročno reguliše barorefleksom, a dugoročno renina-ngiotenzin-aldosteronskim sistemom.
- Fiziološka bradikardija i šumovi su česti kod sportista i najčešće su bezopasni, ali patološke aritmije, hipertenzija i hipotenzija zahtevaju kliničku pažnju.
- Autoregulacija omogućava lokalnu prilagodbu protoka tkivnim potrebama – putem metabolita, miofibrilarnih reakcija i lokalnih signala (NO, itd.).
- Redistribucija krvotoka tokom vežbanja usmerava krv ka aktivnim mišićima i koži (termoregulacija).
- Venski povratak zavisi od mišićne pumpe, respiratorne pumpe, zalistaka i tonusa vena.
- Nervna kontrola uključuje simpatički i parasimpatički sistem, baroreceptore i hemoreceptore.
- Humoralni faktori poput angiotenzina II, ADH i ANP regulišu tonus sudova i volumen tečnosti.
- Endotel ima ključnu ulogu u lokalnoj regulaciji (NO, endotelin, prostaciklin, histamin, VIP).

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

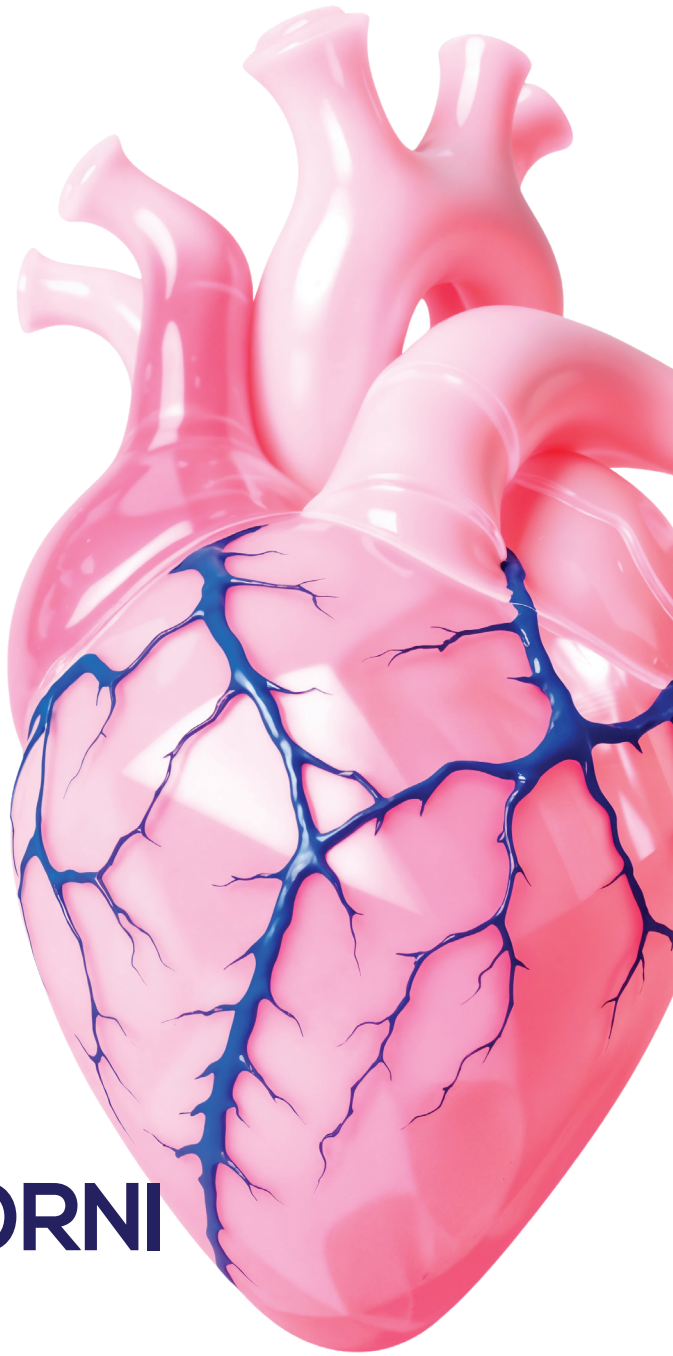
Costanzo LS. Physiology. 7th ed. Elsevier; 2022.

Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 4th ed. Elsevier; 2022.

Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. 3rd ed. Wolters Kluwer; 2022.

6. Poglavlje





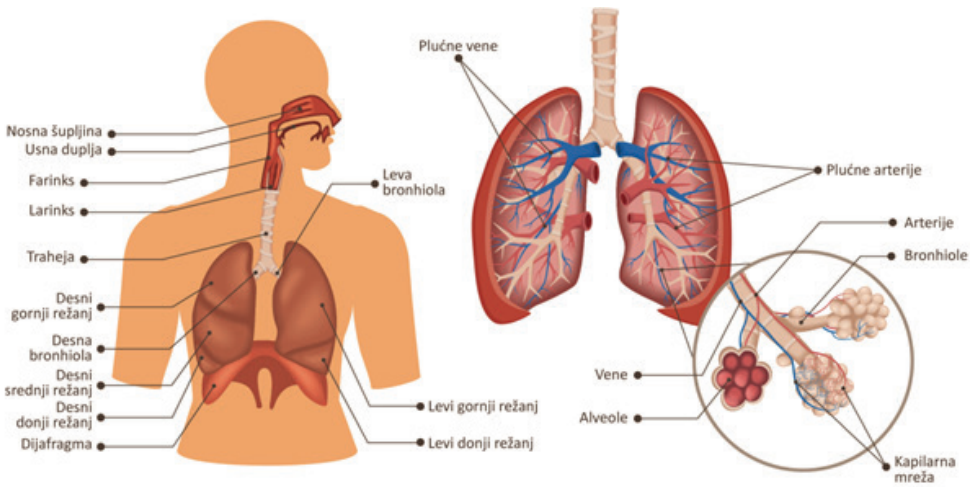
RESPIRATORNI SISTEM

6. RESPIRATORNI SISTEM

6.1. UVOD U RESPIRATORNI SISTEM

Respiratorni sistem ima ključnu ulogu u snabdevanju organizma kiseonikom i uklanjanju ugljen-dioksida, omogućavajući efikasnu ćelijsku respiraciju. Proces disanja uključuje više faza: ventilaciju pluća, razmenu gasova i njihov transport krvlju. Regulacija disanja uključuje brojne strukture: nos, ždrelo, larinks, dušnik, bronhije i alveole.

Plućna ventilacija je proces kojim pomeramo vazduh u pluća i iz njih. Respiratorni ciklus sastoji se od udaha – inspirijuma i izdaha – ekspirijuma. Vazduh se udiše kroz nos u stanju mirovanja, a u slučaju povećane potrebe za kiseonikom i eliminacijom ugljen-dioksida, kao kod fizičke aktivnosti, i kroz usta. Iz nosa i usta vazduh putuje kroz ždrelo, grkljan (larinks), dušnik (traheju) i bronhijalno stablo. Ova transportna zona ima i fiziološki značaj jer obuhvata takozvani anatomski mrtvi prostor. Pošto deo svakog izdahnutog daha ostaje unutar ovog prostora, vazduh izvan tela se meša sa ovim vazduhom pri svakom udisanju, a nastala mešavina stiže do alveola.



Slika 6.1. Funkcionalna anatomija respiratornog sistema, koja ilustruje respiratorni sistem (tj. nosnu šupljinu, ždrelo, dušnik i bronhije). (b) Uvećani prikaz alveole pokazuje regione razmene gasova između alveola i kapilara.

Generalno, mrtvi prostor je važan koncept jer određuje **efikasnost ventilacije**. Što je mrtvi prostor veći, manji deo udahnutog vazduha zaista dolazi do alveola koje su dobro perfundirane i gde se odvija razmena gasova.

- **Anatomski mrtvi prostor** je fiziološki uvek prisutan i u proseku iznosi oko 150 ml kod odrasle osobe. On predstavlja cenu koju plaćamo za transport vazduha do alveola.
- **Alveolarni mrtvi prostor** u zdravih osoba je minimalan, jer su alveole dobro prokrvljene. Međutim, kada je perfuzija narušena, ventilacija postaje uzaludna i mrtvi prostor raste.

Ukupni fiziološki mrtvi prostor (**VDphys**) direktno utiče na **alveolarnu ventilaciju**, tj. na količinu vazduha koja zaista učestvuje u oksigenaciji i eliminaciji CO_2. Povećanje mrtvog prostora dovodi do **hipoksemije i retencije CO_2**, osim ako se ne povećaju disajni volumen ili frekvencija.

Klinički primeri povećanja mrtvog prostora

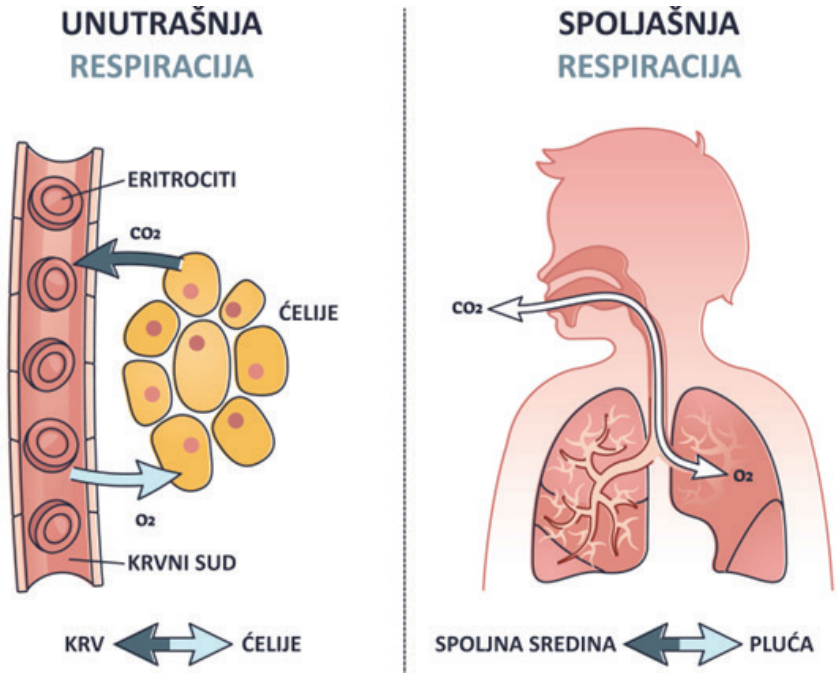
1. Plućna embolija

- Deo pluća je ventilisan, ali zbog začepljenja krvnog suda nema perfuzije. Time se povećava alveolarni mrtvi prostor.
- Pacijent može da diše normalno, ali oksigenacija krvi opada.

6.2. TRANSPORTNA I RESPIRATORNA ZONA

Transportni deo – nos, ždrelo, grkljan, dušnik i bronhije – služi za dovođenje vazduha do pluća. Iako se u ovom delu respiratornog sistema ne odvija razmena gasova, njegova uloga je od velikog značaja za efikasnu ventilaciju pluća. Tokom prolaska kroz transportnu zonu, vazduh se filtrira, zagreva i vlaži, čime se štite donji delovi respiratornog sistema od iritacije, infekcija i isušivanja. Nosna šupljina sadrži konhe koje povećavaju površinu i izazivaju turbulentno strujanje vazduha, što omogućava da se čestice prašine i mikroorganizmi zadrže na sluzokoži. Larinks, osim uloge u disanju, ima i važnu ulogu u fonaciji i zaštiti donjih disajnih puteva putem epiglotisa koji zatvara ulaz u dušnik tokom gutanja. Traheja i bronhije su obložene cilijama i sluzokožom koje zajedno čine mukocilijarni aparat, čiji je zadatak da odstranjuje strana tela i mikroorganizme. Patološka stanja u ovoj zoni, poput upale (npr. laringitisa, traheitisa ili bronhitisa), mogu

otežati protok vazduha i izazvati simptome poput kašlja, promuklosti i dispneje. Kod astme dolazi do spazma bronhijalnih mišića i povećane sekrecije sluzi, što dodatno sužava lumen bronhija i otežava ventilaciju.



Slika 6.2. Unutrašnja i spoljašnja respiracija

Respiratorna zona – respiratorne bronhiole i alveole – je mesto razmene gasova. Razmena gasova podrazumeva prelazak kiseonika iz udahnutog vazduha u krv i ugljen-dioksida iz krvi u vazduh. Ovaj proces se odvija putem difuzije, i to u alveolama koje su obavijene gustim kapilarnim mrežama. Zbog veoma tanke barijere između vazduha i krvi (tzv. respiratorna membrana), kiseonik lako prelazi u krv, dok se ugljen-dioksid iz krvi izbacuje u alveole kako bi bio izdahnut. Difuzija se odvija zahvaljujući razlici u parcijalnim pritiscima gasova – udisanjem vazduha se povećava parcijalni pritisak kiseonika u alveolama u odnosu na vensku krv, dok je suprotno za ugljen-dioksid. Upravo zato je ova zona ključna za snabdevanje organizma kiseonikom i uklanjanje metaboličkog otpada iz ćelija.

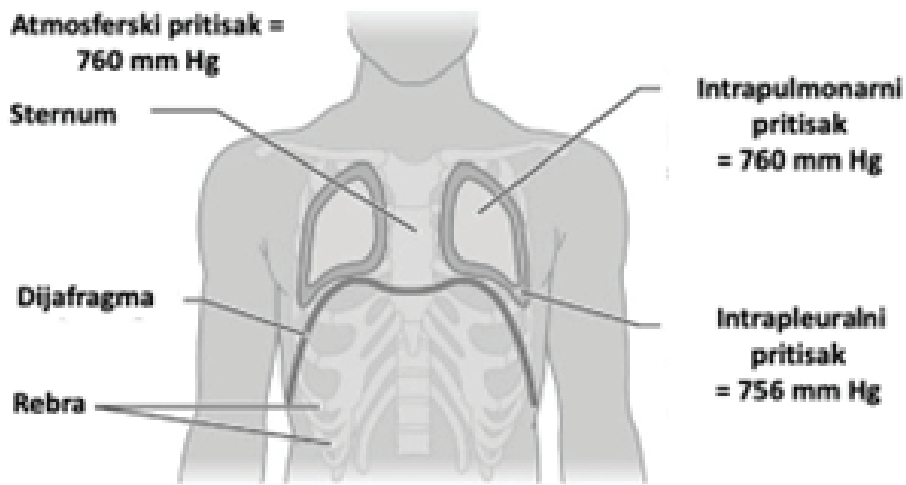
6.3. MEHANIKA DISANJA

Disanje (ventilacija pluća) je mehanički proces koji omogućava ulazak (inspirijum) i izlazak (ekspirijum) vazduha iz pluća. Ove dve faze disanja zasnovane su na promenama zapremine grudnog koša i razlikama u pritiscima između atmosferskog i intrapulmonarnog prostora.

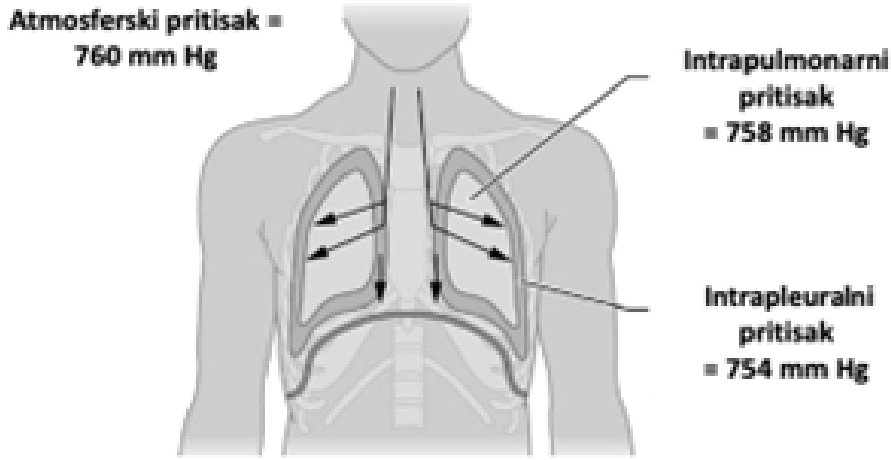
Inspiracija

Inspirijum je aktivna faza disanja u kojoj učestvuju respiratorni mišići. Glavni respiratorni mišići su dijafragma i spoljašnji interkostalni (međurebarni) mišići. Dijafragma se kontrahuje i spušta, povećavajući vertikalni prečnik grudne duplje, dok spoljašnji međurebarni mišići podižu rebra i grudnu kost, proširujući grudni koš anteroposteriorno i lateralno. Ova povećanja zapremine grudne šupljine dovode do smanjenja pritiska unutar pluća (intrapulmonarnog pritiska) ispod atmosferskog pritiska, što omogućava da vazduh uđe u pluća.

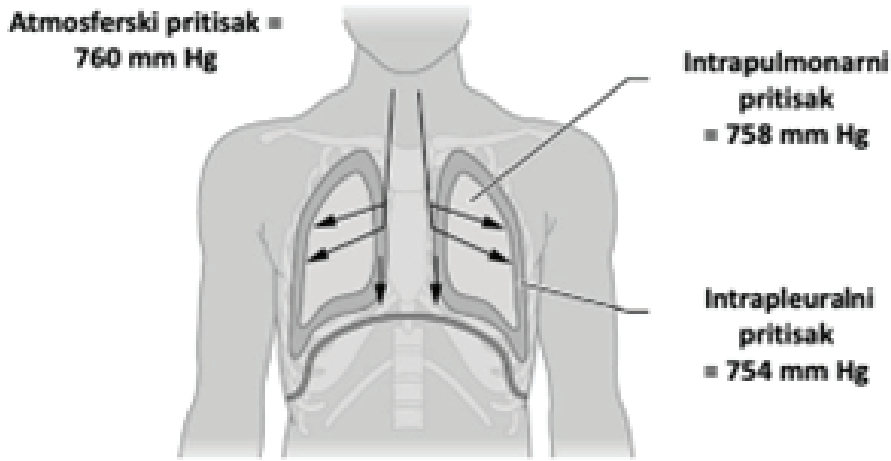
Važno je napomenuti da je ključni pokretač inspiracije negativni pritisak koji se stvara u plućima. Na primer, pri normalnom disanju u mirovanju, pritisak u alveolama može pasti za svega 2–3 mmHg ispod atmosferskog pritiska, Što je dovoljno za udisanje i izdavanje 0,5 l vazduha – u mirovanju – disajni (Tidalov) volumen. Kod forsiranog disanja, kao pri fizičkoj aktivnosti, uključuju se i pomoćni mišići inspiracije: m. sternokleidomastoideus, skalenusi i pomoćni mišići grudnog koša.



a.



b.



c.

Slika 6.3. Proces udaha i izdisaja, koji pokazuje kako kretanje rebara i dijafragme može povećati i smanjiti veličinu grudnog koša: a) mirovanje b) udisaj c) izdisaj

Ekspiracija

Ekspirijum je u mirovanju pasivan proces. Kada se inspiratorni mišići opuste, dijafragma se vraća u svoj kupolasti oblik, a rebra se spuštaju zahvaljujući elastičnosti plućnog tkiva. To smanjuje zapreminu grudnog koša i povećava intrapulmonarni pritisak, pa vazduh izlazi iz pluća prema spoljašnjoj sredini.

Međutim, tokom napora, ekspiracija postaje aktivan proces. Aktiviraju se unutrašnji interkostalni mišići koji povlače rebra nadole, kao i trbušni mišići koji povećavaju intraabdominalni pritisak i guraju dijafragmu naviše. Time se dodatno smanjuje zapremina grudne šupljine i ubrzava izbacivanje vazduha. Ovaj proces, zajedno sa promenama pritisaka u torakalnoj i abdominalnoj šupljini, doprinosi tzv. respiratornoj pumpi – mehanizmu koji pomaže venski povratak krvi u srce.

Zahvaljujući pravilno koordinisanoj akciji mišića i promenama pritiska, respiratorni sistem efikasno obavlja ventilaciju i time omogućava razmenu gasova neophodnih za život.

6.4. PLUĆNI VOLUMENI I SPIROMETRIJA

Spirometrija je osnovna dijagnostička metoda za merenje plućne funkcije. Ona beleži količinu i brzinu vazduha koji se udiše i izdiše, te omogućava procenu kapaciteta pluća i identifikaciju različitih patoloških stanja respiratornog sistema. Spirometrijski parametri su od suštinskog značaja za razumevanje normalne i poremećene ventilacije.

Tidalni volumen (TV): količina vazduha koja se normalno udahne i izdahne pri svakom mirnom disajnom ciklusu. Kod odraslih osoba prosečno iznosi oko 500 ml. Promene u TV mogu biti prisutne kod slabosti disajnih mišića, neuromišićnih bolesti ili ograničenja pokretljivosti grudnog koša.

Inspiratorni rezervni volumen (IRV): maksimalna količina vazduha koja se može dodatno udahnuti nakon normalnog udisaja. Pokazuje kapacitet dodatne ventilacije, što je važno kod fizičke aktivnosti.

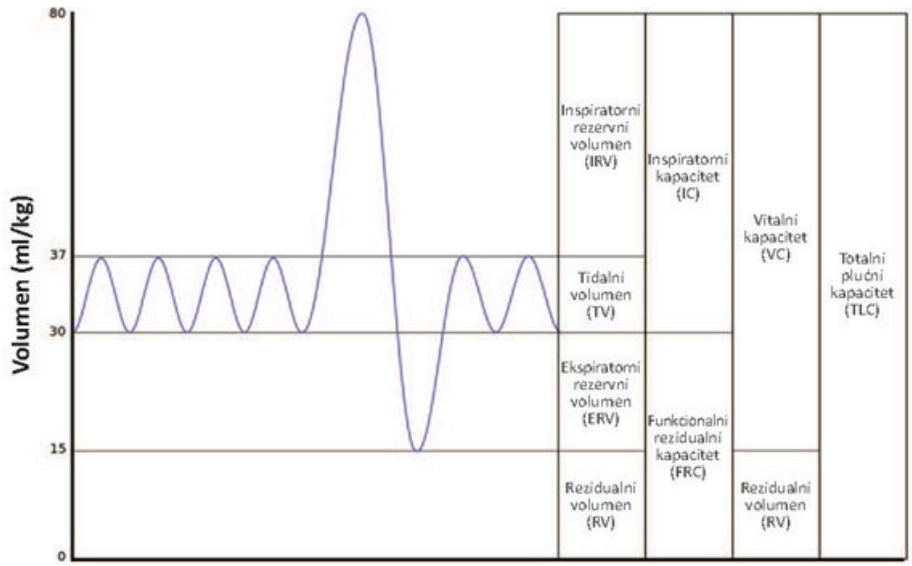
Ekspiratorni rezervni volumen (ERV): maksimalna količina vazduha koja se može izdahnuti nakon normalnog izdisaja. Smanjen ERV može se videti kod pacijenata sa gojaznošću ili ascitesom.

Rezidualni volumen (RV): količina vazduha koja ostaje u plućima nakon maksimalnog izdisaja. RV se ne može direktno izmeriti spirometrijom i procenjuje se drugim tehnikama. Njegova povećana vrednost može ukazivati na bolesti sa hiperinflacijom, kao što su emfizem i hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP).

Vitalni kapacitet (VC): najveća količina vazduha koja se može izdahnuti nakon maksimalnog udisaja. Važan je pokazatelj ukupne funkcionalne rezerve pluća i koristi se u proceni progresije bolesti.

Funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC): količina vazduha koja ostaje u plućima nakon pasivnog izdisaja. Predstavlja ravnotežnu tačku između elastičnog vraćanja pluća ka unutra i grudnog koša ka spolja.

Totalni kapacitet pluća (TLC): ukupna količina vazduha koju pluća mogu da sadrže nakon maksimalnog udaha. TLC = VC + RV. Povećan TLC je karakterističan za emfizem, dok je smanjen kod restriktivnih bolesti pluća.



Slika 6.4. Plućni volumeni mereni spirometrom

Dinamički plućni volumeni i ventilacioni kapaciteti

Dinamički parametri se mere tokom maksimalno brzog i snažnog udaha i izdaha. Da bi bili validni, potrebni su pun inspirijum i pun ekspirijum izvedeni forsirano (što brže moguće). Ovi testovi procenjuju prohodnost disajnih puteva i najčešće koriste sledeće veličine:

- **Forsirani vitalni kapacitet (FVC)**: maksimalna količina vazduha koja se može forsirano izdahnuti nakon maksimalnog udisaja. Koristi se za detekciju restriktivnih poremećaja kada je snižen.
- **Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1)**: količina vazduha izdahnuta u prvoj sekundi FVC manevra. Snižen FEV_1 uz snižen FEV_1/FVC odnos (< 70%) ukazuje na opstruktivne bolesti kao što su astma i HOBP.
- **Tiffeneau indeks (FEV1/FVC × 100%)**: udeo FEV1 u odnosu na FVC, izražen u procentima. Uobičajeno je > 80% u fiziološkim uslovima (kod mladih), uz napomenu da se sa godinama odnos može nešto smanjivati.

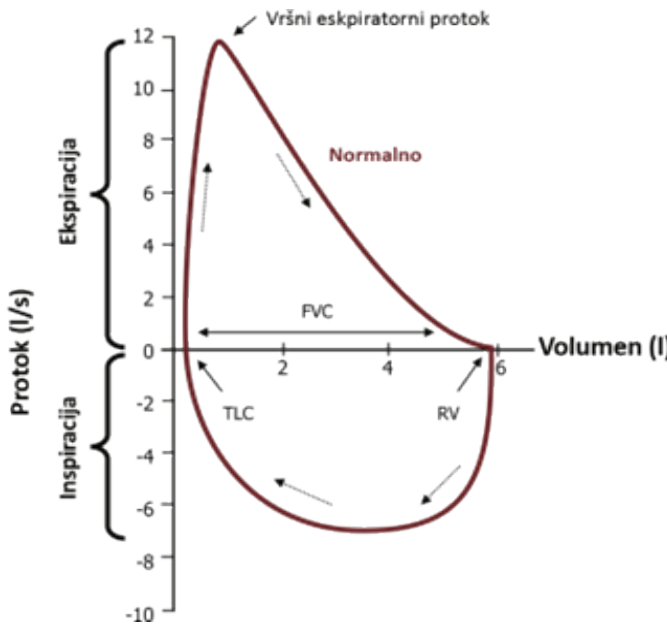
Obrazac kod bolesti pluća

Prema odnosu protoka i zapremina razlikuju se opstruktivni i restriktivni poremećaji:

- **Opstruktivne bolesti (npr. astma, hronični bronhitis):**
  Opstrukcija postoji kada je FEV1/FVC ispod donje granice normale (LLN) ili, u praksi kod HOBP, FEV1/FVC < 0,70. Vrednosti oko 60–70% viđaju se kod blaže do umerene opstrukcije, ≈ 50% i niže upućuje na težu opstrukciju. Težina se zatim određuje po FEV1 (% od predviđene vrednosti): ≥ 80% (blaga), 50–79% (umerena), 30–49% (teška), < 30% (vrlo teška).
- **Restriktivne bolesti (npr. upala pluća, fibroza, tumorske promene):**
  FVC snižen, a FEV1/FVC normalan ili povišen. Problem je smanjena rastegljivost/volumen pluća, pa su sve zapremine manje, ali je odnos očuvan.

Kriva protok–volumen

Kada se istovremeno prate protok (l/s) i zapremina (l) tokom maksimalnog udaha i izdaha, dobija se kriva protok–volumen. Njena prednost je što jasno pokazuje da li su ostvareni protoci adekvatni za dati plućni volumen, pa pomaže u razlikovanju tipa ventilacionog poremećaja (npr. tipičan udubljen vrh kod opstrukcije).



Slika 6.5. Kriva protok–volumen

6.5. PLUĆNA DIFUZIJA I RESPIRATORNA MEMBRANA

U alveolama dolazi do izuzetno važnog procesa – razmene gasova, odnosno plućne difuzije. Difuzija je fizički proces kojim gasovi prelaze iz oblasti više koncentracije (odnosno višeg parcijalnog pritiska) ka oblasti niže koncentracije. U slučaju respiracije, kiseonik iz udahnutog vazduha, gde je njegov parcijalni pritisak visok (oko 104 mmHg), difunduje kroz zid alveola i kapilara u krv u kojoj je parcijalni pritisak kiseonika niži (oko 40 mmHg). Istovremeno, ugljen-dioksid, čiji je parcijalni pritisak viši u venskoj krvi (oko 46 mmHg), difunduje iz krvi u alveole, gde je njegov pritisak niži (oko 40 mmHg), i izbacuje se iz organizma tokom izdisaja.

Ovaj proces se odvija preko tzv. respiratorne membrane, koja predstavlja vrlo tanku barijeru između vazduha i krvi. Respiratorna membrana se sastoji od tri sloja: alveolarnog epitela, bazalne membrane i endotela kapilara. Njena ukupna debljina je između 0,5 i 4 mikrometra, što omogućava izuzetno brzu i efikasnu razmenu gasova. S obzirom na to da u plućima postoji oko 300 miliona alveola, ukupna površina za razmenu gasova iznosi oko 70–100 m^2, što odgovara veličini teniskog terena.

Efikasnost difuzije zavisi od nekoliko faktora: površine membrane, debljine membrane, razlike u parcijalnim pritiscima gasova i rastvorljivosti gasa u tečnosti. Bolesti koje zadebljavaju respiratornu membranu (npr. fibroza) ili smanjuju površinu alveola (npr. emfizem) značajno umanjuju kapacitet pluća za razmenu gasova i mogu dovesti do hipoksemije (smanjene koncentracije kiseonika u krvi).

Razumevanje fiziologije respiratorne membrane ključno je za prepoznavanje patoloških stanja kao što su plućna fibroza, upala pluća, alveolarni edem i hronične opstruktivne bolesti pluća, jer sve ove bolesti utiču upravo na difuziju gasova.

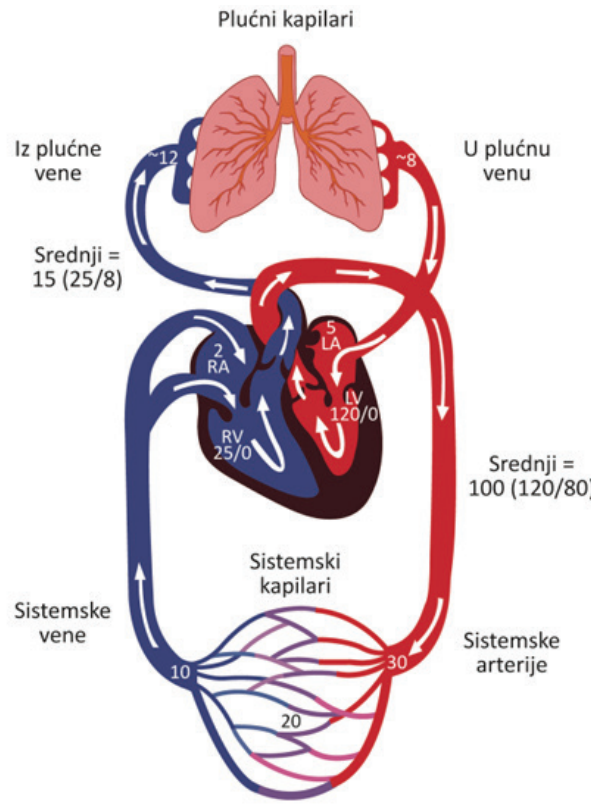
6.6. PRITISAK I PROTOK U PLUĆNOJ CIRKULACIJI

Plućna cirkulacija je specifična i značajno se razlikuje od sistemske. Njena osnovna funkcija je transport krvi iz desne komore srca do pluća radi obogaćivanja krvi kiseonikom i eliminacije ugljen-dioksida. Krv ulazi u pluća putem plućne arterije, koja se grana u sve manje arterije, arteriole i na kraju u kapilare koji obavijaju alveole. Upravo u tim kapilarima dolazi do razmene gasova preko respiratorne membrane. Nakon obogaćivanja kiseonikom, krv se putem plućnih vena vraća u levu pretkomoru srca i dalje se distribuira po telu.

Krv se kroz dodatnu cirkulaciju kreće pod znatno nižim pritiskom nego sistemska. Srednji pritisak u plućnoj arteriji iznosi oko 15 mmHg, za razliku od sistemskog krvnog pritiska koji u proseku iznosi 90–100 mmHg. Ova niskopritisna karakteristika omogućava da kapilari oko alveola ostanu tanki i propustljivi za gasove, bez rizika od oštećenja.

Takođe, plućna cirkulacija je veoma osetljiva na količinu kiseonika u alveolarnom vazduhu. U slučajevima lokalne hipoksije (npr. zapušen bronh), krv se konstrikcijom usmerava ka bolje ventilisanim regijama pluća. Ovaj proces je poznat kao hipoksična vazokonstrikcija i predstavlja adaptivni mehanizam kojim se poboljšava odnos ventilacije i perfuzije (V/Q).

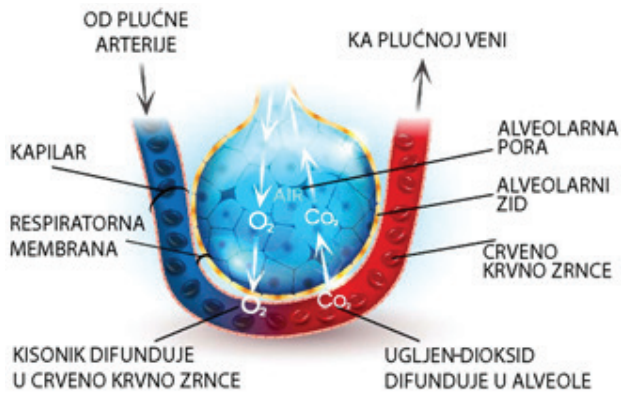
Razumevanje fiziologije plućne cirkulacije je važno jer poremećaji ovog sistema – kao što su plućna hipertenzija, tromboembolija, edem i šantovi – direktno utiču na respiraciju, razmenu gasova i oksigenaciju organizma. Plućna cirkulacija ima niži pritisak (~ 15 mmHg) i manji otpor nego sistemska. Krv se kreće kroz tanke kapilare koji omogućavaju efikasnu difuziju.



Slika 6.6. Poređenje pritisaka (mmHg) u plućnoj i sistemskoj cirkulaciji.

6.7. PARCIJALNI PRITISCI I RAZMENA GASOVA

Razmena gasova u plućima odvija se zahvaljujući razlici u parcijalnim pritiscima gasova – kiseonika (O_2) i ugljen-dioksida (CO_2) – između vazduha u alveolama i krvi u kapilarima. Ova razlika u pritiscima omogućava da gasovi prelaze iz područja više koncentracije (pritiska) ka području niže koncentracije.



Slika 6.7. Razmena gasova na alveokapilarnoj membrani

Prema Daltonovom zakonu, ukupni pritisak gasne smeše (kao što je vazduh) predstavlja zbir parcijalnih pritisaka svakog pojedinačnog gasa. Na nivou alveola:

- parcijalni pritisak kiseonika (PAO_2) je oko 100 mmHg,
- parcijalni pritisak ugljen-dioksida ($PACO_2$) je oko 40 mmHg.

U krvi koja dolazi u kapilare oko alveola:

- PvO_2 (venski pritisak kiseonika) je oko 40 mmHg,
- $PvCO_2$ je oko 46 mmHg.

Zahvaljujući tim razlikama, kiseonik difunduje iz alveola u krv, dok ugljen-dioksid difunduje iz krvi u alveole.

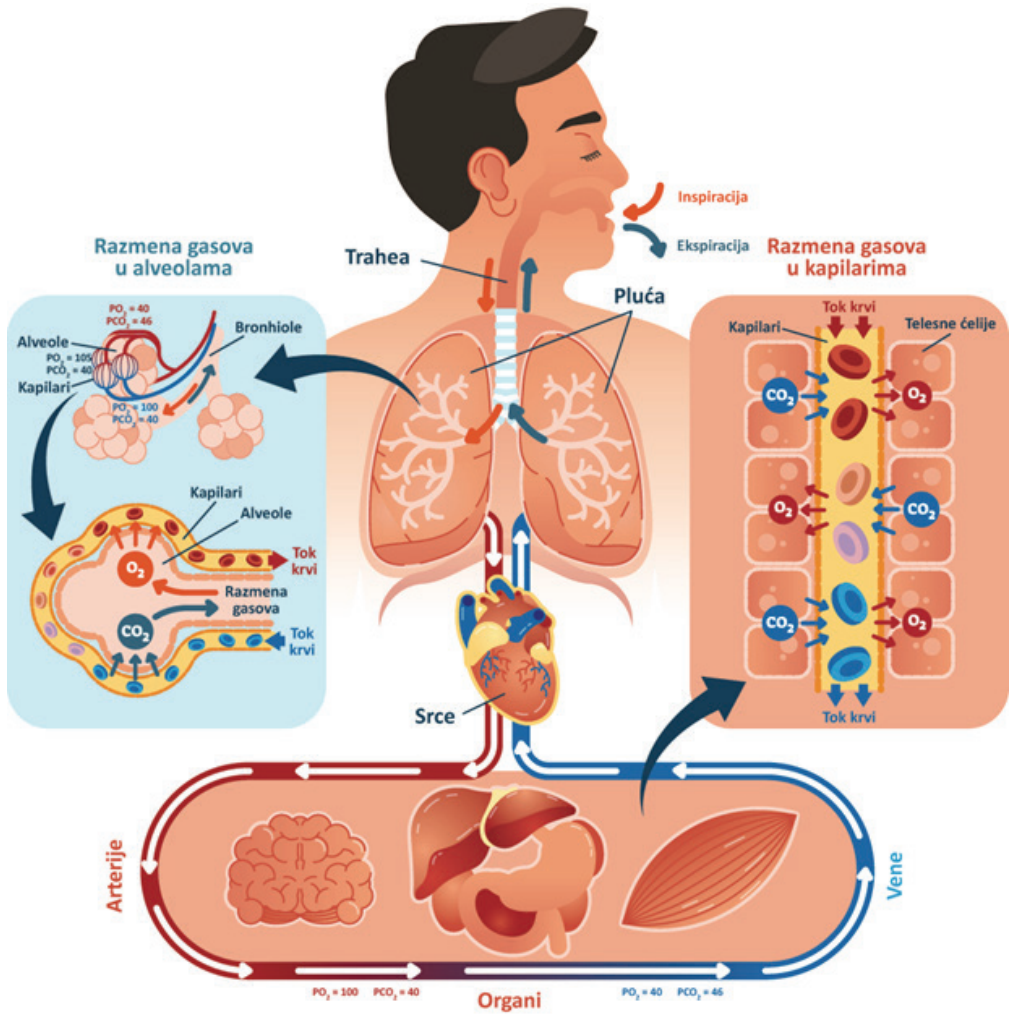
Razmenu gasova dodatno olakšavaju:

- izuzetno tanka respiratorna membrana,
- velika površina alveola (preko 70 m^2), i
- spor protok krvi kroz plućne kapilare, koji omogućava dovoljno vremena za efikasnu difuziju.

Važno je razumeti da poremećaji u ventilaciji (npr. bronhijalna opstrukcija), perfuziji (npr. plućna embolija), ili samoj difuziji (npr. alveolarni edem ili fibroza) mogu narušiti ovaj balans i dovesti do hipoksemije.

Zato merenje arterijskih gasova (ABG) – posebno parcijalnog pritiska O_2 i CO_2 u arterijskoj krvi – predstavlja ključni klinički alat za procenu respiratorne funkcije.

Zasnovano na Daltonovom zakonu – svaki gas u smeši vrši pritisak proporcionalan svom udelu. Kiseonik ulazi u krv gde je parcijalni pritisak niži, dok CO_2 izlazi.



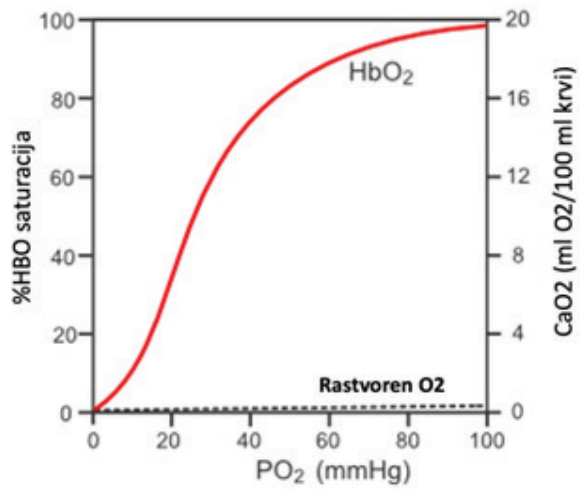
Slika. 6.8. Parcijalni pritisak kiseonika (PO_2) i ugljen-dioksida (PCO_2) u krvi kao rezultat razmene gasova u plućima i razmene gasova između kapilarne krvi i tkiva.

6.8. TRANSPORT GASOVA KRVLJU I RAZMENA NA NIVOU TKIVA

Prenos kiseonika krvlju

Kiseonik se u krvi prenosi na dva načina:

1. **Vezan za hemoglobin** – više od 97% kiseonika u krvi je vezano za hemoglobin u eritrocitima. Svaki molekul hemoglobina može da veže četiri molekula kiseonika, formirajući oksihemoglobin. Vezivanje zavisi od parcijalnog pritiska kiseonika (PO_2) – što je veći PO_2, to je veće zasićenje hemoglobina.
2. **Rastvoren u plazmi** – oko 3% kiseonika se prenosi rastvoreno u krvnoj plazmi. Iako ova količina deluje mala, ona je važna za uspostavljanje difuzionog gradijenta u tkivima.



Slika 6.9. Kriva disocijacije oskihemoglobina

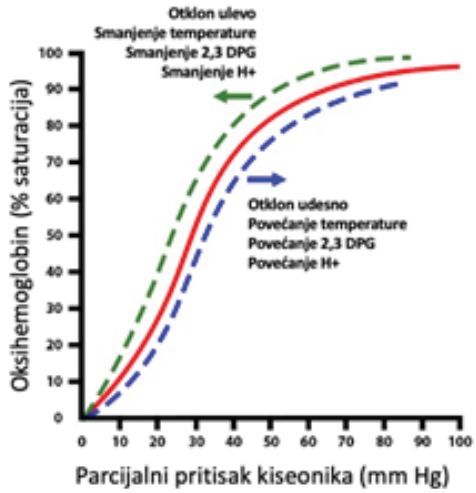
Napomena: Kriva disocijacije oksihemoglobina predstavlja odnos između parcijalnog pritiska kiseonika (PO_2) i zasićenosti hemoglobina kiseonikom (saturacija – SaO_2). Ova veza se prikazuje kao S-oblikovana kriva, koja ima dva važna segmenta:

- U **gornjem delu krive**, gde je PO_2 iznad 60 mmHg, hemoglobin je gotovo potpuno zasićen kiseonikom (SaO_2 preko 90%). Ovo osigurava da i pri malim padovima PO_2 (npr. sa 100 na 80 mmHg), snabdevanje tkiva ostane adekvatno. Taj deo krive je relativno **ravan**.

- U **donjem delu krive** (PO_2 ispod 40 mmHg), kriva postaje **strmija**, što znači da i male promene PO_2 dovode do značajnog oslobađanja kiseonika iz hemoglobina – ovo je ključno za efikasnu isporuku O_2 u tkivima, naročito mišićima u naporu.

Pomeranje krive ulevo ili udesno ukazuje na promene u afinitetu hemoglobina za kiseonik:

- **Levo pomeranje** (veći afinitet): hladnoća, alkalna sredina (pH↑), smanjen CO_2.
- **Desno pomeranje** (manji afinitet, olakšano otpuštanje O_2): povišena temperatura, povećan CO_2, smanjen pH (acidoza), povećan 2,3-difosfoglicerat (BPG – metabolit u eritrocitima).



Slika 6.10. Efekti promene pH krvi i temperature krvi na krivu disocijacije oksihemoglobina.

Zahvaljujući ovim osobinama, kriva omogućava istovremeno efikasno vezivanje kiseonika u plućima i njegovo oslobađanje u tkivima, u zavisnosti od lokalnih potreba i uslova. Pokazuje kako se zasićenost hemoglobina menja u odnosu na PO_2. Njen S-oblik omogućava efikasno vezivanje kiseonika u plućima i njegovo oslobađanje u tkivima.

Kapacitet krvi za nošenje kiseonika

Sadržaj kiseonika u arterijskoj krvi je oko **20 ml O_2 na 100 ml krvi**, a nakon prolaska kroz kapilare i prelaska kiseonika u tkiva, taj sadržaj opada na **15–16 ml O_2**, što daje **(a–v)O_2 razliku** od 4–5 ml O_2. Tokom fizičke aktivnosti, ova razlika može da poraste do 17–18 ml na 100 ml krvi.

Prenos ugljen-dioksida krvlju

Ugljen-dioksid se prenosi u krvi na tri načina:

1. **Kao bikarbonatni jon (HCO_3^-)** – 60–70% ukupnog CO_2 se prenosi u ovom obliku. Reakcija se odvija uz pomoć enzima karboanhidraze:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

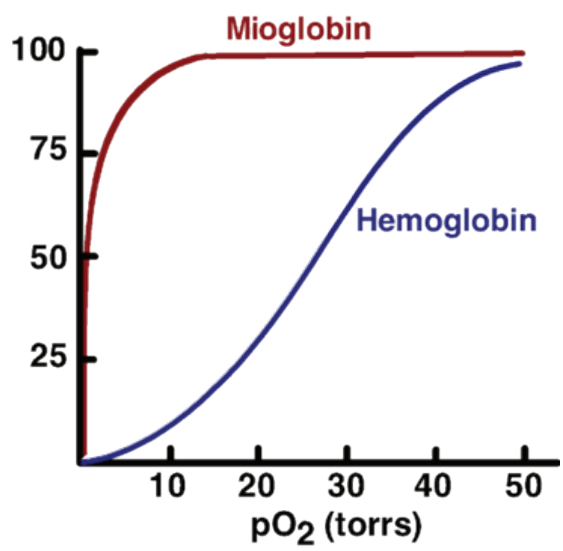
HCO_3^- izlazi iz eritrocita, dok H^+ ostaje vezan za hemoglobin, što omogućava puferisanje pH krvi.

2. **Vezan za hemoglobin** – oko 20–25% CO_2 se veže za amino-grupe globinskog dela hemoglobina, formirajući **karbaminohemoglobin**. Vezivanje CO_2 je olakšano u deoksigenisanoj krvi (Borov efekat).
3. **Rastvoren u plazmi** – 7–10% CO_2 se transportuje rastvoreno u krvnoj plazmi.

Razmena gasova u mišićima i uloga mioglobina

Kiseonik se u tkivima oslobađa iz hemoglobina i prelazi u mišićne ćelije. U njima se vezuje za **mioglobin**, protein sličan hemoglobinu, koji ima veći afinitet za O_2 i efikasno ga prenosi do mitohondrija.

U mišićima koji intenzivno rade, PO_2 može da padne i do **1–2 mmHg**, što omogućava lako otpuštanje O_2 iz mioglobina. Mioglobin time služi kao lokalni rezervoar kiseonika za ćelije u stanju povećane potrošnje.



Slika 6.11. Poređenje krivulja disocijacije za mioglobin i hemoglobin

Za razliku od hemoglobina, čija kriva disocijacije ima S-oblik (sigmoidalna kriva), mioglobin pokazuje hiperboličnu krivu. Ova razlika proizlazi iz njihove strukture i funkcije. Hemoglobin ima četiri podjedinice i pokazuje kooperativnost – vezivanje jednog molekula kiseonika olakšava vezivanje narednih. To omogućava hemoglobinu da efikasno vezuje kiseonik u plućima i lako ga otpušta u tkivima. Mioglobin, s druge strane, ima samo jedno vezno mesto za kiseonik i veže ga sa znatno većim afinitetom, ali bez kooperativnosti. Zbog toga mioglobin zadržava kiseonik sve dok parcijalni pritisak kiseonika ne padne veoma nisko, što ga čini pogodnim za skladištenje kiseonika u mišićima i njegovo oslobađanje tokom intenzivne fizičke aktivnosti.

Uklanjanje CO_2 u tkivima

CO_2 nastaje kao nusprodukt oksidativne fosforilacije i difunduje iz ćelija u kapilare zahvaljujući visokom gradijentu pritiska. On se zatim transportuje jednim od prethodno navedenih mehanizama do pluća, gde se izlučuje tokom ekspirijuma.

6.9. REGULACIJA DISANJA

Regulacija disanja obezbeđuje da se koncentracije kiseonika (O_2), ugljen-dioksida (CO_2) i pH vrednost u krvi održavaju u uskim fiziološkim granicama. Uključuje složenu koordinaciju između nervnih centara i hemijskih senzora u organizmu.

1. Hemijska kontrola disanja

Hemijska kontrola se sprovodi preko specijalizovanih receptora koji registruju promene u parcijalnim pritiscima gasova i koncentraciji vodonikovih jona:

- **Centralni hemoreceptori** nalaze se u produženoj moždini i reaguju pretežno na povišene koncentracije CO_2 i snižen pH. Iako CO_2 ne deluje direktno, on prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i reaguje s vodom uz pomoć enzima karboanhidraze, stvarajući H_2CO_3 koja se disocira na H^+ i HCO_3^-. Prisustvo H^+ stimuliše receptore i povećava ventilaciju.
- **Periferni hemoreceptori**, smešteni u glomusima karotidnih i aortnih tela, reaguju pretežno na hipoksemiju (snižen O_2), ali i na povišen CO_2 i pad pH. Ovi receptori brzo reaguju i aktiviraju refleksnu stimulaciju ventilacije preko moždanog stabla.

2. Neuronska regulacija – respiratorni centar

Respiratorni centar se nalazi u moždanom stablu (medulla oblongata i pons) i sastoji se od više funkcionalnih jedinica:

- **Dorzalna respiratorna grupa (DRG)** – generiše osnovni ritam disanja i sadrži tzv. pre-Bötzinger kompleks – mala, ali funkcionalno ključna grupa neurona u dorzalnoj respiratornoj grupi moždanog stabla (*medulla oblongata*), odgovorna za generisanje osnovnog ritma disanja kod sisara. Upravlja automatskom inspiracijom.
- **Ventralna respiratorna grupa (VRG)** – aktivna pri forsiranom disanju, stimuliše dodatne respiratorne mišiće.
- **Pneumotaksički centar (*pons*)** – funkcionalna jedinica u gornjem delu mosta (*pons*), koja ima ključnu ulogu u finoj regulaciji disanja. Njegova osnovna funkcija je da ograniči trajanje inspiracije i time reguliše respiratornu frekvenciju. Deluje inhibicijom apneustičkog centra i dorzalne respiratorne grupe, čime skraćuje udisaj i omogućava ritmično, plitko disanje. Aktivnost ovog centra je važna za održavanje stabilnog respiratornog ritma, posebno u budnom stanju i pri govoru ili emocionalnim reakcijama – reguliše frekvenciju disanja i skraćuje trajanje inspiracije.
- **Apneustički centar (*pons*)** – produžava trajanje inspiracije kada je aktiviran.

Koordinacija ovih centara omogućava pravilno odvijanje inspiracije i ekspiracije u skladu sa trenutnim potrebama organizma.

3. Mehanička regulacija i refleksi

- **Receptori za istezanje u plućima** (Hering–Breuerov refleks – zaštitni refleks koji se aktivira pri istezanju mehanoreceptora tokom duboke inspiracije. Mehanoreceptori u zidovima bronha i bronhiola šalju inhibitorne signale do respiratornog centra u produženoj moždini, čime se zaustavlja dalje udisanje i započinje izdisaj. Refleks je značajan kod novorođenčadi i tokom fizičkog napora) se aktiviraju pri jakom istezanju alveola i inhibiraju dalje udisanje, štiteći pluća od prekomerne inflacije.
- **Iritantni receptori** reaguju na prašinu, dim i hladan vazduh, izazivajući refleksni kašalj ili bronhokonstrikciju.
- **Receptori u zglobovima i mišićima** mogu unapred povećati ventilaciju pri početku fizičke aktivnosti.
- **Kortikalna kontrola** predstavlja sposobnost voljne regulacije disanja putem viših centara u moždanoj kori (cerebralnom korteksu). To omogućava svesno zadržavanje daha, ubrzano disanje (npr. kod govora ili pevanja) ili

usporavanje disanja (npr. kod relaksacije ili meditacije). Ova kontrola se sprovodi direktnim silaznim putevima iz kore velikog mozga ka motoneuronima respiratornih mišića. Ipak, trajanje ove kontrole je ograničeno, jer u slučaju produženog apstiniranja od disanja (npr. voljnog zadržavanja daha), dolazi do nakupljanja CO_2 i pada pH, što pokreće automatsku hemijsku stimulaciju respiratornih centara u moždanom stablu, čime se ponovo uspostavlja spontano disanje. Kortikalna kontrola ima važnu ulogu jer omogućava da svesno upravljamo ritmom disanja u situacijama kada je to funkcionalno ili društveno važno, kao što su govor, pevanje, sviranje duvačkih instrumenata ili plivanje. Takođe, omogućava adaptaciju disanja tokom emocionalnih stanja (npr. plakanje, smeh) i voljno disanje tokom meditacije ili sportskih aktivnosti. Međutim, iako čovek može svesno da zadrži dah, hemijska regulacija disanja na kraju preovladava, jer centri u moždanom stablu reaguju na povišeni CO_2 i podstiču ponovni udisaj. Kortikalna kontrola omogućava voljnu regulaciju disanja (npr. zadržavanje daha ili kontrolisano disanje), ali je ona ograničena trajnošću – jer hemijska kontrola na kraju preuzima kontrolu.

Disanje se, dakle, reguliše kombinovanim dejstvom hemijskih podražaja i neuronskih refleksa, u cilju održavanja homeostaze gasova i pH u organizmu.

6.10. ULOGA DISANJA U REGULACIJI PH

Disanje ima ključnu ulogu u održavanju acidobazne ravnoteže u organizmu, jer reguliše količinu ugljen-dioksida (CO_2) u krvi, koji u vodi stvara ugljenu kiselinu (H_2CO_3), a zatim disocira na H^+ i HCO_3^-. Ovo je brzi, respiratorni mehanizam kontrole pH, koji deluje u roku od nekoliko minuta.

Hemijska osnova

Reakcija između CO_2 i vode u krvi:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

- Povećana koncentracija CO_2 → povećanje H^+ → **acidoza**
- Smanjena koncentracija CO_2 → smanjenje H^+ → **alkaloza**

Zato:

- **Hipoventilacija** (npr. kod respiratorne depresije) dovodi do zadržavanja CO_2 u organizmu → **respiratorna acidoza**, koja nastaje kada se CO_2 akumulira u organizmu usled smanjene ventilacije. Organizam se bori

protiv respiratorne acidoze povećanjem ventilacije (hiperventilacijom), čime se izbacuje višak CO_2 iz tela. Ako hiperventilacija nije dovoljna ili nije moguća (npr. kod bolesti CNS-a ili respiratorne insuficijencije), uključuje se sporiji bubrežni mehanizam koji povećava izlučivanje H^+ jona i reapsorpciju HCO_3^- radi stabilizacije pH.

- **Hiperventilacija** (npr. kod anksioznosti ili visinske bolesti) ubrzano eliminiše CO_2 → **respiratorna alkaloza**, što može izazvati simptome kao što su vrtoglavica, parestezije, osećaj nesvestice i mišićni grčevi. Organizam se protiv respiratorne alkaloze bori prvenstveno smanjenjem ventilacije (hipoventilacijom), čime se povećava koncentracija CO_2 u krvi. Osim toga, bubrezi pokušavaju da kompenzuju stanje tako što izlučuju više bikarbonata (HCO_3^-), čime se smanjuje pH. Međutim, bubrežna kompenzacija je spora i dešava se u periodu od nekoliko sati do dana.

Klinički značaj

Respiratorna regulacija pH je **prva linija odbrane** protiv naglih promena u kiselosti krvi. Kod metaboličkih poremećaja pH (kao što su metabolička acidoza ili alkaloza), organizam pokušava da kompenzuje disanjem:

- Kod **metaboličke acidoze** (npr. dijabetička ketoacidoza), disanje se ubrzava da bi se eliminisao CO_2.
- Kod **metaboličke alkaloze** (npr. povraćanje), disanje se usporava da bi se zadržao CO_2.

Ovaj mehanizam funkcioniše u tesnoj saradnji sa bubrezima, koji regulišu koncentraciju HCO_3^- sporije, u periodu od nekoliko sati do dana.

Razumevanje ove veze između disanja i pH vrednosti je ključno za tumačenje gasova arterijske krvi (ABG) i procenu funkcionalnog statusa pacijenata sa respiratornim ili metaboličkim poremećajima.

Maksimalna potrošnja kiseonika (VO_2max)

VO_2max je maksimalna količina kiseonika koju organizam može da iskoristi za proizvodnju energije putem **aerobnog metabolizma** tokom maksimalnog fizičkog napora. Predstavlja **najvažniji funkcionalni pokazatelj kardiorespiratorne kondicije**.

Merenje VO_2max

VO_2max se može odrediti **direktnim merenjem u laboratorijskim uslovima** (npr. spiroergometrija) ili **indirektnim testovima** (teren, submaksimalni testovi). Tokom progresivnog opterećenja, potrošnja kiseonika raste sve dok ne dostigne plato – to označava **maksimalni kapacitet organizma** za korišćenje kiseonika.

Mehanizmi koji omogućavaju VO_2max

Efikasan transport i korišćenje kiseonika uključuje nekoliko povezanih sistema:

- **Pluća** – povećavaju ventilaciju i omogućavaju ulazak O_2 u krv.
- **Hemoglobin** – prenosi kiseonik do tkiva (1 l krvi = ~ 200 ml O_2).
- **Srce** – povećava minutni volumen (CO) 5 puta, kombinujući povećani udarni volumen i srčanu frekvenciju.
- **Mišići** – povećana perfuzija i veća količina mitohondrija omogućavaju potrošnju većih količina O_2.

VO_2 se u fiziologiji izražava Fikovom jednačinom:

$$\mathbf{VO_2 = CO \times (a\text{-}v)O_2 \text{ razlika}}$$

Kardiovaskularni fiziolog, Adolf Fik je 1870. godine razvio princip koji je ključan za naše razumevanje osnovne veze između metabolizma i kardiovaskularne funkcije. **Fikov princip kaže da potrošnja kiseonika u tkivu zavisi od protoka krvi u tkivo i količine kiseonika koju tkivo ekstrahuje iz krvi**. Ovaj princip se može primeniti na celo telo ili na regionalne delove cirkulacije. Potrošnja kiseonika je proizvod protoka krvi i razlike u koncentraciji kiseonika u krvi između arterijske krvi koja snabdeva tkivo i venske krvi koja se drenira iz tkiva – razlika (a-v) O_2. Potrošnja kiseonika u telu se izračunava kao proizvod minutnog volumena srca (CO) i razlike (a- v)O_2. Fikova jednačina: $VO_2 = CO \times (a\text{-}v)\ O_2$ razlika odnosno $VO_2 = HR \times SV \times (a\text{-}v)\ O_2$ razlika.

Vrednosti VO_2max

VO_2max zavisi od **pola, starosti, telesne mase, nivoa treniranosti i nadmorske visine**. Prosečne vrednosti:

- mlad muškarac (20 godina): ~ 44 ml/kg/min,
- mlada žena (20 godina): ~ 38 ml/kg/min.

Minimalne vrednosti povezane sa **dobrim zdravljem**:

- muškarci: ≥ 35 ml/kg/min,
- žne: ≥ 30 ml/kg/min.

VO_2max ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) za MUŠKARCE i ŽENE

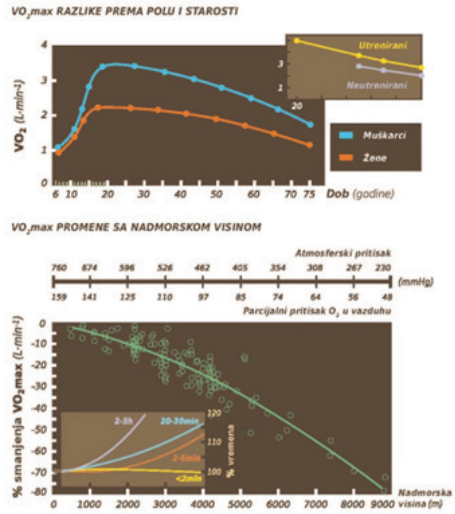
MUŠKARCI Starost	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
Znatno iznad proseka	55.1	52.1	50.6	49.0	44.2
Iznad proseka	49.0	47.4	45.8	41.0	37.8
Prosek	44.2	42.6	41.0	37.8	34.6
Ispod proseka	41.0	39.4	36.2	34.6	31.4
Znatno ispod proseka	34.6	33.0	31.4	29.9	26.7

ŽENE Starost	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
Znatno iznad proseka	49.0	45.8	42.6	37.8	34.6
Iznad proseka	41.0	39.4	36.2	33.0	31.4
Prosek	47.8	34.6	33.0	29.9	26.7
Ispod proseka	33.0	31.4	29.9	26.7	23.5
Znatno ispod proseka	28.3	26.7	25.1	21.9	20.3

Slika 6.12. VO_2max tablice za opštu populaciju

Faktori koji utiču na VO_2max:

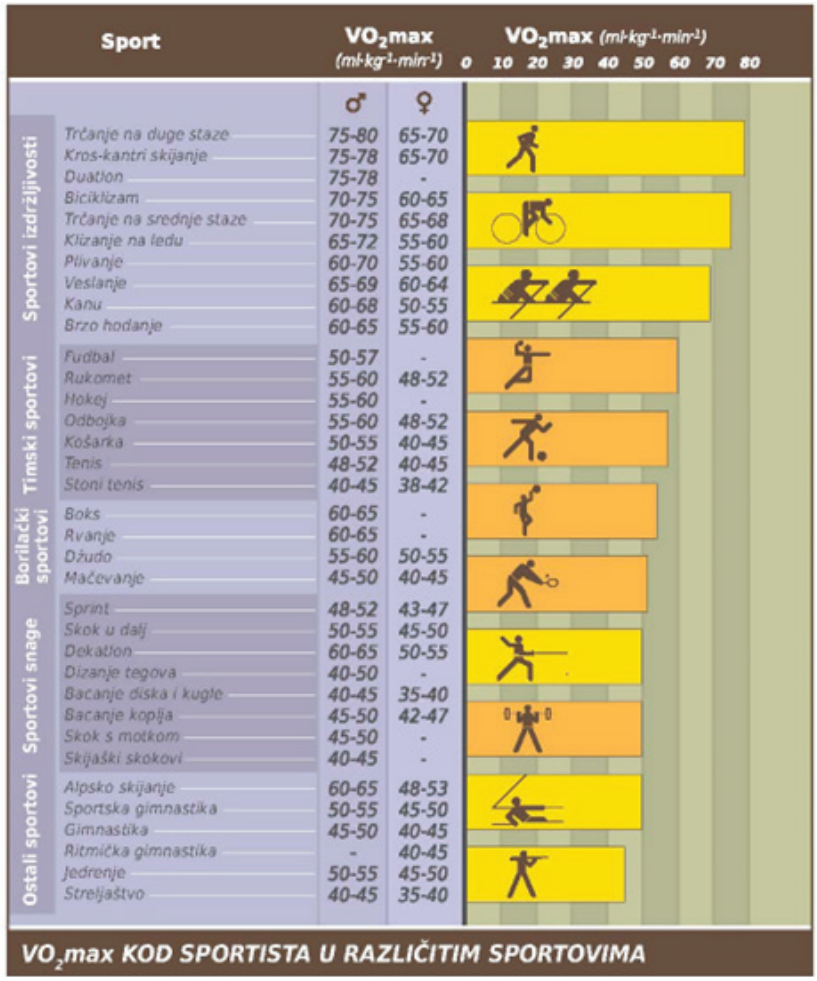
- **Starost** – opada za ~10% po deceniji nakon 25. Godine.
- **Pol** – žene imaju niže vrednosti zbog manje mase srca, nižeg hemoglobina i većeg procenta masti.
- **Nadmorska visina** – smanjeni pritisak O_2 → niža saturacija → manji VO_2max (~ 1% po 300 m visine).



Slika 6.13. Kretanje VO_2max prema polu, starosti i nadmorskoj visini

VO_2max kod sportista

- Najveće vrednosti viđaju se kod sportova izdržljivosti (npr. nordijsko skijanje):
  - muškarci: do 94 ml/kg/min,
  - žene: do 77 ml/kg/min.
- Sportisti anaerobnih sportova i sportova veštine imaju niži VO_2max, ali i dalje iznad proseka.
- Efikasan aerobni sistem uključuje veće srce, više krvi i hemoglobina, bogatu kapilarnu mrežu i brojne mitohondrije.



Slika 6.14. VO_2max kod sportista u različitim sportovima

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- Disanje je kombinacija ventilacije, difuzije i transporta gasova.
- Inspiracija je aktivna, a pasivna ekspiracija se može aktivirati tokom napora.
- Alveole su mesto razmene gasova.
- Spirometrija meri plućne volumene i koristi se u dijagnostici bolesti.
- Plućna cirkulacija ima nizak pritisak i otpor, što omogućava efikasnu razmenu gasova.
- Parcijalni pritisci gasova (O_2 i CO_2) pokreću njihovu razmenu između alveola i krvi.
- Kiseonik se najviše prenosi vezan za hemoglobin, a CO_2 kao bikarbonatni jon.
- Kriva disocijacije oksihemoglobina prikazuje odnos PO_2 i SaO_2 i ključna je za razumevanje isporuke kiseonika u tkiva.
- Mioglobin u mišićima olakšava skladištenje i oslobađanje O_2 u stanjima povećane potrošnje.
- Regulacija disanja uključuje hemijske (pH, CO_2, O_2), neuronske i mehaničke faktore.
- Pre-Bötzinger kompleks u moždanom stablu generiše osnovni ritam disanja.
- Kortikalna kontrola omogućava voljnu regulaciju disanja (govor, pevanje, zadržavanje daha).
- Disanje učestvuje u regulaciji pH: hipoventilacija izaziva acidozu, hiperventilacija alkalozu.
- Respiratorna regulacija pH je brza i predstavlja prvi mehanizam kompenzacije, dok bubrezi deluju sporije.
- Tumačenje gasova arterijske krvi (ABG) je važno za dijagnostiku respiratornih i metaboličkih poremećaja.

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

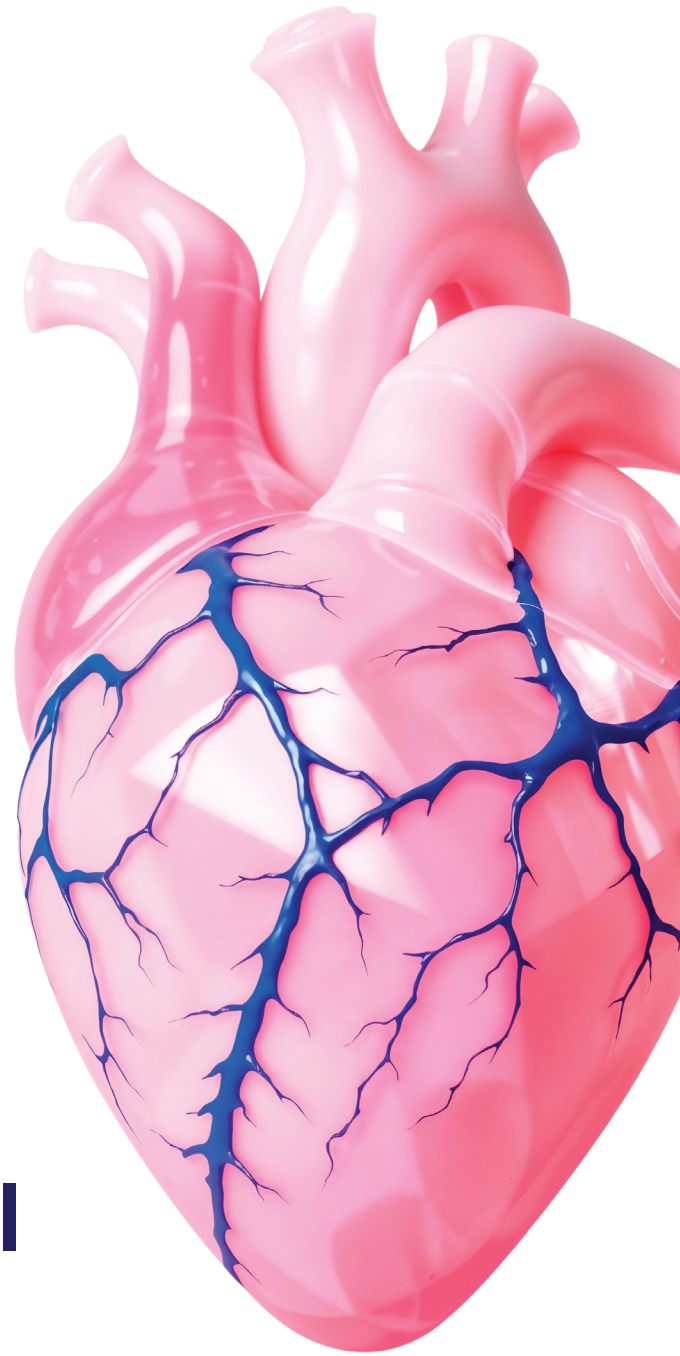
West JB, Luks AM. West's Respiratory Physiology: The Essentials. 11th ed. Wolters Kluwer; 2021.

Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 4th ed. Elsevier; 2022.

Weibel ER. The pathway for oxygen: structure and function in the mammalian respiratory system. Physiol Rev. 2021;101(1):1–44.

7. Poglavlje

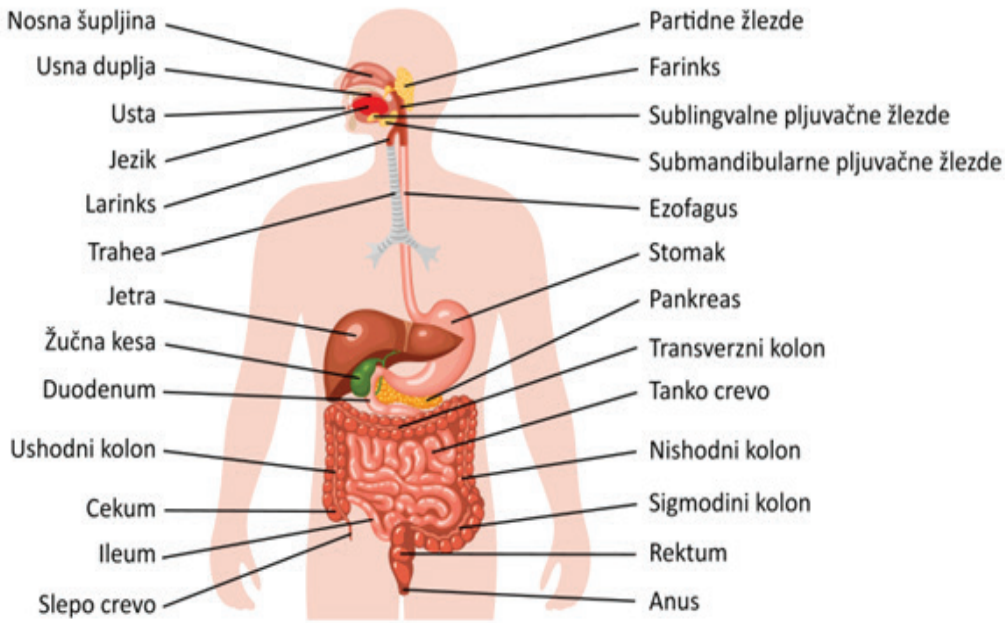




DIGESTIVNI TRAKT

7. DIGESTIVNI TRAKT

Digestivni trakt predstavlja cevasti sistem koji se proteže od usne duplje do analnog otvora. Njegove osnovne uloge su varenje hrane i apsorpcija hranljivih materija, vode i elektrolita, ali i zaštita sluzokože od oštećenja. Hrana koja se unosi u organizam prolazi kroz niz dobro koordinisanih procesa, od mehaničkog usitnjavanja, preko hemijskog razlaganja, pa sve do apsorpcije i eliminacije nesvarljivih ostataka. Ovi procesi su omogućeni zahvaljujući složenoj anatomskoj i funkcionalnoj organizaciji digestivne cevi i pomoćnih žlezda. Pored glavnog kanala, u digestivni sistem ubrajaju se i pomoćne žlezde koje luče sekrete neophodne za varenje – pljuvačne žlezde, jetra i pankreas.



Slika 7.1. Digestivni sistem

7.1. ANATOMIJA I ORGANIZACIJA DIGESTIVNOG SISTEMA

Digestivni trakt obuhvata:

- usnu duplju,
- ždrelo,
- jednjak,
- želudac, i
- tanko i debelo crevo.

Pomoćne žlezde su:

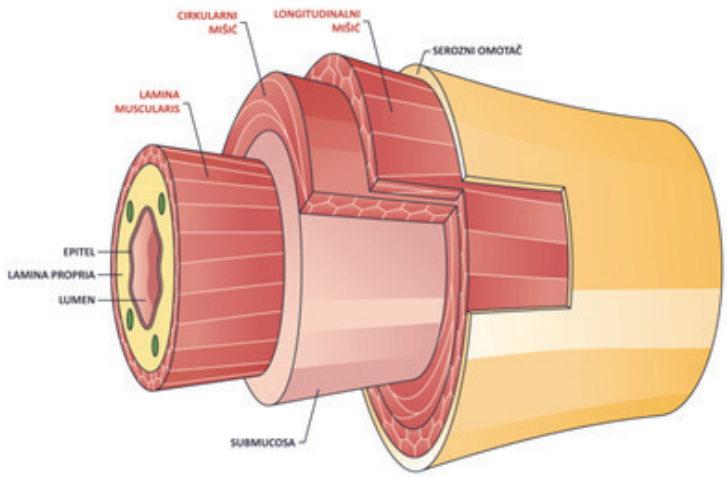
- pljuvačne žlezde (parotidne, submandibularne i sublingvalne),
- jetra (proizvodi žuč), i
- egzokrini pankreas (luči digestivne enzime).

Ove strukture funkcionišu sinhronizovano kako bi omogućile mehaničku obradu, hemijsko varenje i apsorpciju nutrijenata. U samom gastrointestinalnom traktu hranljive materije podležu mehaničkim, fizičkim i hemijskim promenama. Ove materije se u odnosu na poreklo mogu podeliti na životinjske, biljne i mineralne. U odnosu na njihovu hemijsku strukturu se dele na ugljene hidrate, masti, proteine, soli i vodu, a u odnosu na ulogu koju imaju u organizmu postoje energetske i gradivne materije, kao i materije koje su regulatori metabolizma. Stoga je osnovna funkcija digestivnog sistema da vrši varenje hranljivih supstanci i obezbedi njihovu apsorpciju u cirkulaciju zajedno sa vodom, mineralima i vitaminima. Pored uloge varenja i apsorpcije svarenih materija, digestivni sistem ima i zaštitnu funkciju.

7.2. HISTOLOŠKA GRAĐA ZIDA DIGESTIVNE CEVI

Zid digestivne cevi ima četiri osnovna sloja:

1. **sluzokožu (mukozu)** – sadrži epitel, *lamina propriu* i glatka mišićna vlakna (*lamina muscularis mucosae*),
2. **podsluzokožu (submukozu)** – vezivno tkivo sa krvnim i limfnim sudovima, kao i nervnim pleksusom (Meissnerovim),
3. **mišićni omotač** – cirkularni i longitudinalni sloj glatkih mišića, između kojih se nalazi mienterički pleksus (Auerbahov), i
4. **serozni sloj** – vezivno tkivo koje oblaže spoljašnju površinu.



Slika 7.2. Histološka građa digestivnog trakta

Ova organizacija omogućava koordinaciju kontrakcija i sekrecije u digestivnoj cevi.

7.3. MOTILITET DIGESTIVNOG TRAKTA

Kretanje hrane u digestivnom traktu omogućavaju kontrakcije glatkih mišića. Glatke mišićne ćelije zida digestivne cevi (*lamina muscularis*) mogu ostvarivati dve vrste kontrakcija: ritmičke i toničke.

Ritmičke kontrakcije su spontano generisane i zavise od promena membranskog potencijala, koji se u mirovanju kreće između -50 i -60 mV. Kada dođe do depolarizacije, otvaraju se Na+ kanali, a zatim i Ca2+ kanali, što izaziva ulazak jona kalcijuma i kontrakciju mišića. Učestalost ovih kontrakcija varira duž digestivnog trakta (3/min u želucu, 12/min u duodenumu, 8-9/min u ileumu).

Toničke kontrakcije, za razliku od ritmičkih, traju duže i nisu u vezi sa talasima depolarizacije. Toničke kontrakcije ne zahtevaju stalno prisustvo akcionih potencijala, već mogu biti izazvane:

1. hormonskim signalima. Npr. gastrin, CCK, motilin mogu izazvati toničnu kontrakciju sfinktera),
2. nervnim signalima (autonomna inervacija). Parasimpatička aktivacija (acetilholin) pojačava tonični tonus. Simpatikus (noradrenalin) smanjuje tonus,

3. istezanjem zida organa. Mehaničko rastezanje može izazvati lokalnu toničnu kontrakciju (npr. fundus želuca). i
4. bazalnim miogenim tonusom. Glatke mišićne ćelije mogu imati stalno bazalno povećanje intracelularnog Ca^{2+}, čak i bez akcijskih potencijala, što im omogućava dugotrajnu kontrakciju.

Kontrakcije se regulišu lokalnim refleksima enteričkog nervnog sistema, kao i centralnim putem parasimpatičke (stimulacija) i simpatičke (inhibicija) inervacije. Neurotransmiteri poput acetilholina (stimulacija) i noradrenalina/adrenalina (inhibicija) direktno utiču na ekscitabilnost mišićnih vlakana.

Postoje dve vrste pokreta:

- **peristaltički pokreti (propulzivni)** – potiskuju sadržaj niz digestivni trakt, i
- **segmentalni pokreti (mešajući)** – mešaju sadržaj sa digestivnim sokovima i povećavaju kontakt sa apsorptivnom površinom.

Peristaltika se aktivira kada istezanje zida hrane izazove lokalnu kontrakciju iznad i relaksaciju ispod mesta stimulacije, omogućavajući napredovanje bolusa ka rektumu (tzv. receptivna relaksacija).

7.4. ENTERIČKI NERVNI SISTEM

Enterički nervni sistem (ENS) predstavlja „mozak creva" – složenu mrežu neurona koji se nalaze unutar zida digestivne cevi i funkcionišu u velikoj meri autonomno, nezavisno od centralnog nervnog sistema. ENS je sposoban da samostalno inicira refleksne aktivnosti kao što su kontrakcije mišića, lučenje enzima i regulacija

Autonomni nervni sistem ima ključnu ulogu u regulaciji funkcija digestivnog trakta. Parasimpatički i simpatički sistem deluju suprotno, ali usklađeno, kako bi se održala homeostaza:

- **Parasimpatikus** (nervus vagus i sakralni parasimpatički nervi) podstiče gotovo sve funkcije digestivnog trakta – povećava sekreciju digestivnih sokova, pojačava motilitet i aktivira enterički nervni sistem. Na primer, kada osoba vidi ili pomisli na hranu, aktivira se vagusni refleks koji priprema želudac za lučenje kiseline i enzima.
- **Simpatikus** (nervna vlakna iz torakolumbalnog dela kičmene moždine, Th5–L2) ima inhibicioni efekat – smanjuje protok krvi kroz crevni zid, inhibira sekreciju i usporava motilitet. Aktivira se tokom stresa, straha, bola ili telesne aktivnosti kada digestivne funkcije nisu prioritet.

Ova dva sistema zajedno finim podešavanjem omogućavaju odgovarajući stepen digestivne aktivnosti u skladu sa potrebama organizma i spoljašnjim okolnostima protoka krvi kroz digestivni trakt.

ENS se sastoji od:

- **mienteričkog (Auerbahovog) pleksusa** – smešten je između slojeva glatkih mišića; kontroliše motilitet, koordinaciju kontrakcija i peristaltiku, i
- **submukoznog (Meissnerovog) pleksusa** – nalazi se u podsluzokoži; reguliše lokalnu sekreciju, protok krvi i funkciju mukoznog epitela.

Neuroni enteričkog sistema uključuju senzorne neurone (koji detektuju rastezanje zida, pH, osmolalnost), interneurone (koordiniraju lokalne refleksne lukove) i motorne neurone (stimulišu mišiće ili žlezde).

Važno je razumeti da ENS može funkcionisati i bez ikakvih signala iz mozga. Međutim, njegova aktivnost je modulirana uticajem autonomnog nervnog sistema:

Na taj način, ENS je jedinstven nervni sistem sposoban da nezavisno kontroliše lokalne funkcije digestivnog trakta, ali je i fino podešen uticajem viših nervnih centara, naročito tokom stresa, gladi, bola ili telesne aktivnosti.

7.5. SEKRETORNA FUNKCIJA

Epitel digestivnog trakta i žlezdane ćelije luče:

- **Mukus** – vlaži, štiti i olakšava prolaz sadržaja. Mukus ima više funkcija: formira zaštitnu barijeru između sadržaja creva i epitela, čime sprečava mehanička oštećenja izazvana trenjem ili tvrdom hranom; štiti sluzokožu od kiselina i probavnih enzima (npr. pepsina i žučnih kiselina); učestvuje u imunološkoj odbrani, jer sadrži imunoglobuline i druge zaštitne molekule; i omogućava lakši transport sadržaja duž digestivne cevi, naročito u završnim delovima debelog creva gde se formira fekalna masa.
- **Enzime** – razlažu skrob, masti i proteine na njihove osnovne komponente. Enzimi digestivnog sistema uključuju:
  - **u usnoj duplji**: ptijalin (amilaza) – razlaže skrob na maltozu,
  - **u želucu**: pepsin – razlaže proteine; želudačna lipaza – delimično razlaže masti, ali ima beznačajan kvantitativni učinak,
  - **u tankom crevu enzimi pankreasa**:
    - amilaza – nastavlja razgradnju skroba,
    - tripsin, himotripsin, karboksipeptidaza – razgrađuju proteine na peptide i aminokiseline,

  - pankreasna lipaza – razgrađuje trigliceride na masne kiseline i monogliceride,
  - nukleaze – razlažu DNK i RNK,

— **u crevnom soku (enzimi enterocita):**

  - disaharidaze (maltaza, saharaza, laktaza) – razlažu disaharide na monosaharide,
  - peptidaze – razgrađuju peptide do aminokiselina,
  - enteropeptidaza – aktivira tripsinogen u tripsin.

- **Bikarbonat** – neutralizuje kiselost. Bikarbonatni joni se luče u različitim delovima digestivnog trakta, uključujući pankreas, duodenum i submukozne žlezde. Njihova osnovna uloga je da neutralizuju kiseli sadržaj koji dolazi iz želuca u tanko crevo, čime se štiti sluzokoža creva i omogućava optimalno delovanje crevnih enzima koji funkcionišu pri neutralnom ili blago alkalnom pH. Lučenje bikarbonata je regulisano nervnim (vagalnim) signalima i hormonima, prvenstveno sekretinom, koji se oslobađa kada kiseli himus dospe u duodenum.

Regulacija sekrecije je lokalna (kontakt hrane sa epitelom), nervna (autonomni sistem) i hormonalna. Najvažniji hormoni digestivnog sistema i njihove uloge su:

- **Gastrin** – luči se u želucu i duodenumu, stimuliše lučenje HCl iz parijetalnih ćelija želuca, pojačava motilitet želuca i rast sluzokože
- **Sekretin** – luči se u duodenumu kada kiseli himus dospe iz želuca; stimuliše izlučivanje bikarbonata iz pankreasa i jetre, inhibira motilitet želuca
- **Holecistokinin (CCK)** – luči se u tankom crevu kao odgovor na masti i proteine; stimuliše kontrakciju žučne kese, lučenje pankreasnih enzima, usporava pražnjenje želuca i reguliše apetita šaljući signal sitosti ka mozgu.
- **Motilin** – luči se u interdigestivnim fazama; stimuliše talase peristaltike u tankom crevu
- **GIP** (*gastric inhibitory peptide*) – luči se u tankom crevu; inhibira lučenje HCl i motilitet želuca, stimuliše lučenje insulina (inkretinski efekat)
- **GLP-1** (*glucagon-like peptide-1*) – nastaje u ileumu i kolonu, usporava pražnjenje želuca, stimuliše lučenje insulina i inhibira lučenje glukagona,
- **Somatostatin** – luči se u želucu, pankreasu i crevima; generalno inhibira lučenje hormona digestivnog sistema, uključujući gastrin, sekretin i insulin
- **VIP** je neurohormon koji opušta glatke mišiće i povećava sekreciju vode i elektrolita. Deluje kao kombinacija vazodilatatora i sekretagoga u GIT-u.

7.6. VARENJE I APSORPCIJA

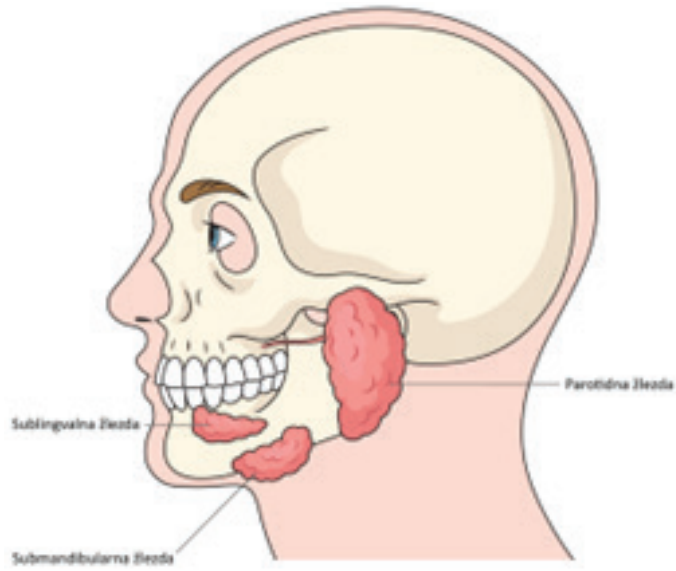
Usna duplja. U usnoj duplji dolazi do mehaničkog usitnjavanja hrane uz pomoć zuba i jezika, kao i do početka hemijskog varenja skroba pod dejstvom ptijalina. U usnoj duplji započinje varenje ugljenih hidrata. Proteinska i masna hrana se u usnoj duplji samo sitni i potiskuje ka ždrelu, jednjaku i želucu gde će se dalje variti. Hrana se pretvara u bolus i potiskuje ka ždrelu.



Slika 7.3. Usna duplja

Glavni sekret usne duplje je **pljuvačka**, koju luče parotidne, submandibularne, sublingvalne, bukalne i druge žlezde. Sastav pljuvačke je mešoviti serozni i mukozni sekret, blago alkalne prirode (pH oko 7.4). Oko 90-99% pljuvačke čini voda u kojoj se nalaze joni kalijuma, bikarbonatni joni, manje koncentracije Na^+ i Cl^-, naročito u odnosu na krvnu plazmu, pa je ona hipotonična u odnosu na plazmu.

Pljuvačka oblaže zid usne duplje i štiti ga od mehaničkih, fizičkih, termičkih i hemijskih povreda i infekcija, održava vlažnost usne duplje, olakšava stvaranje bolusa (usitnjena hrana u usnoj duplji) i po potrebi rashlađuje ili zagreva hranu. Takođe, ima i baktericidno dejstvo jer se u njoj nalaze tiocijanatni jon i proteolitički enzimi (lizozim), kao i proteinska sekretorna IgA antitela.



Slika 7.4. Pljuvačne žlezde (parotidne, submandibularne, sublingvalne i bukalne)

Glavni enzim pljuvačke, koji služi za varenje hrane, je amilolitički enzim ptijalin (amilaza) koji hidrolizuje skrob.

Pljuvačka može biti parasimpatička (obilna i razređena) i simpatička (oskudna, gusta i viskozna, jer je bogata mucinom, proteini velike molekulske mase).

Jednjak ili ezofagus. Prelazak bolusa iz usne duplje u želudac prolazi kroz nekoliko faza. Bukalna faza podrazumeva žvakanje i voljno potiskivanje bolusa jezikom ka ždrelu. Zatim sledi faringealna faza tokom koje se nevoljno iz ždrela bolus potiskuje u jednjak. Nesmetan prolazak hrane i onemogućavanje ulaska bolusa u disajne puteve omogućava niz refleksnih radnji, uz zatvaranje ulaza u grkljan poklopcem koji se naziva *epiglottis*. U jednjaku dolazi do relaksacije gornjeg ezofagealnog sfinktera (van procesa gutanja je kontrahovan, čime se sprečava ulazak vazduha u jednjak za vreme disanja), čime otpočinje peristaltički talas koji potiskuje bolus ka jednjaku i želucu. Sledi ezofagealna faza kada se bolus nevoljno pomera duž jednjaka u želudac uz pomoć peristaltičkog talasa i sile zemljine teže. Na samom kraju jednjaka, dolazak bolusa dovodi do relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera, čime se isti otvara i omogućava prelazak bolusa u želudac. Treba naglasiti da postoji stalna tonička kontrakcija donjeg ezofagelanog sfinktera koja onemogućava povratak kiselog želudačnog sadržaja u jednjak, čime se sprečava gastroezofagealni refluks i hemijsko oštećenje sluznice jednjaka. Donji ezofagelani sfinkter će se relaksirati samo po dolasku bolusa, sa ciljem njegovog propuštanja ka želucu.

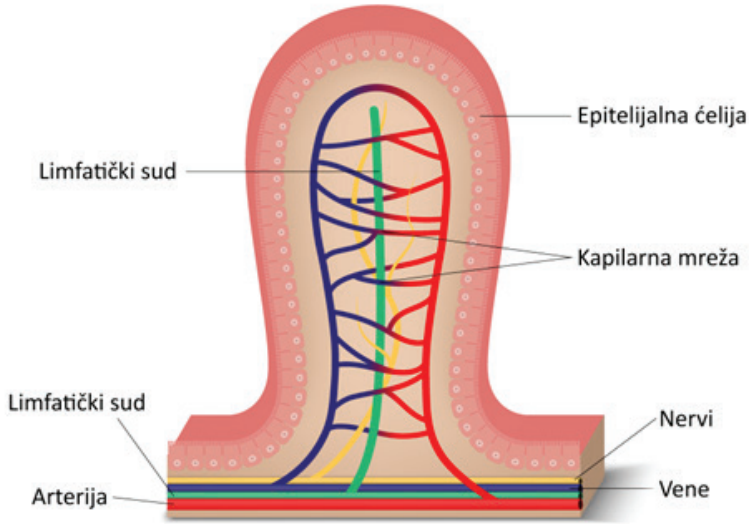


Slika 7.5. Jednjak i njegov odnos sa disajnim putevima, aortom i nervima. Na prelasku iz toraksa u abdomen, na početku želuca je ezofagealni sfinkter

Želudac – u želucu se odvija intenzivno mešanje hrane sa želudačnim sokom (HCl, pepsin, mukus i želudačna lipaza). HCl stvara kiselu sredinu neophodnu za aktivaciju pepsinogena u pepsin i za denaturaciju proteina. Varenje proteina započinje ovde, dok masti i ugljeni hidrati ostaju uglavnom nesvareni. Hrana se pretvara u polutečnu masu – himus, koja se vari u duodenum.

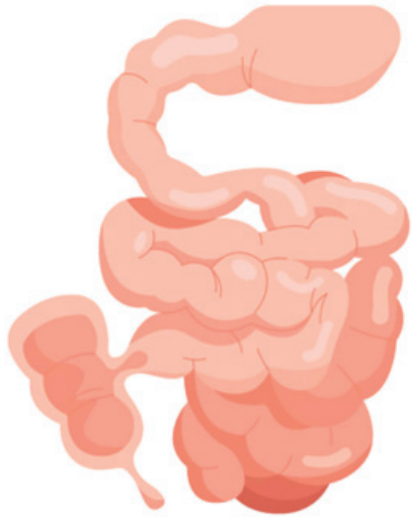
Duodenum – u dvanaestopalačnom crevu (duodenumu) započinje intenzivna hemijska obrada svih nutrijenata. Enzimi pankreasa (amilaza, lipaza, tripsin, himotripsin) i žuč iz jetre emulguju masti i omogućavaju njihovu razgradnju. Sekretin stimuliše lučenje bikarbonata radi neutralizacije himusa, dok CCK stimuliše lučenje enzima i kontrakciju žučne kese.

Jejunum – ovde se nastavlja razgradnja ugljenih hidrata do monosaharida, proteina do aminokiselina i masti do monoglicerida i masnih kiselina. Apsorpcija je maksimalna u ovom delu – preko epitelnih ćelija crevnih resica (*villi*) nutrijenti se transportuju u krvotok ili limfu (posebno masti).



Slika 7.6. Crevne resice

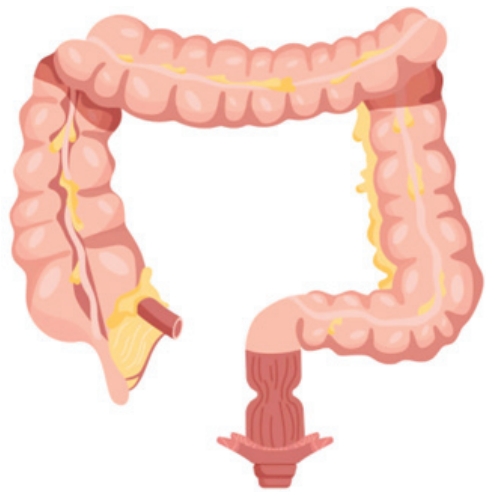
Ileum – vrši se završna apsorpcija žučnih soli i vitamina, posebno vitamina B12 (uz prisustvo intrinzičnog faktora iz želuca). Takođe se resorbuju elektroliti i voda.



Slika 7.7. Tanko crevo: jejunum, iluem, ilocekalna valvula, početak debelog creva

Debelo crevo (kolon) – ne sadrži enzime za varenje, ali apsorbuje vodu, natrijum i hloride. Ovde se formira i zgušnjava feces. Poseban značaj ima mikrobiom debelog creva – kompleksna zajednica mikroorganizama, naročito bakterija, koja učestvuje u fermentaciji nesvarenih ugljenih hidrata i dijetalnih vlakana, pri čemu nastaju kratkolančane masne kiseline (SCFA). Ove kiseline služe kao izvor energije za epitelne ćelije kolona i doprinose regulaciji lokalne inflamacije, održavanju kiselinsko-bazne ravnoteže i očuvanju integriteta crevne barijere. Mikrobiom takođe učestvuje u sintezi vitamina (npr. vitamin K, biotin), stimulaciji imunološkog odgovora, sprečavanju proliferacije patogenih mikroba i metaboličkoj obradi određenih lekova i toksina. Feces se transportuje prema rektumu putem sporih peristaltičkih pokreta.

Rektum i analni kanal – skladište i eliminacija fecesa; koordinacija refleksnih i voljnih kontrakcija mišića omogućava defekaciju.



Slika 7.8. Debelo crevo

Važno je da razumemo proces apsorpcije jer predstavlja proces transporta hranljivih materija iz lumena creva u krvotok i limfu. Nakon što su složeniji molekuli hrane razloženi na jednostavne, rastvorljive oblike pod dejstvom enzima, oni se mogu apsorbovati kroz epitelne ćelije crevnih resica – enterocite.

Tanko crevo je glavno mesto apsorpcije. Njegova unutrašnja površina je višestruko uvećana zahvaljujući Kerkringovim naborima, crevnim resicama (*villi intestinales*) i mikroresicama, čime se ukupna površina za apsorpciju povećava i do 250 m^2. Resice sadrže kapilare i limfne sudove, što omogućava istovremenu apsorpciju u oba sistema. Najintenzivnija apsorpcija odvija se u jejunumu.

U želucu se resorbuju alkohol i neki otrovi (npr. strihnin, cijanid), dok se u debelom crevu apsorbuju voda i elektroliti. Debelo crevo nema crevne resice.

Apsorpcija ugljenih hidrata: ugljeni hidrati se razlažu do monosaharida (glukoza, fruktoza, galaktoza). Glukoza i galaktoza ulaze u enterocite putem sekundarnog aktivnog transporta zajedno sa Na^+ jonima, a u krvotok izlaze putem olakšane difuzije. Fruktoza se apsorbuje celim putem olakšanom difuzijom.

Apsorpcija proteina: proteini se razlažu na aminokiseline, koje se u enterocite unose putem sekundarnog aktivnog transporta (sa Na^+), a zatim uz pomoć transportera prelaze u portalnu cirkulaciju.

Apsorpcija lipida: trigliceridi se razlažu na monogliceride i slobodne masne kiseline, koji uz pomoć žučnih soli formiraju micele. Lipidi se zatim pasivno difunduju u enterocite, gde se ponovo sintetišu u trigliceride i pakuju u hilomikrone, koji se izlučuju u limfni sistem.

Apsorpcija vitamina:

- Vitamini rastvorljivi u vodi (C i B kompleks) – brzo se apsorbuju zajedno sa vodom difuzijom.
- Liposolubilni vitamini (A, D, E, K) – apsorbuju se zajedno sa mastima, pa im je neophodno prisustvo žučnih soli i enzima.

Apsorpcija elektrolita i vode:

- Natrijum (Na^+) se apsorbuje sekundarnim aktivnim transportom, a potom aktivno izlazi iz enterocita u krvotok.
- Hlor (Cl^-) prati Na^+ jone.
- Kalcijum i gvožđe – aktivno se apsorbuju u duodenumu i jejunumu. Apsorpcija gvožđa zavisi od potreba organizma.
- Bikarbonat (HCO_3^-) se apsorbuje indirektno kroz reakciju sa H^+ u lumenima, pri čemu nastaje H_2CO_3 koja se razlaže na CO_2 i H_2O – koji lako difunduju kroz ćelijsku membranu.

Voda se apsorbuje osmozom, prateći elektrolite. U stanjima dijareje dolazi do gubitka Na^+ i Cl^- jona i do dehidracije zbog smanjene apsorpcije.

Na kraju, svi hranljivi molekuli koji dospeju u krvotok prolaze kroz jetru (vena porta) i metabolički se obrade pre nego što budu distribuirani sistemski.

7.7. HORMONSKA I NERVNA REGULACIJA

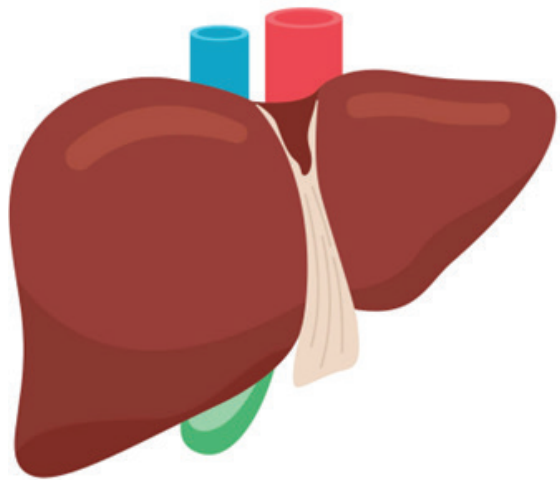
Digestivna funkcija je regulisana složenom mrežom refleksa:

- **Kratki refleksi** – odvijaju se unutar zida digestivne cevi i posreduje ih enterički nervni sistem. Ovi refleksi ne zahtevaju uključivanje centralnog nervnog sistema. Na primer, kada se zid creva istegne zbog prisustva hrane, lokalni enterički neuroni reaguju kontrakcijom mišićnih slojeva iznad bolusa i relaksacijom ispod njega, što pokreće peristaltički talas.
- **Dugi refleksi** – uključuju aferentne i eferentne puteve između digestivnog trakta i centralnog nervnog sistema. Na primer, refleks žvakanja uključuje aferentne signale iz usne duplje koji aktiviraju motorne centre u moždanom stablu i šalju povratne motorne komande ka žvačnim mišićima. Drugi primer je vagovagalni refleks – kada rastezanje želuca šalje signal putem vagusa u CNS, koji zatim šalje povratni signal za povećanje sekrecije i peristaltike.
- **Hormonska kontrola** – refleksna oslobađanja gastrointestinalnih hormona dešavaju se kada određeni nutrijenti (npr. masti, kiseline, aminokiseline) dospeju do sluzokože. Na primer, prisustvo masti u duodenumu stimuliše lučenje holecistokinina (CCK), koji deluje na žučnu kesu da se kontrahuje i oslobodi žuč, dok istovremeno stimuliše pankreas da luči enzime koji razgrađuju masti i proteine. Sekretin se luči iz sluzokože duodenuma kada kiseli sadržaj iz želuca dospe u tanko crevo i stimuliše pankreas da oslobodi bikarbonat radi neutralizacije kiseline. Gastrin, koji se luči iz G-ćelija antruma želuca, aktivira se prisustvom proteina i rastezanjem zida želuca i dovodi do pojačanog lučenja hlorovodonične kiseline iz parijetalnih ćelija. Takođe, prisustvo ugljenih hidrata u lumenu creva aktivira oslobađanje GIP (*gastric inhibitory peptide*), koji usporava pražnjenje želuca i podstiče lučenje insulina. Lučenje GLP-1 iz ileuma i kolona nakon obroka takođe doprinosi inkretinskom efektu, usporava motilitet želuca i smanjuje glukagon. Ova koordinacija hormona omogućava da se proces varenja i apsorpcije precizno prilagodi sadržaju hrane i trenutnim potrebama organizma.

7.8. ULOGA JETRE, PANKREASA I REGULACIJA GLIKEMIJE

Jetra

Jetra je najveća žlezda u organizmu i vitalni organ smešten u gornjem desnom kvadrantu abdomena, neposredno ispod dijafragme. Teži oko 1,5 kg kod odrasle osobe i obavijena je vezivnom kapsulom. Podeljena je na dva režnja – desni (veći) i levi (manji). Krvno snabdevanje jetre je specifično: prima krv iz dva glavna izvora – *portalne vene* (oko 75%) koja donosi hranljive materije iz digestivnog trakta, i *hepatične arterije* (oko 25%) koja obezbeđuje oksigenisanu krv. Krv iz jetre se drenira hepatičnim venama u donju šuplju venu.



Slika 7.9. Jetra

Jetra obavlja brojne funkcije u okviru digestivnog sistema i šire:

- **Sinteza žuči** – žuč sadrži žučne soli koje emulguju masti u tankom crevu i omogućavaju varenje. Žuč se skladišti u žučnoj kesi i izlučuje u duodenum kada je to potrebno (pod uticajem holecistokinina CCK). Žuč se stvara u hepatocitima (ćelijama jetre), izlučuje se u žučne kanaliće, a potom žučnim putevima odlazi ili direktno u duodenum kroz Odijev sfinkter (Vaterova ampula), ili se putem *ductus cysticus* skladišti u žučnu kesu, koja funkcioniše kao rezervoar. Žuč je kompleksan sekret koji se sastoji od žučnih soli, holesterola, žučnih pigmenata (bilirubin, biliverdin), fosfolipida, elektrolita, proteina, enzima i mucina.

Boja žuči zavisi od porekla: jetrena žuč je zlatnožute boje zbog bilirubina, dok je žuč iz žučne kese mrkozelena usled prisustva biliverdina.

Glavna funkcija žuči je emulgovanje masti: trigliceridi se razbijaju u manje kapljice (micele), čime se povećava njihova rastvorljivost i omogućava delovanje lipolitičkih enzima pankreasa. Osim toga, žuč je neophodna za apsorpciju liposolubilnih vitamina (A, D, E, K) i učestvuje u aktivaciji proteolitičkih i lipolitičkih enzima creva.

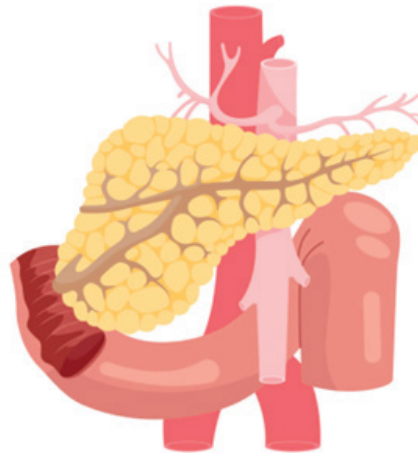
Žučne soli nastaju u hepatocitima iz žučnih kiselina koje se sintetišu iz holesterola, pa žuč predstavlja i glavni put eliminacije holesterola, ali i žučnih pigmenata i nekih hormona.

Motorna funkcija žučne kese je važna za pravovremeno izlučivanje žuči. Faza punjenja žučne kese je pasivna i zavisi od tonusa sfinktera, dok je faza pražnjenja aktivna i zahteva kontrakciju glatkih mišića njenog zida. Ta kontrakcija se dešava pod uticajem holecistokinina (CCK), koji se luči nakon unosa masne hrane. Supstance koje stimulišu ovu kontrakciju nazivaju se holagogne – uključuju žumance, masnu hranu, orašaste plodove, avokado, ribu i čokoladu.

- **Metabolizam** – jetra je centralni organ za metabolizam ugljenih hidrata (skladištenje glikogena, glukoneogeneza), masti (sinteza holesterola i lipoproteina) i proteina (transaminacija, deaminacija, sinteza plazma proteina).
- **Detoksikacija** – putem enzima iz citohrom P450 sistema koji se nalaze pretežno u jetri i imaju ključnu ulogu u metabolizmu lekova, hormona, toksina, alkohola i drugih stranih supstanci (ksenobiotika). Oni pripadaju superfamiliji hemoproteina koji funkcionišu kao oksidaze i koriste kiseonik da bi modifikovali hemijsku strukturu molekula, čime ih čine pogodnijim za eliminaciju putem žuči ili urina. Pored metabolizma i deaktivacije lekova, detoksikacija alkohola, pesticida, jetra ima značajnu ulogu u metabolizmu endogenih supstanci, hormona (npr. steroida), masnih kiselina i vitamina D. Aktivnost ovih enzima je genetski određena – kod nekih ljudi su brži, kod drugih sporiji, što utiče na dejstvo i toksičnost lekova. Neki lekovi i namirnice (npr. grejpfrut) mogu inhibirati ili indukovati enzime P450, što menja koncentraciju lekova u krvi.
- **Skladištenje** – jetra skladišti vitamine (A, D, B12), gvožđe (u obliku feritina), bakar i glikogen.
- **Sinteza plazma proteina** – kao što su albumin, faktori koagulacije, transferin.
- **Imunološka funkcija** – Kupferove ćelije (rezidentni makrofagi jetre) fagocituju strane čestice i patogene iz portalne krvi.

Pankreas

Pankreas je vitalna žlezda koja ima dvostruku funkciju – egzokrinu i endokrinu. Smešten je retroperitonealno, iza želuca, u obliku spljoštene klinaste mase koja se prostire od duodenuma do slezine.



Slika 7.10. Pankreas, preko Odijeveog sfinktera izlučuje sok u duodenum

Egzokrina funkcija pankreasa

Egzokrini deo čini oko 98% mase pankreasa. Njegove acinusne ćelije proizvode i luče pankreasni sok, koji sadrži:

- Digestivne enzime: amilazu (razgradnja skroba), lipazu (razgradnja masti), tripsin, himotripsin, karboksipeptidazu (razgradnja proteina), nukleaze (DNK i RNK).
- Bikarbonat (HCO_3^-): neutralizuje kiseli sadržaj iz želuca.

Ovaj sok se izlučuje u pankreasni kanal, koji se uliva u duodenum. Lučenje enzima je pod kontrolom holecistokinina (CCK), dok sekretin stimuliše izlučivanje bikarbonata.

Endokrina funkcija pankreasa

Endokrini deo čini Langerhansova ostrvca, koja sadrže četiri vrste ćelija:

- β-ćelije: luče insulin – snižava nivo glukoze u krvi tako što podstiče unos glukoze u ćelije, sintezu glikogena i inhibiciju glukoneogeneze.
- α-ćelije: luče glukagon – povećava nivo glukoze u krvi tako što stimuliše razgradnju glikogena i glukoneogenezu u jetri.

- δ-ćelije: luče somatostatin – inhibira lučenje insulina, glukagona i hormona digestivnog trakta.
- PP-ćelije: luče pankreasni polipeptid – moduliše aktivnost egzokrinog pankreasa i utiče na motilitet creva.

Endokrina funkcija pankreasa ima ključnu ulogu u regulaciji glikemije.

Regulacija glikemije

Održavanje stabilne koncentracije glukoze u krvi (glikemije) je ključno za pravilno funkcionisanje ćelija, posebno mozga. Normalna glikemija natašte iznosi 3,9–5,6 mmol/l.

Nakon obroka (postprandijalno):

- Glukoza iz creva brzo ulazi u krvotok.
- Povišena glikemija stimuliše β-ćelije pankreasa da luče insulin.
- Insulin:
  - Povećava unos glukoze u mišiće i masno tkivo (aktivacijom GLUT4 transportera)
  - Stimuliše sintezu glikogena u jetri i mišićima (glikogeneza)
  - Inhibira razgradnju glikogena (glikogenolizu) i stvaranje glukoze iz ne-ugljeno-hidratnih izvora (glukoneogenezu)

Tokom gladovanja (posprandijalna faza ili noću):

- Pad glikemije stimuliše α-ćelije da luče glukagon.
- Glukagon:
  - Povećava razgradnju glikogena u jetri
  - Stimuliše glukoneogenezu
  - Oslobađa glukozu u krvotok radi održavanja koncentracije

Jetra ima centralnu ulogu u ovom procesu – funkcioniše kao rezervoar glukoze i reguliše balans između unošenja, skladištenja i otpuštanja glukoze.

Ovaj sistem fine regulacije omogućava organizmu da brzo reaguje na promene u unosu hrane, fizičkoj aktivnosti i metaboličkim potrebama. Poremećaji ove ravnoteže dovode do hipoglikemije (prenizak nivo šećera) ili hiperglikemije (povišen nivo šećera), što se sreće kod metaboličkih poremećaja kao što je dijabetes melitus.

Hormonska regulacija glukoze i slobodnih masnih kiselina

Organizam održava koncentraciju glukoze u krvi u relativno uskom opsegu (~ 4–6 mmol/l u mirovanju), jer je glukoza osnovni izvor energije za mozak, a istovremeno važan supstrat za rad mišića i drugih tkiva. Regulacija glukoze u krvi zavisi od ravnoteže između **unosa glukoze u ćelije i njenog oslobađanja iz depoa ili sinteze iz drugih supstrata**. Ključnu ulogu u ovoj regulaciji ima endokrini sistem, putem koordinisanog dejstva više hormona.

1. Hormoni koji povećavaju glikemiju (kontraregulatorni hormoni)

Četiri glavna hormona povećavaju koncentraciju glukoze u plazmi:

- **Glukagon** – hormon alfa ćelija pankreasa; podstiče razgradnju glikogena (glikogenoliza) i sintezu glukoze iz aminokiselina i glicerola (glukoneogeneza) u jetri.
- **Adrenalin i noradrenalin** – kateholamini srži nadbubrežne žlezde; povećavaju glikogenolizu u jetri i mišićima, mobilizuju slobodne masne kiseline (FFA) iz masnog tkiva, čuvajući glukozu za tkiva koja zavise od nje (npr. mozak).
- **Kortizol** – glavni glikokortikoid kore nadbubrežne žlezde; podstiče katabolizam proteina i oslobađanje aminokiselina za glukoneogenezu, ima sporiji, dugotrajniji efekat.

Dodatno:

- **Hormon rasta (GH)** – smanjuje unos glukoze u većinu tkiva i povećava mobilizaciju FFA, štedeći glukozu.
- **Hormoni štitne žlezde** – ubrzavaju bazalni metabolizam i povećavaju oksidaciju glukoze i masti, ali nemaju direktan kratkoročni uticaj na glikemiju.

2. Hormon koji snižava glikemiju

- **Insulin** – hormon beta ćelija pankreasa; podstiče ulazak glukoze u mišiće i masno tkivo, stimuliše sintezu glikogena i masti, inhibira glikogenolizu, glukoneogenezu i lipolizu.

3. Regulacija tokom fizičke aktivnosti

Tokom vežbanja, povećani energetski zahtevi uslovljavaju prilagođavanje hormonskog odgovora:

- **Kratkotrajna, intenzivna aktivnost** (sprint) → nagli porast adrenalina i noradrenalina, brza glikogenoliza u mišićima i jetri; glukoza u krvi može porasti i do 40–50% iznad vrednosti u mirovanju.

- **Dugotrajna, umerena aktivnost** → porast glukagona i kortizola, postepeni porast GH, kontinuirano oslobađanje FFA; glukoza u krvi ostaje stabilna dok se ne iscrpe zalihe glikogena u jetri.
- **Insulin tokom vežbanja** – iako koncentracija u krvi opada, osetljivost mišića na insulin se povećava, što omogućava efikasan transport glukoze u ćelije uz niske nivoe insulina (važno za prevenciju hipoglikemije).

4. Regulacija metabolizma masti

Masti predstavljaju glavni izvor energije u mirovanju i tokom produžene aktivnosti kada se iscrpe zalihe glikogena:

- **Lipoliza** – razgradnja triglicerida na FFA i glicerol, pod kontrolom niskog insulina, povišenih kateholamina, kortizola i GH.
- **FFA u krvi** – rastu tokom dužeg vežbanja, a njihova oksidacija postaje dominantan izvor ATP-a kada su zalihe glukoze ograničene.
- **Glicerol** iz lipolize služi kao supstrat za glukoneogenezu u jetri.

5. Integrativni princip

Regulacija glukoze i masti je rezultat sinhronizovanog delovanja više hormona, gde:

- Insulin deluje **anabolički** (snižava glikemiju, čuva masti u depoima).
- Glukagon, kateholamini, kortizol i GH deluju **katabolički** (povećavaju dostupnost energetskih supstrata).
- Ravnoteža između ovih hormona zavisi od **stanja organizma** (miran odmor, post, obrok, fizička aktivnost, stres).

Tabela 7.1. Efekat hormona na regulaciju glukoze i masti

Hormon	Poreklo	Efekat na glukozu	Efekat na masti	Mehanizam regulacije
Insulin	Beta ćelije pankreasa	↓ glikemija – povećava unos glukoze u mišiće i masno tkivo, stimuliše glikogenezu, inhibira glukoneogenezu	↓ lipoliza, ↑ sinteza TG u masnom tkivu i jetri	Povišena glukoza u krvi (+), parasimpatikus (+)
Glukagon	Alfa ćelije pankreasa	↑ glikemija – stimuliše glikogenolizu i glukoneogenezu u jetri	↑ lipoliza u masnom tkivu	Niska glukoza u krvi (+), visok insulin (–)
Adrenalin	Srž nadbubrežne žlezde	↑ glikemija – stimuliše glikogenolizu (jetra + mišići), inhibira lučenje insulina	↑ lipoliza (aktivacija hormonski-senzitivne lipaze)	Simpatikus (+), stres, fizička aktivnost
Noradrenalin	Srž nadbubrežne žlezde + nervni završeci	↑ glikemija – stimuliše glikogenolizu u jetri	↑ lipoliza	Simpatikus (+)
Kortizol	Kora nadbubrežne žlezde (zona fascikulata)	↑ glikemija – stimulacija glukoneogeneze, smanjenje iskorišćenja glukoze u perifernim tkivima	↑ lipoliza, ↑ mobilizacija FFA	ACTH (+), stres, hipoglikemija
Hormon rasta	Adenohipofiza	Blago ↑ glikemija – smanjenje unosa glukoze u tkiva	↑ lipoliza, ↑ mobilizacija FFA	GHRH (+), hipoglikemija, fizička aktivnost
T3/T4	Štitasta žlezda	↑ metabolizam glukoze (povećana potrošnja i oksidacija)	↑ oksidacija masti (manje izraženo)	TSH (+), status joda u organizmu

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- Digestivni trakt omogućava mehaničku i hemijsku obradu hrane, varenje i apsorpciju nutrijenata, vode, elektrolita i vitamina.
- Zid digestivne cevi sastoji se od četiri sloja, uključujući enteričke nervne pleksuse koji regulišu motilitet i sekreciju.
- Pokreti hrane uključuju peristaltičke (propulzivne) i segmentalne (mešajuće) kontrakcije, koje omogućavaju efikasno varenje i transport sadržaja.
- Glatke mišićne ćelije digestivnog trakta mogu vršiti ritmičke i toničke kontrakcije, regulisane lokalno i centralno.
- Enterički nervni sistem (ENS) funkcioniše nezavisno od CNS-a i omogućava lokalne refleksne odgovore.
- Autonomni nervni sistem reguliše digestivne funkcije: parasimpatikus stimuliše, a simpatikus inhibira motilitet i sekreciju.
- Mukus ima zaštitnu, lubrikantnu i imunološku ulogu u očuvanju sluzokože digestivne cevi.
- Digestivni enzimi deluju na različitim nivoima trakta – u ustima, želucu, pankreasnom i crevnom soku – i omogućavaju razgradnju ugljenih hidrata, proteina, masti i nukleinskih kiselina.
- Hormonska regulacija uključuje više hormona: gastrin, sekretin, CCK, GIP, GLP-1, motilin i somatostatin – koji precizno usklađuju lučenje, motilitet i apsorpciju u skladu sa sadržajem hrane.
- Apsorpcija se odvija pretežno u jejunumu i ileumu, dok se u debelom crevu apsorbuju voda i elektroliti.
- Mikrobiom debelog creva igra ključnu ulogu u fermentaciji, sintezi vitamina, imunološkoj odbrani i očuvanju integriteta sluzokože.
- Jetra ima centralnu ulogu u digestiji i metabolizmu: sintetiše žuč, metaboliše hranljive materije, detoksikuje ksenobiotike, skladišti vitamine i glikogen, i proizvodi plazma proteine.
- Pankreas ima egzokrinu funkciju (luči enzime za varenje i bikarbonat u duodenum) i endokrinu funkciju (luči insulin i glukagon za regulaciju glikemije).
- Regulacija glikemije podrazumeva delikatnu ravnotežu između insulina (snižava glukozu) i glukagona (povećava glukozu), uz ključnu ulogu jetre kao rezervoara glukoze.

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

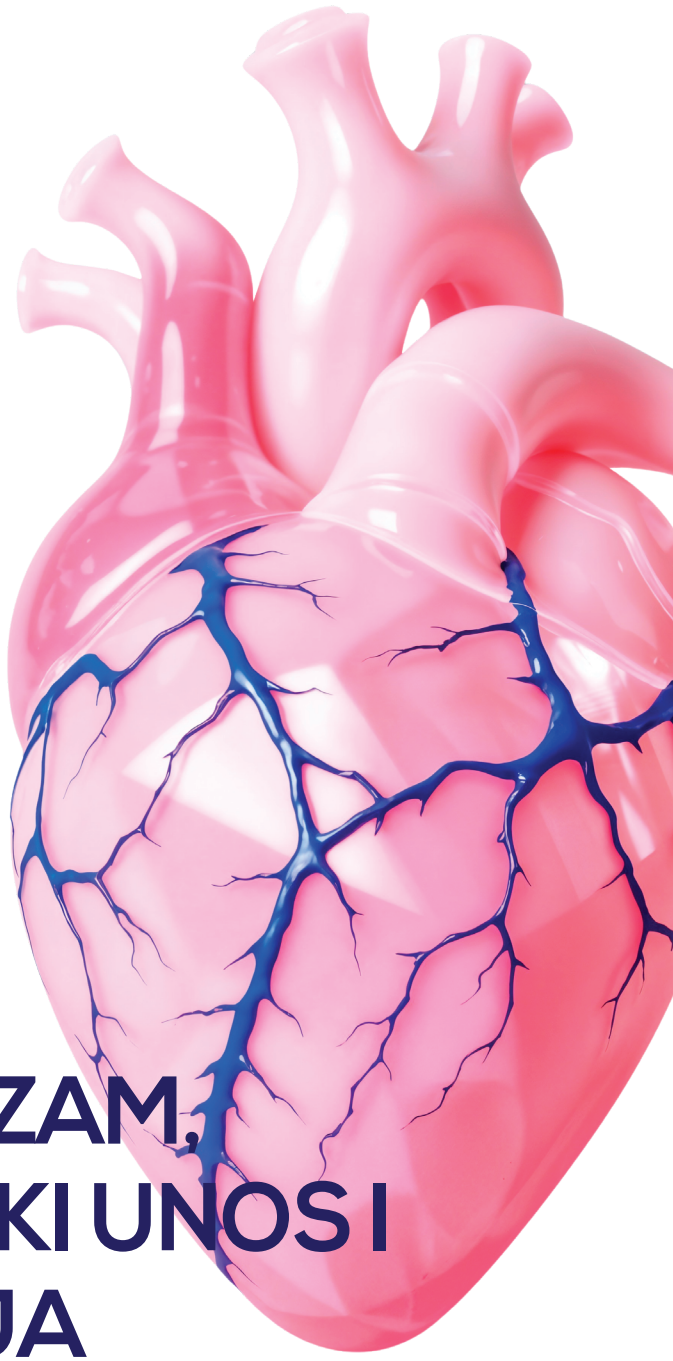
Costanzo LS. Physiology. 7th ed. Elsevier; 2022.

Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 4th ed. Elsevier; 2022

Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. Physiol Rev. 2021;101(4):1547–1590.

8. Poglavlje





METABOLIZAM, ENERGETSKI UNOS I POTROŠNJA

8. METABOLIZAM, ENERGETSKI UNOS I POTROŠNJA

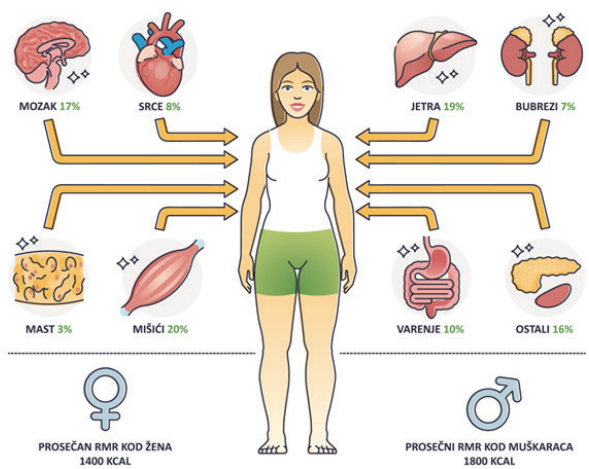
Za život i normalno funkcionisanje organizma neophodno je stvaranje dovoljne količine energije. Ova energija se oslobađa u metaboličkim procesima na nivou ćelije, gde se hemijska energija hranljivih materija pretvara u oblik koji ćelija može neposredno da koristi.

Čak i u potpunom mirovanju, organizam troši energiju da bi održao osnovne životne funkcije:

- rad srca i cirkulaciju,
- disanje,
- aktivnost nervnog sistema, i
- bazalne procese u ćelijama (sinteza proteina, održavanje jonskog gradijenta, transport materija).

8.1. BAZALNI METABOLIZAM

Ova minimalna potrošnja energije naziva se **BAZALNI METABOLIZAM (BM).** BM predstavlja količinu energije potrebnu organizmu koji se nalazi u potpunom mirovanju, u ležećem položaju, u termoneutralnom okruženju i sa zatvorenim očima, 12 sati nakon poslednjeg obroka.



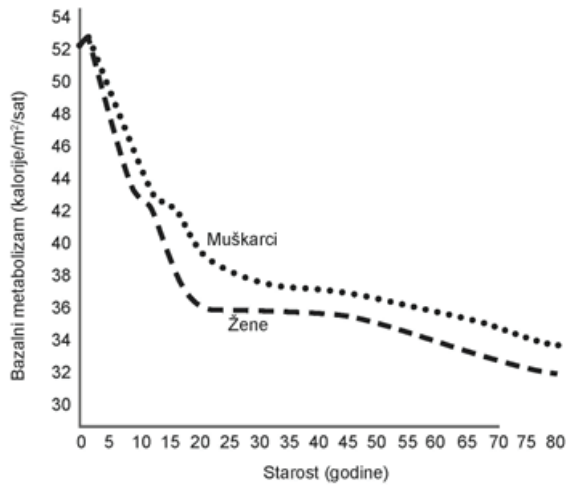
Slika 8.1. Bazalni metabolizam (BM) ili metabolizam u mirovanju (*resting metabolic rate / RMR*).

Fiziološki faktori koji utiču na vrednost bazalnog metabolizma (BMR)

Bazalni metabolizam (BMR) predstavlja minimalnu količinu energije koju organizam troši u stanju potpunog mirovanja, u neutralnim termičkim uslovima, nakon noćnog sna i 12 sati neuzimanja hrane. Na njegovu vrednost utiče niz unutrašnjih (fizioloških) i spoljašnjih (okolišnih) faktora.

1. Životna dob

Sa starenjem se intenzitet BMR-a smanjuje, pre svega zbog gubitka mišićne mase (sarkopenija) i smanjene metaboličke aktivnosti ćelija. Najviši BMR je u detinjstvu i adolescenciji, kada je rast intenzivan.



Slika 8.2. Uticaj pola i uzrasta na bazalni metabolizam.

2. Hormonalni status

Hormoni štitaste žlezde (T3, T4) – povećavaju BMR i do 100% stimulacijom oksidativnih procesa u ćelijama. Muški polni hormoni (testosteron) – povećavaju BMR za 10–15%, delom zbog rasta mišićne mase. Hormon rasta (GH) – povećava BMR za 15–20% stimulacijom proteinske sinteze i lipolize.

3. Stimulacija simpatikusa

Aktivacija simpatičkog nervnog sistema (npr. stres, fizička aktivnost, kofein) dovodi do pojačanog razlaganja glikogena i masti (glikogenoliza i lipoliza), čime se povećava produkcija energije.

4. Spavanje

Tokom spavanja BMR se smanjuje za oko 15% u odnosu na budno stanje zbog niže fizičke aktivnosti. Organizam ipak troši energiju za disanje, rad srca, termoregulaciju i regeneraciju tkiva. Potrošnja kalorija tokom spavanja može se proceniti formulom za potrošnju kalorija tokom spavanja:

Potrošnja (kcal) = BMR/24 × 0,85 × broj sati spavanja

- BMR = bazalni metabolizam izražen u kcal za 24 sata.
- 24 = broj sati u danu (računa se potrošnja po satu).
- 0,85 = korekcioni faktor (tokom spavanja metabolizam je oko 15% niži nego u budnom stanju).
- Broj sati spavanja = trajanje sna.

Primer: Ako je BMR = 1680 kcal/dan i osoba spava 8 sati – potrošnja = 1680/24 × 0,85 × 8 ≈ 476 kcal

5. Klima

U ekstremnim klimatskim uslovima (vrlo niska ili visoka temperatura) BMR se povećava zbog termoregulacije – dodatne energije potrebne za održavanje telesne temperature.

6. Pothranjenost

Paradoksalno, kod teške pothranjenosti BMR može biti povećan kratkoročno, usled mobilizacije energetskih rezervi, ali se dugoročno smanjuje zbog adaptivnog „štedljivog" metabolizma.

7. Zdravstvena stanja i oboljenja

- Infekcije – povećavaju BMR aktivacijom imunog sistema.
- Groznica – svako povećanje telesne temperature za 1°C podiže BMR za oko 8%.
- Maligni tumori – povećana metabolička aktivnost tumorskih ćelija značajno podiže BMR.
- Anemije – povećavaju rad srca i disajnog sistema, što povećava potrošnju energije.
- Srčana insuficijencija i oboljenja disajnih puteva – zahtevaju dodatni energetski trošak za održavanje osnovnih funkcija.

Postoji i pojam ***resting metabolic rate*** **(RMR)** ili metabolizam u mirovanju; vrlo je sličan bazalnom metabolizmu, ali se meri u nešto manje striktno kontrolisanim uslovima (npr. nije nužno potpuno mirovanje 12 sati nakon poslednjeg obroka). RMR je obično za 5–10% viši od BM i češće se koristi u praktičnim procenama energetske potrošnje.

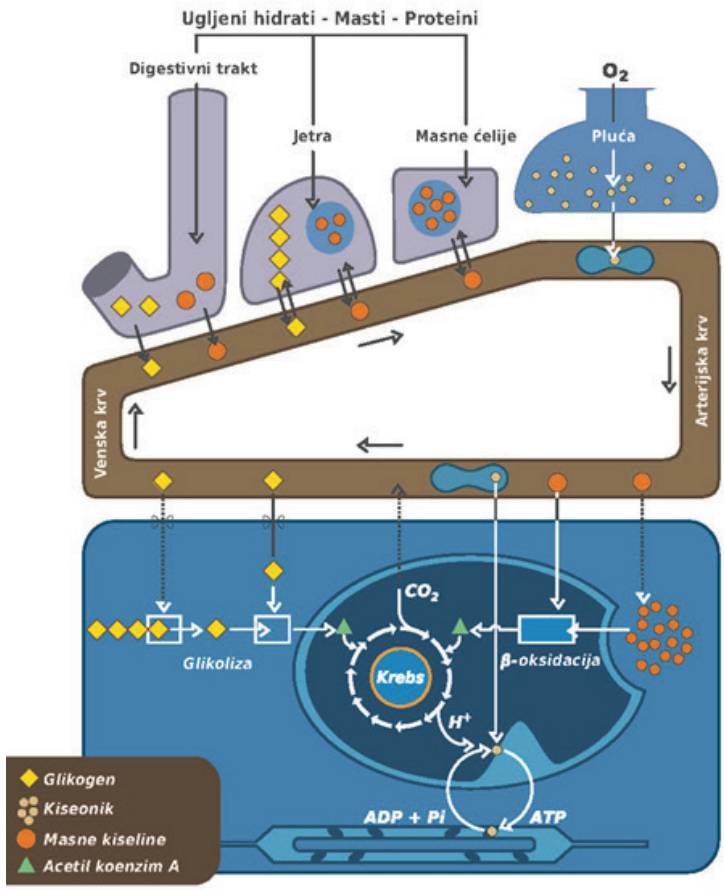
Katabolizam i anabolizam

Svi metabolički procesi se mogu podeliti u dva osnovna pravca:

1. **Katabolizam** – razgradnja složenih molekula (ugljeni hidrati, masti, proteini) na jednostavnije jedinice uz oslobađanje energije.
2. **Anabolizam** – sinteza složenih molekula iz jednostavnijih jedinica, pri čemu se troši energija u obliku **adenozin-trifosfata (ATP)**.

Katabolizam obezbeđuje energiju, a anabolizam je koristi za izgradnju i obnovu tkiva. Zajedno čine **metabolizam**.

8.2. ENERGETSKI IZVORI



Slika 8.3. Energetski izvori od apsorpcije ugljenih hidrata, masti i proteina do oksidativne fosforilacije i stvaranja ATP-a

Energija potiče iz **makronutrijenata**:

- ugljenih hidrata,
- masti, i
- proteina (u specifičnim situacijama).

Oni se u digestivnom traktu razlažu na manje jedinice (glukoza, masne kiseline, aminokiseline), a zatim oksiduju u ćelijama. Krajnji produkti oksidacije su ugljen-dioksid (CO_2), voda (H_2O) i, kod razgradnje proteina, amonijak (NH_3). Energija oslobođena ovim procesima pretvara se u ATP, univerzalnu „energetsku valutu" ćelije.

Energetska vrednost nutrijenata – sa praktičnim primerima

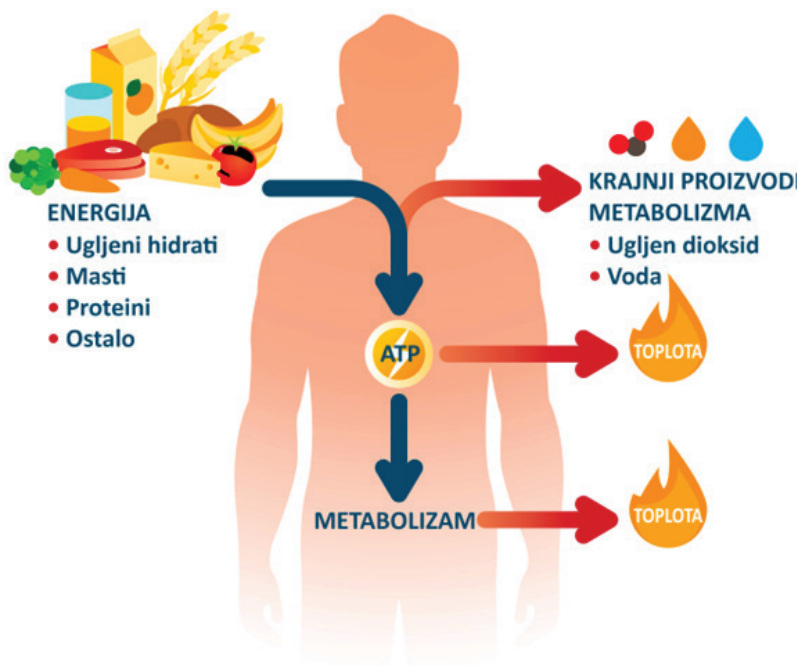
Ugljeni hidrati: 4,1 kcal/g – npr. kriška hleba (oko 30 g ukupne mase, od čega ~ 15 g UH) obezbeđuje oko 60 kcal. U kliničkoj praksi, pacijent sa hipoglikemijom može brzo da podigne nivo glukoze konzumiranjem soka ili glukoznih tableta.

Proteini: 4,1 kcal/g – npr. 100 g pilećih grudi (~ 23 g proteina) obezbeđuje oko 94 kcal iz proteina. Kod pacijenata u postoperativnom oporavku povećan je unos proteina radi regeneracije tkiva.

Masti: 9,3 kcal/g – npr. kašika maslinovog ulja (~ 10 g masti) sadrži oko 93 kcal. Kod osoba sa kardiovaskularnim bolestima preporučuju se nezasićene masti.

Masti: iz masnog tkiva 7,7 kcal/g zbog sadržaja vode – npr., ako osoba izgubi 1 kg masnog tkiva, to predstavlja oko 7700 kcal energije. To znači da bi, teoretski, za sagorevanje tog kilograma trebalo ostvariti energetski deficit od približno 7700 kcal kroz kombinaciju smanjenog unosa i povećane potrošnje energije.

Alkohol: 7 kcal/g – npr. čaša vina od 150 ml (~ 14 g alkohola) obezbeđuje oko 98 kcal. U kliničkoj praksi, unos alkohola se ograničava kod bolesti jetre i pankreasa.



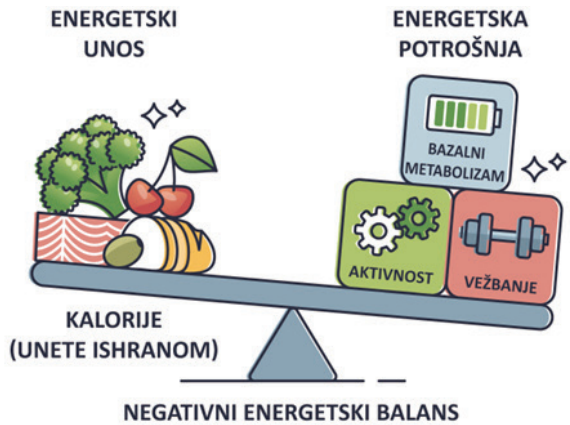
Slika 8.4. Metabolizma je serija reakcija u kojoj se energija oslobađa iz makronutrijenta na nivou ćelije, neophodna za sprovođenje određene aktivnosti.

8.3. ENERGETSKI BALANS

Organizam je u energetskom balansu kada je energetski unos jednak energetskoj potrošnji.

- Ako je unos veći od potrošnje → višak se skladišti, prvenstveno u obliku masti.
- Ako je unos manji od potrošnje → troše se sopstvene rezerve (masti, glikogen, proteini).

Za dugoročno održavanje telesne mase ključan je balans između unosa i potrošnje energije.



Slika 8.5. Energetski unos bi trebalo da bude u srazmeri sa energetskom potrošnjom da bi postojao energetski balans.

8.4. PROCENA ENERGETSKE POTROŠNJE

Energetska potrošnja (EP) može se meriti sofisticiranim metodama (kalorimetrija, akcelerometri, specijalizovani softver), ali se u praksi često procenjuje pomoću formula.

Najčešće se koristi Haris–Benediktova jednačina za izračunavanje bazalnog metabolizma:

Muškarci:

BM (kcal/dan) = 66,47 + 13,75 × TM (kg) + 5 × visina (cm) – 6,76 × godine

Žene:

BM (kcal/dan) = 655,1 + 9,56 × TM (kg) + 1,85 × visina (cm) – 4,68 × godine

Od bazalnog metabolizma do ukupne dnevne potrošnje

Da bismo dobili ukupnu dnevnu potrošnju energije, BM se množi koeficijentom fizičke aktivnosti, u zavisnosti od vrste i trajanja aktivnosti (tabela 1).

Primer:

1. Izračunati BM.
2. Podeliti BM sa 24 (BM po satu).
3. Za svaku aktivnost pomnožiti BM po satu × broj sati × koeficijent aktivnosti.
4. Sabrati rezultate za sve aktivnosti → dobijena vrednost je ukupna EP u 24 h.

Tabela 8.1. Koeficijenti fizičke aktivnosti po satu

Aktivnost	Koeficijent
Odmaranje (spavanje)	1,0
Vrlo lak rad (oblačenje, tuširanje, rad na računaru)	1,5
Lak rad (aktivnosti u domaćinstvu, lagane igre)	2,5
Umeren rad (baštenski poslovi, rekreativno vežbanje)	4,0
Težak rad (plivanje, fudbal, teretana)	7,0
Veoma energičan rad (takmičarski sport)	10,0

8.5. MAKRONUTRIJENTI

Ugljeni hidrati

Ugljeni hidrati su osnovni izvor energije za organizam, a prema hemijskoj strukturi dele se na tri velike grupe:

- Monosaharide (glukoza, galaktoza, fruktoza, sorbitol, manitol) – prosti šećeri koji se ne mogu razložiti na jednostavnije šećere.
- Oligosaharide (saharoza, laktoza, maltoza) – sastoje se od 2 do 9 monosaharida.
- Polisaharide (skrob, amiloza, amilopektin, pektin) – dugi lanci monosaharida.

Beli šećer sadrži saharozu (disaharid od glukoze i fruktoze), dok med sadrži mešavinu glukoze (~ 31%), fruktoze (~ 38%), vode (~ 17%) i manjih količina drugih šećera i sastojaka.

Fruktoza, koja se prvenstveno nalazi u voću i medu, ali i u kukuruznom sirupu u gaziranim pićima, povezuje se sa nepovoljnim metaboličkim efektima, jer prekomeran unos fruktoze može da uzrokuje povećanje sinteze triglicerida u jetri, razvoja insulinske rezistencije, povećanja masnog tkiva u predelu stomaka i disbalansa hormona gladi i sitosti (leptina i grelina) i sa povećanim rizikom od gojaznosti, pa se preporučuje smanjenje unosa.

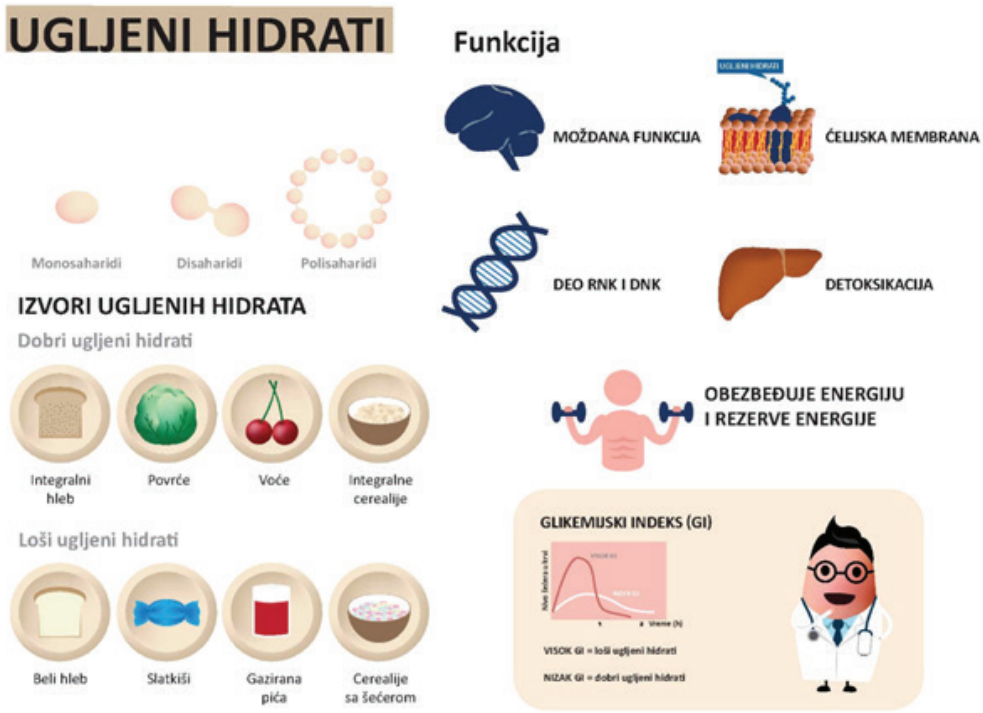
Maltodekstrin, šećer prisutan u nekim sportskim pićima, sastoji se od nekoliko molekula glukoze, brzo se apsorbuje i ima manju slatkoću od običnog šećera.

Polisaharidi poput skroba nalaze se u biljkama. Mladi kukuruz je sladak zbog visokog sadržaja glukoze, dok zreli sadrži više skroba. Banane tokom sazrevanja smanjuju sadržaj skroba sa ~ 80% (zelena) na ~ 5% (zrela sa tamnim tačkama).

U ljudskom organizmu ugljeni hidrati se skladište kao glikogen – oko 400 g u mišićima, 100 g u jetri i 15 g u krvi u obliku glukoze, što ukupno iznosi ~ 500 g (oko 2080 kcal). Glikogen u mišićima obezbeđuje energiju tokom fizičke aktivnosti i isključivo se troši u mišićima jer glukoza ne može da izađe iz mišićne ćelije, dok ona u jetri održava nivo glukoze u krvi i mozgu.

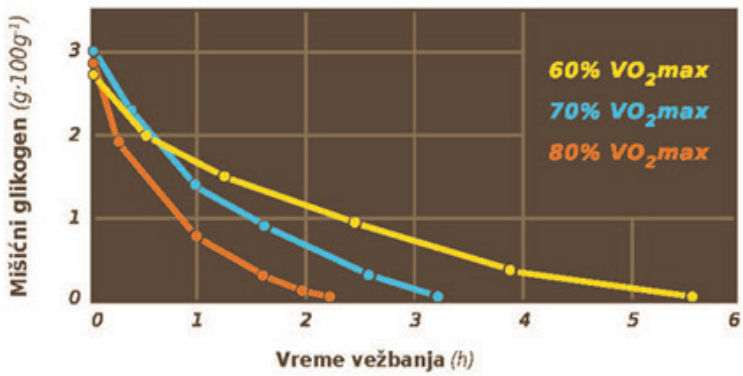
Tabela 8.2 Sadržaj glikogena u organizmu

Lokacija	Količina (g)	Energija (kcal)
Mišići	~ 400	~ 1600
Jetra	~ 100	~ 400
Krv	~ 15	~ 60
Ukupno	**~ 515**	**~ 2060**



Slika 8.6. Fiziologija ugljenih hidrata

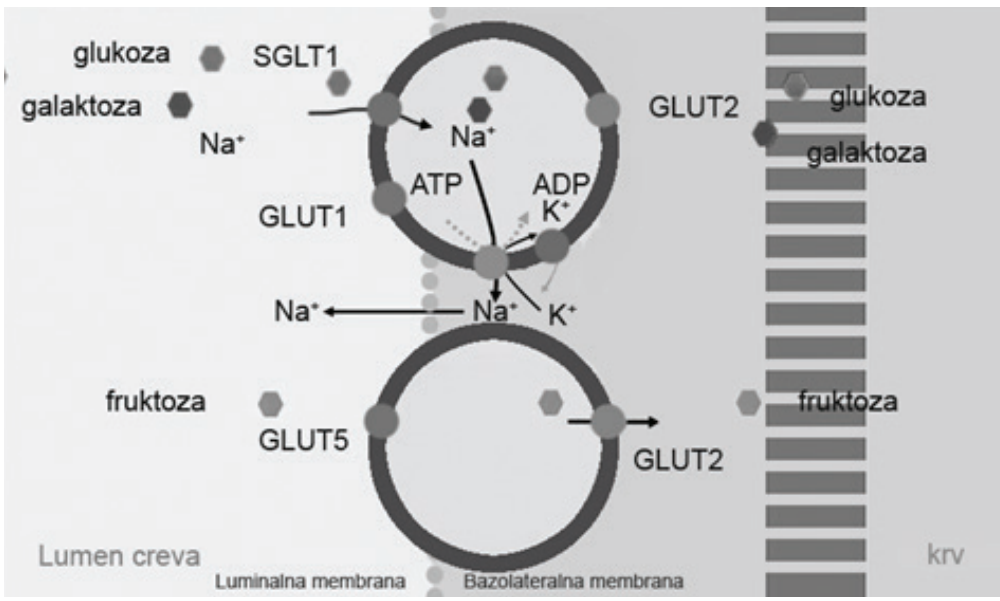
Kod sportista nivo glikogena direktno utiče na izdržljivost. Vežbanje visokog intenziteta (80% VO_2 max) prazni rezerve za oko 2 sata, dok umeren intenzitet (60%) može trajati i preko 5 sati. Trening povećava sposobnost mišića da skladište glikogen – utrenirani mišić može čuvati i do 32 g glikogena na 100 g mišićnog tkiva, u poređenju sa 13 g kod netreniranog.



Slika 8.7. Odnos potrošnje glikogena prema intenzitetu fizičke aktivnosti

Apsorpcija glukoze odvija se putem SGLT (*sodium-glucose linked transporter*), koji se strukturno i funkcionalno razlikuje od GLUT transportera.

SGLT koristi aktivni transport uz pomoć natrijumovog gradijenta, prvenstveno u epitelu tankog creva i proksimalnom tubulu bubrega, gde natrijum/kalijum-ATPaza održava gradijent koji pokreće unos glukoze protiv njenog koncentracionog gradijenta, dok GLUT omogućava olakšanu difuziju bez utroška energije, a nalazi se u mnogim tkivima poput jetre, pankreasa, masnog tkiva i mišića, gde prenosi glukozu u skladu sa koncentracionim gradijentom, bez potrebe za kotransporterom ili potrošnjom ATP-a.



Slika 8.8. Mehanizmi transporta glukoze kroz ćelijsku membranu uz korišćenje olakšane difuzije i kotransporta.

Fruktoza ulazi u ćelije epitela tankog creva difuzijom preko GLUT5 transportera. Glukoza izlazi iz enterocita olakšanom difuzijom preko GLUT2 transportera. GLUT2 je niskopropusni (*low-affinity*) transporter glukoze prisutan u jetri, pankreasu i epitelu tankog creva, koji omogućava brzu difuziju glukoze kada je njena koncentracija visoka. Za razliku od njega, u mozgu dominira GLUT1 (u krvno-moždanoj barijeri) i GLUT3 (u neuronima). Oni imaju visoki afinitet za glukozu i obezbeđuju stabilan dotok glukoze čak i kada su njeni nivoi u krvi niži.

Tabela 8.3. GLUT i SGLT transporteri

Transporter	Glavni supstrat	Tip transporta	Afinitet za glukozu	Glavna lokacija
SGLT1	Glukoza, galaktoza	Aktivni transport uz natrijumov gradijent	Visok	Epitel tankog creva, proksimalni tubul bubrega (segment 3)
SGLT2	Glukoza	Aktivni transport uz natrijumov gradijent	Visok	Proksimalni tubul bubrega (segment 1 i 2)
GLUT1	Glukoza	Olakšana difuzija	Visok	Krvno-moždana barijera, eritrociti
GLUT2	Glukoza, galaktoza, fruktoza	Olakšana difuzija	Nizak	Jetra, pankreas, epitel tankog creva
GLUT3	Glukoza	Olakšana difuzija	Veoma visok	Neuroni
GLUT4	Glukoza	Olakšana difuzija (insulin-zavisna)	Visok	Skeletni mišići, masno tkivo
GLUT5	Fruktoza	Olakšana difuzija	Srednji	Tanko crevo, bubrezi.

Klinički primer:

Inhibitori SGLT2 (npr. dapagliflozin, empagliflozin) koriste se u terapiji dijabetesa tipa 2 – smanjuju reapsorpciju glukoze u bubrezima i tako snižavaju glikemiju, uz dodatne kardioprotektivne efekte. Sa druge strane, GLUT transporteri trenutno nisu direktna meta većine lekova, ali je njihova funkcija značajna u onkologiji – mnoga tumorska tkiva pokazuju pojačanu ekspresiju GLUT1 i GLUT3, što se koristi u dijagnostici pomoću FDG-PET snimanja.

Proteini

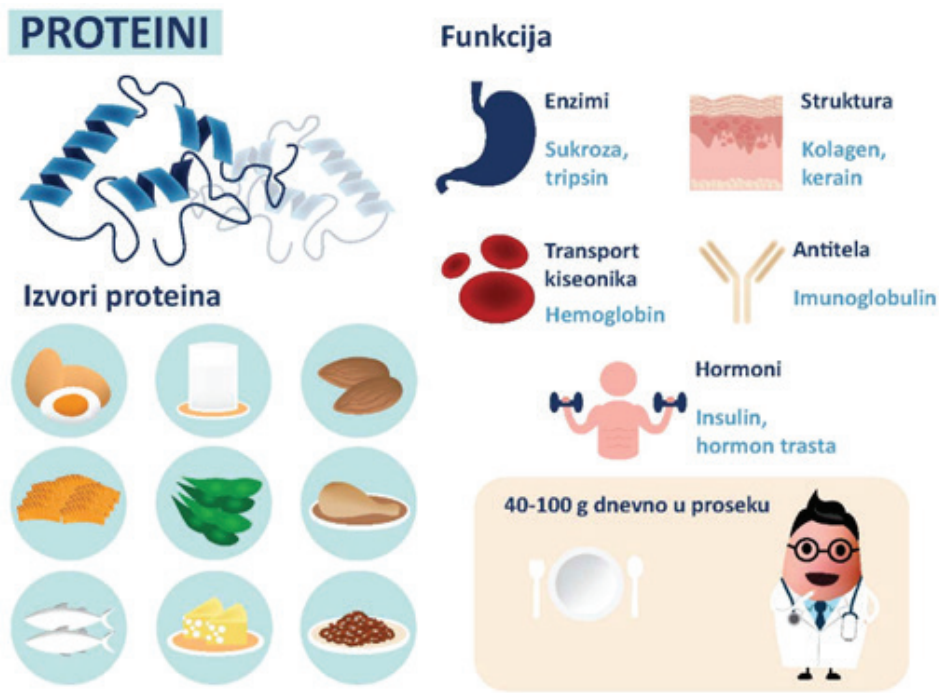
Proteini su neophodni ne samo kao gradivne materije, već i za proizvodnju hormona, enzima, pravilno funkcionisanje imunosistema i stvaranje krvnih ćelija. Nedovoljan unos proteina može dovesti do učestalih infekcija, pada imuniteta, anemije i hroničnog umora. Posebno su važni u periodu rasta i razvoja kod mladih, za oporavak posle bolesti ili povreda, te kod osoba koje počinju da vežbaju nakon perioda mirovanja. Kod osoba na restriktivnim dijetama, proteini se često konvertuju u glukozu, što smanjuje njihovu dostupnost za izgradnju mišića.

Tabela 8.4. Preporučeni unos proteina po kategorijama

Osoba	Protein (g/kg tt)
Sedentarna osoba	0,8
Rekreativni sportista	1,0–1,5
Sport izdržljivosti	1,2–1,6

Kvalitet proteina je jednako važan kao i njihova količina. Proteini su sastavljeni od 20 aminokiselina, od kojih je 9 esencijalnih: fenilalanin, valin, treonin, triptofan, metionin, leucin, izoleucin, lizin i histidin. Esencijalne aminokiseline moramo uneti hranom, jer ih organizam ne može sam sintetisati. Namirnice se prema sadržaju esencijalnih aminokiselina dele na:

- Potpune proteine: sadrže sve esencijalne aminokiseline u dovoljnoj količini (meso, mleko, jaja).
- Delimično nepotpune proteine: sadrže većinu esencijalnih aminokiselina, ali ne u optimalnim količinama (mahunarke, orašasti plodovi).
- Nepotpune proteine: sadrže manji broj esencijalnih aminokiselina (žitarice).



Slika 8.9. Fiziologija proteina

Tokom vežbanja, ugljeni hidrati i masti su primarni izvori energije. Međutim, kod produženog napora i niskih zaliha glikogena, organizam koristi i proteine kao gorivo. Aminokiseline se tada u jetri pretvaraju u glukozu procesom glukoneogeneze, što doprinosi oksidativnim procesima u mišićima.

Masti

Masti su esencijalni nutrijent prisutan u hrani biljnog i životinjskog porekla. One obezbeđuju energiju, omogućavaju apsorpciju liposolubilnih vitamina (A, D, E, K), učestvuju u izgradnji ćelijskih membrana i sintezi hormona.

Masti i ulja (trigliceridi) spadaju u proste lipide; ulja su masti u tečnom obliku. Prema strukturi masnih kiselina dele se na:

- Zasićene masti – pretežno životinjskog porekla, treba ih unositi u ograničenim količinama.
- Nezasićene masti – povoljne po zdravlje, nalaze se u ribi, maslinovom i lanenom ulju, orašastim plodovima i semenkama.
- Trans masti – nastaju industrijskom preradom, nepovoljne su po zdravlje i treba ih maksimalno izbegavati.

Preporučuje se da masti čine najviše 30% ukupnog dnevnog energetskog unosa, a da od toga većinu (veći deo od 2/3 ukupnog unosa masti) treba da čine nezasićene masti ukupnog dnevnog energetskog unosa, pri čemu:

- Zasićene masti: < 7% ukupnih kalorija.
- Transmasti: < 1% ukupnih kalorija (manje od 1–3 g/dan).
- Holesterol: < 300 mg/dan (što odgovara približno količini holesterola u oko 1,5 do 2 jajeta srednje veličine).

Uloga nezasićenih masti: omega-3 i omega-6 masne kiseline su, u zdravom odnosu od približno 1:3 do 1:5 (omega-3 : omega-6), esencijalne – neophodne za normalan metabolizam i funkciju ćelija, a organizam ih ne može sam sintetisati.

Trigliceridi su dominantna forma masti u telu i glavni način skladištenja viška energije, a u organizmu se sintetišu kroz proces lipogeneze – pretvaranja viška ugljenih hidrata i proteina u masne kiseline i trigliceride, pretežno u jetri. Povišeni trigliceridi, naročito uz visok LDL ili nizak HDL holesterol, povećavaju rizik od ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti.

Lipoproteini:

- LDL holesterol („loš holesterol") – prenosi holesterol do ćelija, a višak se odlaže u zidovima arterija.
- HDL holesterol („dobar holesterol") – prenosi višak holesterola nazad u jetru na razgradnju i izlučivanje.

Energetska vrednost masti: 1 g masti sadrži oko 9 kcal, što je dvostruko više od proteina i ugljenih hidrata. Masti se skladište u trigliceridima unutar mišićnih ćelija (~ 500 g) i u masnom tkivu (~ 14.000 g), dok je količina slobodnih masnih kiselina u plazmi mala (~ 0,4 g), što ukupno u uskladištenim mastima (oko 14.500 g) predstavlja približno 130.500 kcal energije.

Klinički primer:

Osoba sa metaboličkim sindromom često ima povišene trigliceride, nizak HDL i abdominalnu gojaznost, što značajno povećava rizik od srčanog i moždanog udara.

8.6. ATP I PROCESI STVARANJA ENERGIJE

Adenozin trifosfat (ATP) je osnovna energetska jedinica organizma. Sastoji se od adenozina (nukleinske baze), riboze (šećera) i tri fosfatne grupe povezane visokoenergetskim vezama. Razlaganjem ATP-au citoplazmi ćelije enzimom ATP-aza oslobađa se jedna fosfatna grupa i oko 7,6 kcal energije po molu ATP-a, što je dovoljno da pokrene kratkotrajne mehaničke, metaboličke ili transportne procese u ćeliji, poput kontrakcije mišićnih vlakana, sinteze proteina ili aktivnog transporta jona.

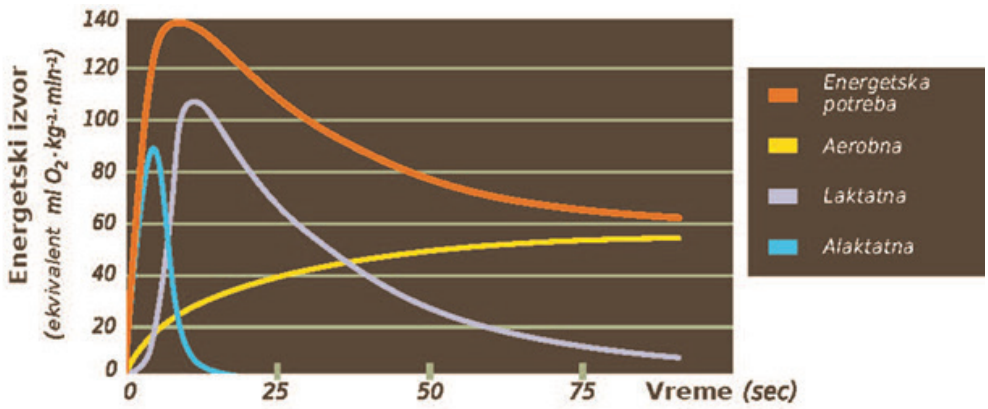
Ponovno formiranje ATP-a iz ADP-a i fosfatne grupe naziva se fosforilacija, za čiju sintezu iz ADP-a i neorganskog fosfata je potrebno u proseku oko 7,3–7,6 kcal energije po molu.

U zavisnosti od prisustva kiseonika, razlikujemo:

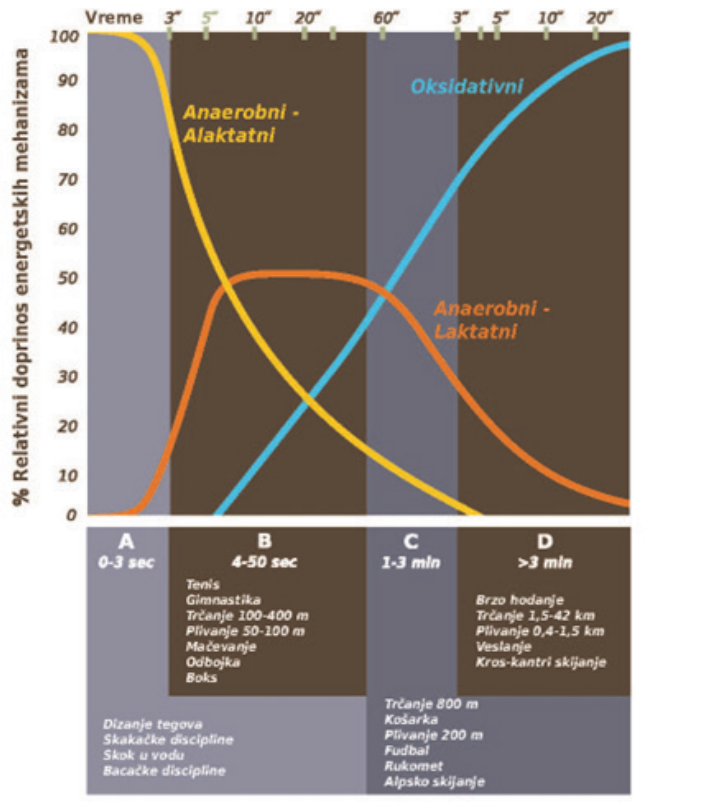
- Aerobni metabolizam – oksidativna fosforilacija uz učešće kiseonika, a proces se primarno odvija u mitohondrijama ćelija, gde se odvija oksidativna fosforilacija.
- Anaerobni metabolizam – fosforilacija bez prisustva kiseonika (npr. anaerobna glikoliza), koja se odvija u citoplazmi ćelije.

Načini stvaranja ATP-a

1. Iz fosfokreatina (alaktat anaerobni mehanizam koji funkcioniše bez prisustva kiseonika i bez stvaranja laktata; energija se obezbeđuje iz fosfokreatina koji direktno predaje fosfat ADP-u za formiranje ATP-a, omogućavajući ekstremno brzu, ali kratkotrajnu opskrbu energijom) – najbrži izvor energije.
2. Glikolizom – razgradnja glukoze na piruvat (aerobni sistem) ili laktat (krajnji produkt laktatnog anaerobnog sistema, koji se javlja kada se glukoza razgrađuje bez kiseonika, pri čemu se piruvat redukuje u laktat; ovaj proces obezbeđuje brzu, ali ograničenu količinu ATP-a i često dovodi do nakupljanja laktata u mišićima, što može izazvati osećaj zamora.
3. Oksidativnom fosforilacijom – potpuna razgradnja hranljivih materija u mitohondrijama.



Slika 8.10. Udeli pojedinih energetskih izvora u ukupnoj potrošnji



ENERGETSKI ZAHTEVI ČINE RAZLIKU

Slika 8.11. Prikaz sva tri energetska sistema u kojima se proizvodi energija u organizmu

Fosfokreatinski sistem

Ovaj sistem preovlađuje u aktivnostima kratkog trajanja i visokog intenziteta (npr. sprint, dizanje tegova).

- Fosfokreatin (PCr) predaje fosfatnu grupu ADP-u i stvara ATP, što katalizuje kreatin kinaza (CK).
- Proces je brz, anaeroban i ne proizvodi laktat – alaktatni anaerobni proces.
- Zalihe ATP-a i PCr-a traju 10–15 sekundi maksimalnog rada, što odgovara potrošnji približno 20–30 mmol ATP-a po kilogramu mišićne mase, odnosno oko 500–750 mmol ATP-a za celokupnu mišićnu masu angažovanu u aktivnosti.

Kada se PCr iscrpi, energija se stvara sporijim mehanizmima: anaerobnom glikolizom i oksidativnom fosforilacijom.

Kreatin – poreklo i funkcija

Kreatin nastaje iz aminokiselina arginina, glicina i metionina, a unosi se i hranom – crveno meso (oko 3–5 g kreatina/kg), riba poput lososa i tune (oko 4–6 g kreatina/kg) – a može se unositi i suplementacijom u obliku kreatin-monohidrata, gde se preporučuje faza punjenja od oko 20 g/dan podeljeno u 4 doze tokom 5–7 dana, a zatim faza održavanja od 3–5 g/dan za dugoročno povećanje zaliha kreatina u mišićima.

- U mišićima je prisutan kao slobodan kreatin, za koji se fosfatna grupa vezuje u mitohondrijama i citosolu delovanjem enzima kreatin kinaze, čime nastaje fosfokreatin.
- Fosfokreatin obezbeđuje brzu resintezu ATP-a pri visokom intenzitetu.
- Ukupne rezerve dovoljne su za oko 10 sekundi maksimalnog napora.

Klinički primer:

Suplementacija kreatinom kod sportista u eksplozivnim disciplinama povećava rezerve fosfokreatina, produžava trajanje maksimalnog napora i odlaže prelazak na glikolitički sistem.

8.7. GLIKOLIZA

Glikoliza je proces razgradnje glukoze uz pomoć niza enzima, pri čemu nastaje pirogrožđana kiselina (piruvat). Odvija se u citoplazmi ćelije i predstavlja osnovni put dobijanja energije iz ugljenih hidrata. Piruvat u prisustvu kiseonika ulazi u mitohondrije i započinje Krebsov ciklus (ciklus limunske kiseline).

Glukoza koja ulazi u glikolitički put potiče iz:

- varenja složenih ugljenih hidrata u digestivnom traktu,
- razlaganja glikogena uskladištenog u jetri i mišićima.

Glikogen se u uslovima povećane potrebe za energijom razlaže do glukoze-1-fosfata, zatim prelazi u glukozu-6-fosfat (uz utrošak 1 molekula ATP-a), a potom se dalje metaboliše do piruvata.

Energetski učinak glikolize:

- Razgradnjom glikogena nastaju 4 molekula ATP-a, ali se 1 troši u početnoj fazi → neto dobit: 3 molekula ATP-a.
- Razgradnjom slobodne glukoze nastaju 2 molekula ATP-a.

Glikoliza ne zahteva kiseonik, ali dalja razgradnja piruvata do CO_2 i H_2O zahteva aerobne uslove. U odsustvu kiseonika, piruvat se redukuje do mlečne kiseline (laktata), što čini tzv. laktatni anaerobni sistem, u kojem nastaju samo 2 molekula ATP-a po molekulu glukoze, dok ostatak potencijalne energije ostaje u molekulu laktata.

Laktat i intenzitet vežbanja

- Laktat proizveden u mišićima difunduje u krvotok.
- Njegova koncentracija u krvi naglo raste kada intenzitet pređe **50–60% VO_2max** kod rekreativaca i **65–80% VO_2max** (što odgovara približno **80–90% maksimalnog srčanog pulsa – HRmax**, koji se okvirno računa formulom 220 minus godine starosti) kod treniranih sportista.
- Tokom produženog vežbanja koncentracija laktata opada, dok u intervalima visokog intenziteta dostiže maksimum.

Visok nivo laktata dovodi do poremećaja acido-bazne ravnoteže, mišićnog zamora i smanjenja sposobnosti za nastavak aktivnosti.

Uklanjanje laktata

Aktivni oporavak (npr. lagana aktivnost pri ~ 35% VO_2max) ubrzava eliminaciju laktata jer angažuje spora mišićna vlakna koja ga metabolišu u procesu koji se naziva laktatna oksidacija ili Kori ciklus (*Cori cycle*), pri čemu se laktat transportuje u jetru ili oksidativna mišićna vlakna i pretvara u piruvat ili glukozu; ovaj proces zahteva energiju ATP (oko 6 ATP-a po molekulu glukoze u Kori ciklusu) za pretvaranje laktata u glukozu.

8.8. OKSIDATIVNA FOSFORILACIJA

Kada se u proces stvaranja energije uključi kiseonik, nastaje znatno veća količina ATP-a i proces se naziva aerobni metabolizam. Ovaj proces se odvija u mitohondrijama i obuhvata tri glavne faze:

1. aerobnu glikolizu,
2. Krebsov ciklus (ciklus limunske kiseline), i
3. elektronski transportni lanac (ETC).

Ulazak piruvata u Krebsov ciklus:

U prisustvu kiseonika, enzim piruvat-dehidrogenaza pretvara piruvat u sirćetnu kiselinu (acetat), koja se zatim vezuje za koenzim A i formira acetil-koenzim A (acetil-CoA). Tokom ovog procesa oksiduje se NAD u NADH + H^+, pri čemu se stvara vodonik koji će kasnije učestvovati u sintezi ATP-a.

Krebsov ciklus:

Acetil-CoA ulazi u Krebsov ciklus, gde se oksiduje do CO_2 i H_2O. Tokom ciklusa nastaju:

- 2 molekula ATP-a (po molekulu glukoze),
- NADH i $FADH_2$, koji nose elektrone u elektronski transportni lanac.

Elektronski transportni lanac:

U unutrašnjoj mitohondrijskoj membrani, NADH i $FADH_2$ predaju elektrone enzimskim kompleksima. Elektroni se prenose niz lanac, oslobađajući energiju koja pokreće pumpanje protona (H^+) kroz membranu, stvarajući elektrohemijski gradijent.

- Proton se na kraju spaja sa kiseonikom, formirajući vodu.
- Energija gradijenta koristi se za sintezu ATP-a pomoću enzima ATP-sintaza.

Ovaj proces se naziva oksidativna fosforilacija jer je sinteza ATP-a vezana za oksidaciju redukovanih koenzima u prisustvu kiseonika.

Energetski bilans aerobnog metabolizma:

- 2 ATP iz glikolize
- 2 ATP iz Krebsovog ciklusa
- 34 ATP iz oksidativne fosforilacije

  Ukupno: ~ 38 ATP po molekulu glukoze (ili 39 iz glikogena).

8.9. GLUKONEOGENEZA

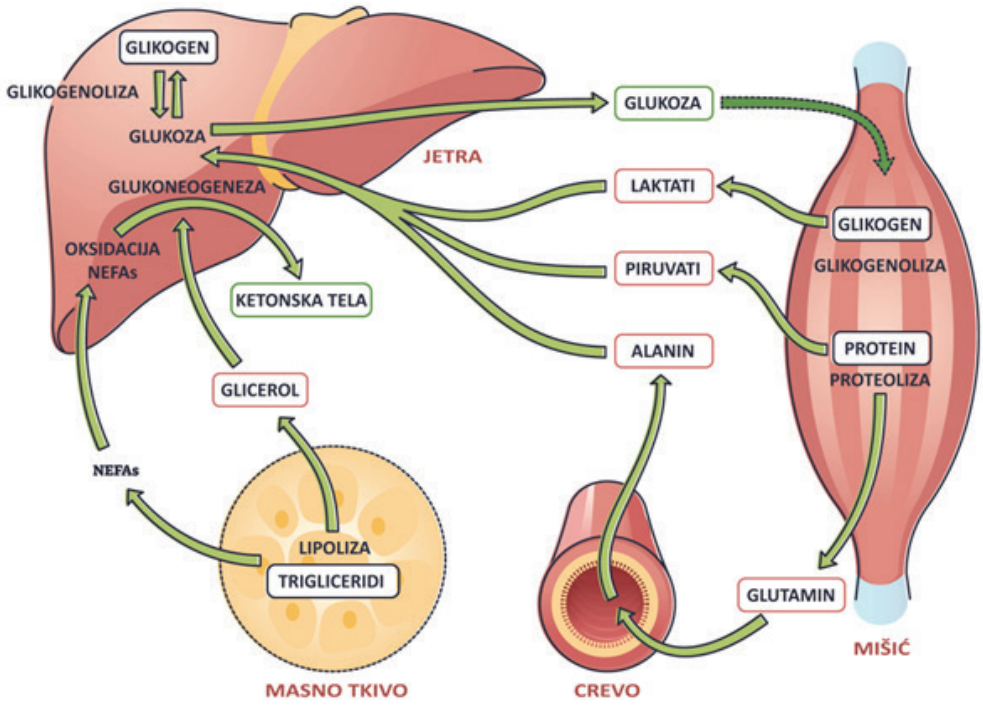
Glukoneogeneza je proces sinteze glukoze iz ne-ugljeno-hidratnih prekursora, kao što su aminokiseline (posebno alanin), glicerol iz masti i laktat nastao u mišićima. Ovaj proces se primarno odvija u jetri, a u manjoj meri i u bubrezima, i posebno je značajan tokom produženog gladovanja ili dugotrajnog vežbanja kada su zalihe glikogena iscrpljene.

Tokom vežbanja, glukoneogeneza pomaže u održavanju stabilne koncentracije glukoze u plazmi, balansirajući između potrošnje glukoze u mišićima i njene proizvodnje u jetri. Na nju najviše utiču četiri hormona:

- **Glukagon** – stimuliše razgradnju glikogena i sintezu glukoze iz aminokiselina.
- **Adrenalin i noradrenalin** – povećavaju glikogenolizu u jetri i mišićima.
- **Kortizol** – povećava katabolizam proteina, oslobađajući aminokiseline za glukoneogenezu.

U mirovanju, oslobađanje glukoze iz jetre dominantno zavisi od glukagona, dok se tokom vežbanja sekrecija glukagona, kateholamina i kortizola povećava. Ovo omogućava da, čak i kada mišići intenzivno troše glukozu, koncentracija u plazmi ostane stabilna ili blago povišena. Kod veoma intenzivne aktivnosti, oslobađanje glukoze iz jetre može premašiti njenu potrošnju, dok kod dugotrajnog napora dolazi do poravnanja proizvodnje i potrošnje, sve dok zalihe glikogena ne postanu ograničavajući faktor.

Klinički i sportski značaj glukoneogeneze ogleda se u tome što ona produžava mogućnost mišićnog rada pri smanjenim zalihama glikogena, a unos ugljenih hidrata tokom aktivnosti može pomoći da se ovaj proces održi i spreči hipoglikemija.



Slika 8.12. Glukoneogeneza

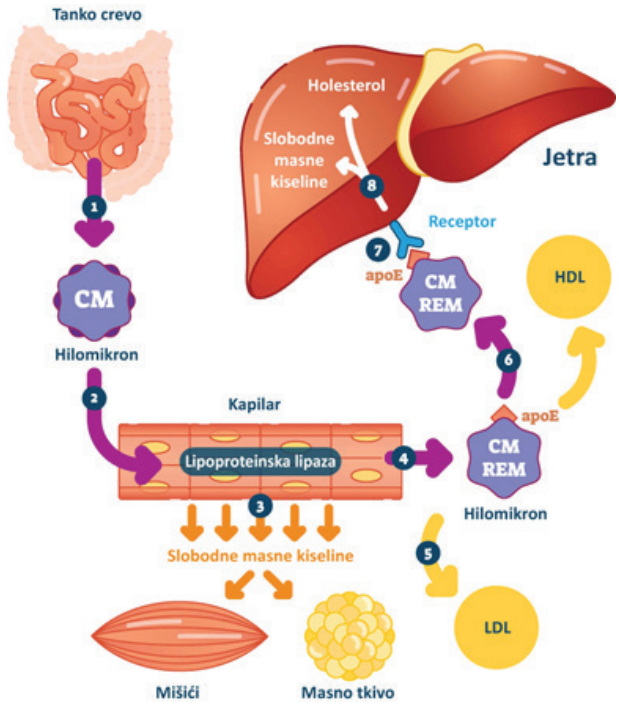
8.10. METABOLIZAM MASTI

Metabolizam masti u osnovi je sličan metabolizmu ugljenih hidrata, ali sa jednom važnom razlikom – masti sadrže znatno više ugljenikovih atoma po molekulu, pa stoga daju više energije po jedinici mase.

Razlaganje masti – lipoliza:

Kao što se složeni ugljeni hidrati hidrolizuju do glukoze, tako se i masti (trigliceridi, fosfolipidi, holesterol esteri) moraju razložiti do masnih kiselina i glicerola.

- Proces razgradnje masti naziva se lipoliza i odvija se uz delovanje enzima lipaze.
- Kod triglicerida, lipolizom nastaju jedan molekul glicerola (trihidroksilni alkohol) i tri molekula slobodnih masnih kiselina.



Slika 8.13. Fiziologija lipida

Transport i aktivacija masnih kiselina:

Slobodne masne kiseline putem krvi (vezane za albumin) dospevaju do ćelija, gde se u citoplazmi aktiviraju fosforilacijom i vezivanjem za koenzim A, pri čemu nastaje acil-CoA.

Beta oksidacija:

U mitohondrijama, acil-CoA ulazi u proces beta oksidacije, gde se masne kiseline sekvencijalno razlažu na acetil-CoA jedinice.

- Svaki ciklus beta oksidacije skraćuje lanac masne kiseline za dva ugljenikova atoma i stvara 1 NADH i 1 $FADH_2$, koji dalje ulaze u elektronski transportni lanac.

Dalji put – Krebsov ciklus i oksidativna fosforilacija:

Nakon što se formira acetil-CoA, metabolizam je identičan kao kod glukoze: acetil-CoA ulazi u Krebsov ciklus, oslobađa CO_2, prenosi elektrone na NADH i $FADH_2$, a oni potom ulaze u elektronski transportni lanac gde se stvara ATP.

Energetski učinak:

Pošto masne kiseline imaju više ugljenikovih atoma, daju više molekula acetil-CoA i više redukovanih koenzima, pa je i ukupna proizvodnja ATP-a veća.

Primer: oksidacijom palmitinske kiseline ($C_{16}H_{32}O_2$) dobija se oko 129 molekula ATP-a, u poređenju sa oko 38 ATP-a iz jednog molekula glukoze.

8.11. METABOLIZAM PROTEINA

Primarna uloga proteina u organizmu je gradivna – oni učestvuju u izgradnji tkiva, sintezi enzima, hormona, antitela i drugih važnih molekula. Međutim, u određenim okolnostima (npr. tokom gladi, ratova, elementarnih nepogoda ili dugotrajnog nedostatka hrane) proteini mogu postati značajan izvor energije.

Energetska upotreba proteina:

- Određene aminokiseline se u jetri mogu pretvoriti u glukozu procesom glukoneogeneze.
- Druge aminokiseline se mogu konvertovati u piruvat ili acetil-CoA, te dalje ući u Krebsov ciklus i oksidativnu fosforilaciju.
- Pošto aminokiseline sadrže azot, njihov katabolizam proizvodi amonijak, koji se u jetri pretvara u ureu (proces ureogeneze), uz utrošak energije, i izlučuje putem urina.

8.12. ENERGETSKI IZVORI U MIROVANJU I TOKOM AKTIVNOSTI

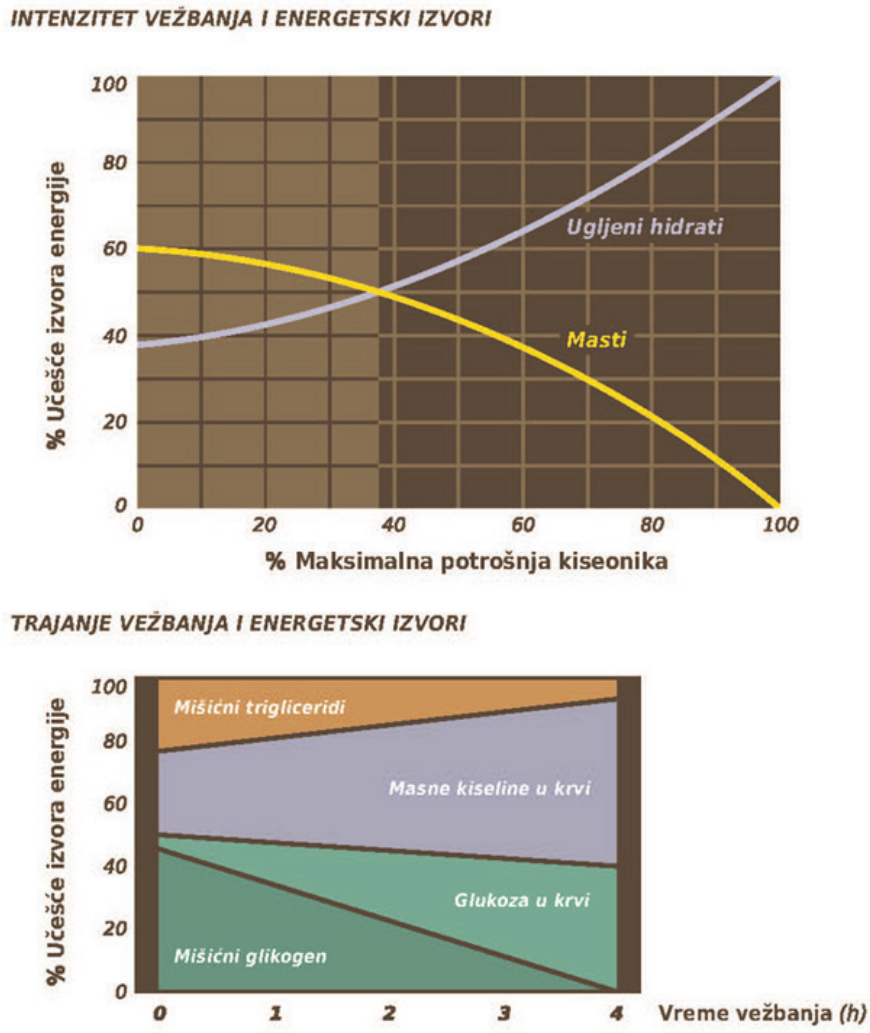
U mirovanju:

- Oko 60% energije potiče od sagorevanja masti.
- Oko 35% dolazi iz ugljenih hidrata.
- Ostatak može dolaziti iz proteina, naročito pri niskom unosu masti i ugljenih hidrata.

Tokom fizičke aktivnosti:

- Intenzitet vežbanja direktno utiče na izbor energetskog goriva:
  - Na umerenom intenzitetu (~ 35% VO_2max) dolazi do „ukrštanja" – tačke gde se približno jednako koriste masti i ugljeni hidrati.
  - Na visokom intenzitetu organizam prelazi gotovo potpuno na ugljene hidrate (mišićni glikogen + glukoza iz krvi), jer se iz glikolize energija oslobađa duplo brže nego iz lipolize ili proteolize.

- Trajanje vežbanja utiče na raspodelu goriva:
  - Kako se rezerve mišićnog glikogena troše, opada i nivo insulina, što aktivira lipolizu i povećava korišćenje masnih kiselina.
  - Pri dugotrajnim naporima smanjuju se i rezerve intramišićnih masti, pa raste značaj masnih kiselina iz krvi.
  - Jetra sve više aktivira glikogenolizu – razlaganje glikogena na glukozu, koja ulazi u krv i snabdeva mišiće energijom.
  - Unos ugljenih hidrata tokom produženog vežbanja (70–75% VO_2max) odlaže zamor jer čuva rezerve jetrenog glikogena.



Slika 8.14. Učešće izvora energije u zavisnosti od intenziteta i trajanja fizičke aktivnosti

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- Metabolizam obuhvata katabolizam (razgradnju uz oslobađanje energije) i anabolizam (sintezu uz trošenje energije).
- Bazalni metabolizam (BMR) – minimalna energija za održavanje osnovnih životnih funkcija; zavisi od dobi, hormona, nervnog sistema, sna, klime, nutritivnog statusa i bolesti.
- Energetski izvori: ugljeni hidrati (4,1 kcal/g), proteini (4,1 kcal/g), masti (9,3 kcal/g), alkohol (7 kcal/g).
- ATP – univerzalna energetska „valuta" ćelije; stvara se putem:
  - fosfokreatinskog sistema (brz, kratkotrajan, anaeroban, bez laktata),
  - anaerobne glikolize (brza energija, uz nastanak laktata), i
  - aerobnog metabolizma (najveći prinos ATP-a, spor proces).
- Laktat nastaje redukcijom piruvata pri anaerobnoj glikolizi; uklanja se Kori ciklusom (pretvaranje u glukozu, uz utrošak ATP-a).
- Glukoneogeneza – sinteza glukoze iz ne-ugljeno-hidratnih izvora (aminokiseline, glicerol, laktat); ključna pri iscrpljenim zalihama glikogena.
- Metabolizam masti – lipoliza → transport masnih kiselina → beta oksidacija → Krebsov ciklus → oksidativna fosforilacija (npr. palmitinska kiselina daje ~ 129 ATP-a).
- Metabolizam proteina – prvenstveno gradivna uloga; energija se dobija pri katabolizmu, uz nastanak amonijaka i uree.
- Izbor goriva zavisi od intenziteta i trajanja aktivnosti:
  - mirovanje → pretežno masti,
  - umeren intenzitet → kombinacija masti i ugljenih hidrata,
  - visok intenzitet → pretežno ugljeni hidrati, i
  - dugotrajna aktivnost → sve veći udeo masti uz očuvanje glukoze unosom UH.

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

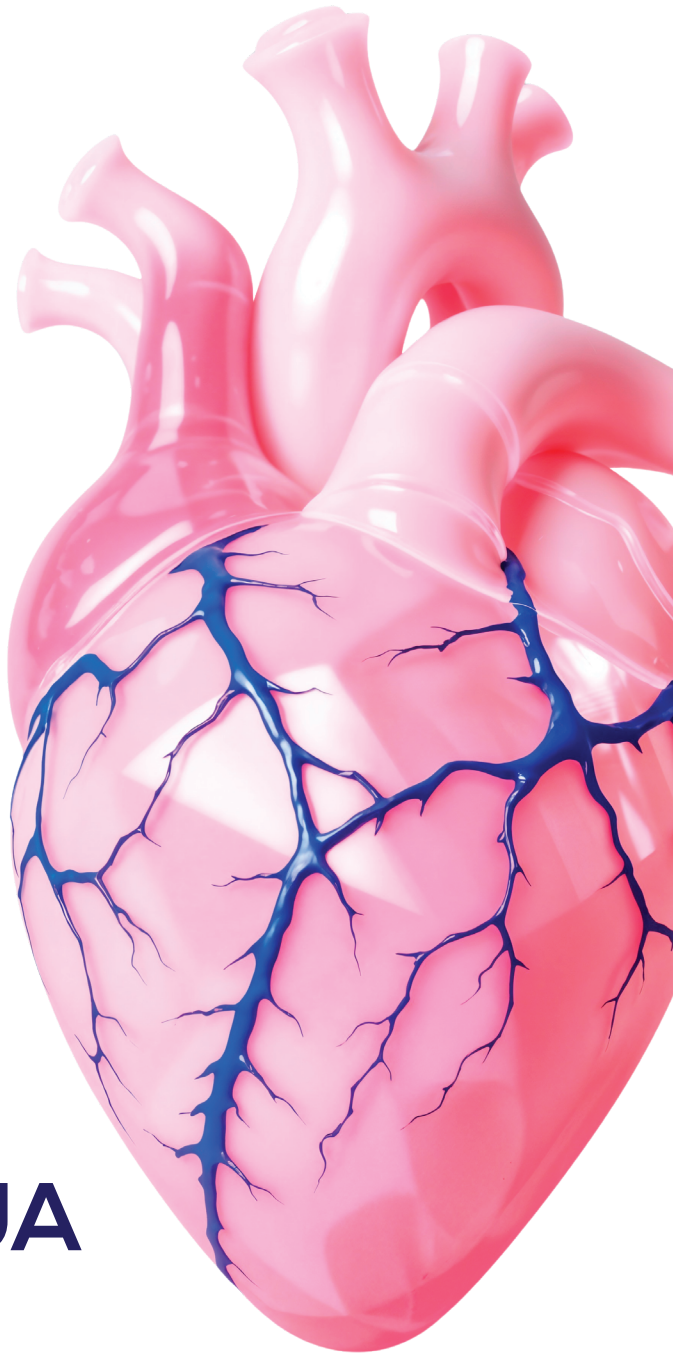
Costanzo LS. Physiology. 7th ed. Elsevier; 2022.

Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 4th ed. Elsevier; 2022.

Rui L. Energy metabolism in the liver. Compr Physiol. 2023;13(1):1–41.

9. Poglavlje



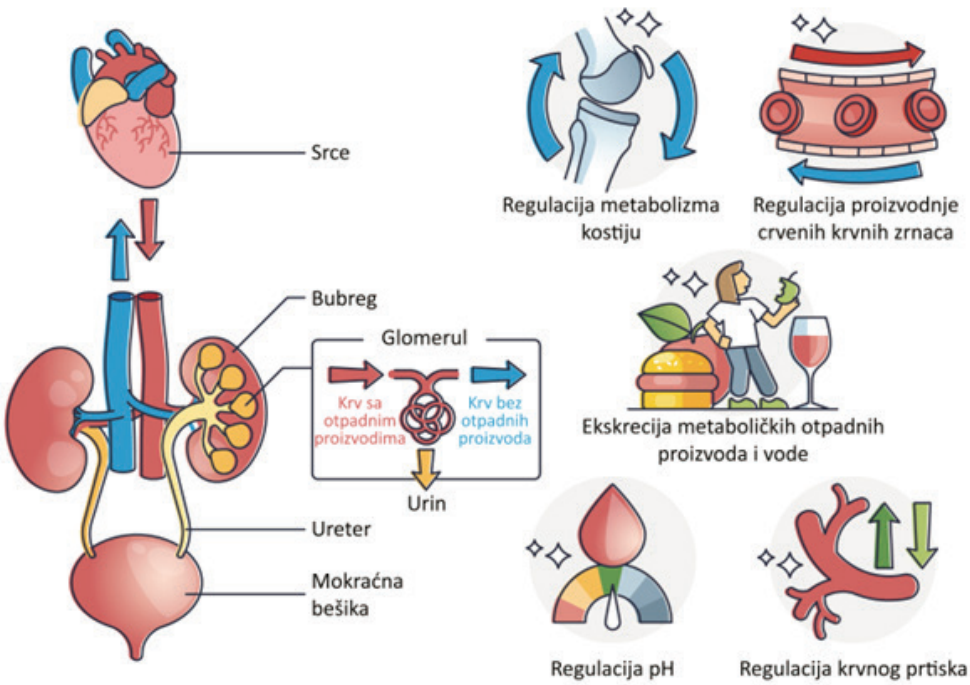


FIZIOLOGIJA BUBREGA

9. FIZIOLOGIJA BUBREGA

Bubrezi su parni organi koji imaju ključnu ulogu u održavanju homeostaze. Njihova osnovna funkcija je regulacija zapremine i sastava telesnih tečnosti, što ostvaruju kroz tri osnovna procesa: glomerulsku filtraciju, tubulsku reapsorpciju i sekreciju, čime regulišu:

1. volumen plazme i ekstracelularne tečnosti,
2. koncentraciju elektrolita u krvnoj plazmi,
3. osmolalnost plazme i ekstracelularne tečnosti,
4. eliminaciju metaboličkih i stranih proizvoda iz organizma,
5. održavanje acido-bazne ravnoteže, i
6. stvaranje hormona i enzima, kao što su eritropoetin i renin, i aktiviraju vitamin D.



Slika 9.1. Funkcija bubrega

9.1. GRAĐA NEFRONA I ANATOMSKA OSNOVA FUNKCIJE BUBREGA

Bubreg je složen organ čija je osnovna uloga održavanje homeostaze telesnih tečnosti i izlučivanje metaboličkih produkata. Sastoji se iz dva jasno odvojena dela: spoljašnjeg sloja – kore (*cortex renalis*) i unutrašnjeg sloja – srži (*medulla renalis*).

Osnovna funkcionalna jedinica bubrega je nefron, struktura specijalizovana za filtraciju krvi, reapsorpciju korisnih materija i sekreciju suvišnih supstanci. U jednom bubregu nalazi se približno 1–1,2 miliona nefrona, a njihov zajednički rad rezultira stvaranjem definitivnog urina.

Građa nefrona

Nefron se sastoji iz dva glavna dela:

1. **Glomerul** – klupko kapilara smešteno unutar Boumanove kapsule. Kapilare glomerula formiraju aferentna (dovodna) i eferentna (odvodna) arteriola. Boumanova kapsula obavija glomerul i predstavlja početak tubulskog sistema. Zajedno čine Malpigijevo telašce.
2. **Tubulski sistem** – sistem sitnih kanala kroz koje protiče glomerulski filtrat. Tubuli obrađuju filtrat kroz procese reapsorpcije i sekrecije, formirajući na kraju definitivnu mokraću.

Krv koja dolazi u glomerul iz sistemske cirkulacije podleže procesu glomerulske filtracije. Od eferentne arteriole glomerula polazi sekundarna mreža kapilara koja obavija tubulski sistem – peritubulski kapilari. Oni sakupljaju materije koje su reapsorbovane iz filtrata i vraćaju ih u sistemsku cirkulaciju.

Dnevna filtracija i količina urina

Kod odrasle osobe, glomeruli dnevno filtriraju oko 180 litara plazme. Veći deo te tečnosti (oko 99%) se reapsorbuje, dok se svega oko 1–1,5 litara izlučuje u vidu definitivnog urina. Ova selektivna reapsorpcija omogućava organizmu da zadrži vodu i korisne materije, a eliminiše suvišne i štetne supstance.

Delovi tubulskog sistema

Tubulski sistem započinje Boumanovom kapsulom i nastavlja se sledećim segmentima:

1. **Proksimalni tubul** – nalazi se u kori bubrega; ovde se reapsorbuje najveći deo filtrata, uključujući glukozu, aminokiseline, elektrolite i vodu.

2. **Henleova petlja** – sastoji se iz nishodnog (descendentnog) i ushodnog (ascendentnog) kraka.
   - Nishodni krak zaranja u srž bubrega i propustljiv je za vodu.
   - Ushodni krak se vraća ka kori i uglavnom je nepropustljiv za vodu, ali aktivno transportuje jone.
3. **Distalni tubul** – nalazi se ponovo u kori bubrega; fino podešava sastav filtrata, naročito koncentraciju elektrolita.
4. **Sabirni kanal** – prima tečnost iz više distalnih tubula preko *ductus reuniens*. Vodi urin do bubrežnih čašica, zatim do bubrežne karlice (*pelvis renalis*), a preko uretera do mokraćne bešike.

Jukstaglomerularni aparat

Poseban deo distalnog tubula, smešten blizu glomerula, sadrži ćelije *maculae densae*. Ove ćelije su u neposrednom kontaktu sa aferentnom i eferentnom arteriolom i sadrže receptore osetljive na promenu koncentracije natrijuma u filtratu.

Gusta mrlja ili *macula densa*, zajedno sa jukstaglomerularnim ćelijama (koje sadrže granule sa reninom) i ekstraglomerularnim ćelijama, čini jukstaglomerularni aparat (JGA). JGA ima ključnu ulogu u regulaciji krvnog pritiska i volumena krvi: smanjen pritisak ili smanjena koncentracija Na^+ u filtratu stimulišu oslobađanje renina, što aktivira renin–angiotenzin–aldosteron sistem (RAAS).

Tipovi nefrona

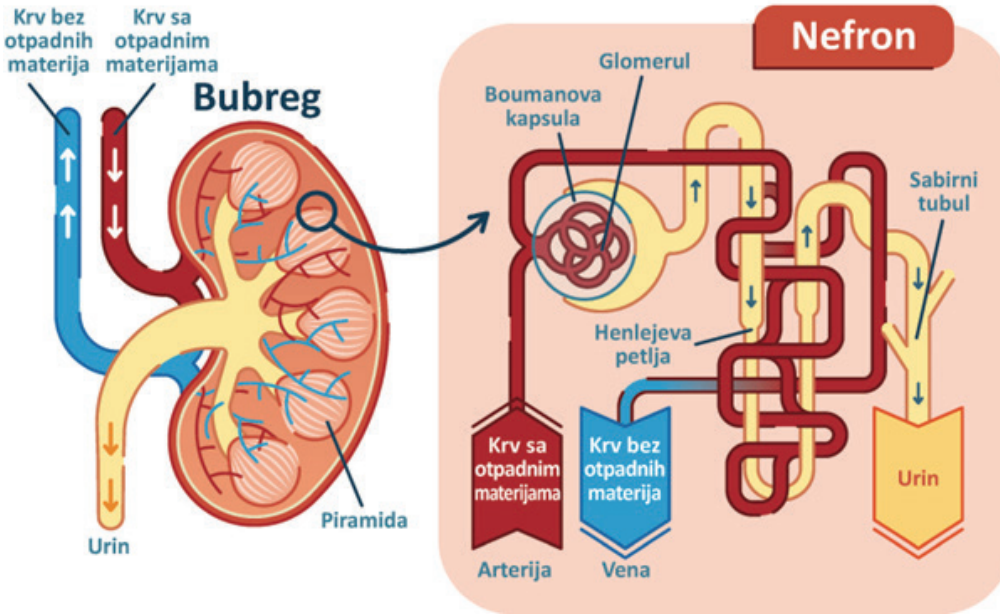
Prema položaju glomerula i dužini Henleove petlje razlikuju se:

- **Kortikalni nefroni** – glomeruli su u spoljašnjem delu kore, a Henleove petlje su kratke i ne zaranjaju duboko u medulu. Čine oko 80% svih nefrona.
- **Jukstamedularni nefroni** – glomeruli su u unutrašnjem delu kore, blizu granice sa medulom, a Henleove petlje su dugačke i zaranjaju duboko u medulu. Čine oko 20% nefrona i od velikog su značaja za sposobnost bubrega da koncentruje urin.

Krvni sudovi medule – *vasa recta*

Kapilari koji prate delove tubula u meduli nazivaju se vasa recta.

- U medulu ulaze kao prave arteriole, a izlaze kao prave venule koje odvode krv u renalne vene i dalje u donju šuplju venu.
- Za razliku od peritubulskih kapilara u kori, *vasa recta* imaju spor protok krvi, što omogućava održavanje osmotskog gradijenta u meduli i efikasnu reapsorpciju vode.
- Pri ulasku u medulu, osmolarnost krvi u *vasa recta* raste zbog reapsorpcije uree i NaCl, dok voda prelazi u tubule. Pri povratku ka kori, proces je obrnut – voda se vraća u krv, a urea i NaCl napuštaju krvotok, čuvajući osmotsku ravnotežu.

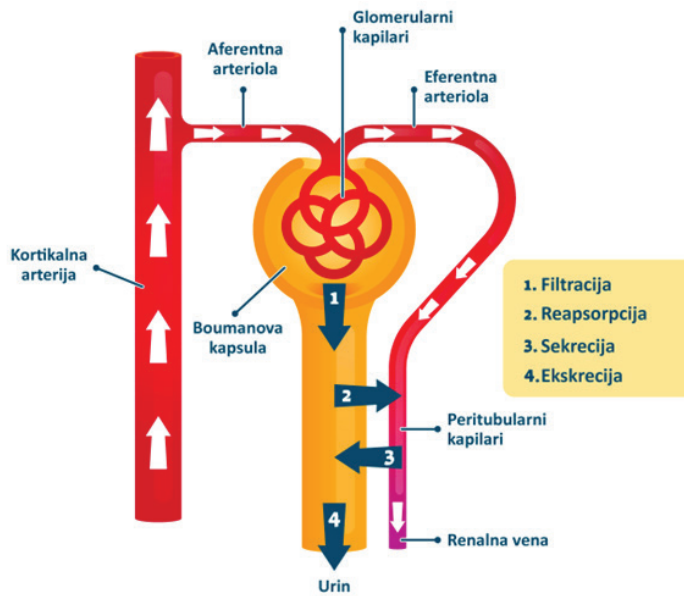


Slika 9.2. Funkcionalna anatomija bubrega i građa nefrona

9.2. GLOMERULSKA FILTRACIJA

Glomerulska filtracija je proces prolaska vode i u njoj rastvorenih materija iz krvi, preko glomerulske filtracione barijere, u lumen Boumanove kapsule i dalje u tubulski sistem bubrega. Ovaj proces predstavlja prvi korak u stvaranju urina i ključni je mehanizam kojim bubrezi odstranjuju metaboličke produkte i regulišu zapreminu i sastav telesnih tečnosti.

Kod zdravih odraslih osoba, približno 20% plazme koja protiče kroz glomerul filtrira se u Boumanovu kapsulu, što odgovara brzini glomerulske filtracije (GFR) od oko 125 ml/min. Tokom dana, to je približno 180 litara filtrata. Ovaj filtrat, poznat kao ultrafiltrat plazme ili primarna mokraća, ima sličan sastav kao krvna plazma, ali ne sadrži belančevine, jer su one suviše velike i naelektrisane da bi prošle kroz filtracionu barijeru.



Slika 9.3. Glomerularna filtracija

Građa glomerulske filtracione barijere

Filtraciona barijera se sastoji od tri sloja, od kojih svaki ima specifičnu ulogu u selektivnoj filtraciji:

1. **Endotel kapilara glomerula** – izgrađen od ćelija sa velikim porama (fenestracijama) koje omogućavaju slobodan prolazak vode i malih rastvorenih molekula, ali zadržavaju ćelijske elemente krvi.

2. **Bazalna membrana** – acelularna struktura sastavljena od kolagenih vlakana, koja daje mehaničku čvrstinu, i glikoproteina negativnog naelektrisanja, koji odbijaju negativno naelektrisane molekule, posebno proteine.
3. **Podociti** – specijalizovane epitelne ćelije unutrašnjeg sloja Boumanove kapsule, sa „stopalastim" izdancima (pedicelama) koje obavijaju kapilare. Prostor između pedicela čine filtracione pukotine, kroz koje prolaze voda, glukoza, joni i mali molekuli.

Selektivnost filtracije

Prolazak supstanci kroz filtracionu barijeru zavisi od:

- veličine molekula – molekuli manji od prečnika albumina lako prolaze; veći od toga se zadržavaju, i
- naelektrisanja – pozitivno naelektrisane čestice prolaze lakše od negativno naelektrisanih.

U fiziološkim uslovima, urin je bez proteina. Pojava proteina u urinu (proteinurija) znak je oštećenja filtracione barijere, npr. kod glomerulonefritisa.

Faktori koji određuju GFR

Veličina glomerulske filtracije zavisi od koeficijenta filtracije i filtracionog pritiska.

- Koeficijent filtracije (Kf) raste sa većom filtracionom površinom i većom propustljivošću membrane. Kod gubitka nefrona (npr. kod hronične bubrežne bolesti), Kf se smanjuje.
- Filtracioni pritisak (Fp) je razlika između hidrostatskog pritiska u glomerulskim kapilarima (P gc) i suprotnih pritisaka (onkotskog pritiska plazme (π plazme) i pritiska Boumanove kapsule (P Bowman):

$$\mathbf{Fp = P\ gc - \pi\ plazme - P\ Bowman}$$

U fiziološkim uslovima: **60 mmHg – 32 mmHg – 18 mmHg = ~ 10 mmHg**

Uloge pojedinih pritisaka

- Hidrostatski pritisak u glomerulskim kapilarima (P_gc) – glavna pokretačka sila filtracije; raste sa povećanim dotokom krvi i vazodilatacijom aferentne arteriole.
- Koloidno-osmotski (onkotski) pritisak plazme (π_plazme) – generisan uglavnom proteinima plazme (albuminima); raste kako voda napušta krv tokom filtracije, čime usporava dalju filtraciju.

- Pritisak Boumanove kapsule (P_Bowman) – stalan u normalnim uslovima; povećava se kod opstrukcija mokraćnih puteva (npr. kamena), što smanjuje GFR. Koloidno-osmotski pritisak tubulske tečnosti fiziološki iznosi 0 mmHg, jer u filtru nikada nema proteina, odnosno njihova količina je zanemarljiva.

Hemodinamske promene i njihov efekat na GFR

- Vazodilatacija aferentne arteriole → povećava P_gc → povećava GFR.
- Vazokonstrikcija aferentne arteriole → smanjuje P_gc → smanjuje GFR.
- Vazodilatacija eferentne arteriole → smanjuje P_gc → smanjuje GFR.
- Vazokonstrikcija eferentne arteriole → umereno povećava P_gc i GFR, ali prejaka konstrikcija podiže onkotski pritisak i smanjuje filtraciju.

Autoregulacija glomerulske filtracije

Bubrezi održavaju relativno konstantan GFR uprkos promenama arterijskog pritiska pomoću dva glavna mehanizma:

1. **Miogeni mehanizam** – istezanje zida aferentne arteriole (usled povišenog krvnog pritiska) aktivira mehanoreceptore u glatkim mišićnim ćelijama, što dovodi do kontrakcije i smanjenja dotoka krvi u glomerul.
2. **Tubuloglomerularna povratna sprega** – ćelije *maculae densae* u distalnom tubulu detektuju povećan protok i povišenu koncentraciju NaCl u filtratu. Kao odgovor, šalju signal aferentnoj arterioli da se suzi, čime se smanjuje protok krvi i GFR.

Autoregulacija GFR-a štiti bubrežno tkivo od oštećenja usled naglih promena krvnog pritiska i pomaže održavanju homeostaze. Poremećaji ovih mehanizama javljaju se kod hipertenzije, dijabetičke nefropatije i drugih hroničnih bubrežnih bolesti.

9.3. TUBULSKA FUNKCIJA BUBREGA

Na nivou tubula nefrona odvijaju se dva osnovna procesa koji omogućavaju preciznu regulaciju sastava i zapremine telesnih tečnosti: reapsorpcija i sekrecija. Ovi procesi, zajedno sa glomerulskom filtracijom, određuju konačni sastav definitivnog urina.

Tubulska reapsorpcija

Reapsorpcija je proces kretanja supstanci iz lumena tubula, kroz epitelne ćelije tubula, u peritubulski prostor, a zatim u peritubulske kapilare i sistemsku cirkulaciju. Na ovaj način organizam zadržava potrebne materije i vodu, sprečavajući njihov gubitak mokraćom.

Od približno 180 litara ultrafiltrata plazme koji se stvore dnevno, oko 178,5 litara se reapsorbuje, a samo oko 1,5 litara izlučuje se kao konačni urin.

Mesta reapsorpcije

Najveći deo reapsorpcije (oko 70% Na^+, vode i drugih rastvorenih materija) odvija se u proksimalnom tubulu. Na ovom mestu se:

- glukoza i aminokiseline reapsorbuju u potpunosti (100%) pomoću kotransporta sa Na^+,
- vitamini, minerali i elektroliti se reapsorbuju u velikom procentu, ali ne potpuno, i
- voda se reapsorbuje osmotski, prateći Na^+.

Transportni mehanizmi

Na apikalnoj strani tubulskih ćelija, Na^+ ulazi u ćeliju zajedno sa glukozom ili aminokiselinama putem kotransportera. Na bazolateralnoj strani, Na^+ se aktivno transportuje u peritubulski prostor pomoću Na^+/K^+-ATP-aze, uz utrošak ATP-a. Za svaki reapsorbovani Na^+, u ćeliju ulaze dva K^+ jona, koji zatim difunduju u lumen tubula – ovo objašnjava povezanost Na^+ reapsorpcije i K^+ sekrecije.

Henleova petlja

- Descendentni krak – propustljiv za vodu, ali ne i za jone.
- Ascendentni krak – nepropustljiv za vodu, ali aktivno reapsorbuje Na^+, K^+, Cl^- i Mg^{2+}.

Distalni tubul i sabirni kanali

Ovi segmenti fino podešavaju reapsorpciju Na^+, Cl^-, K^+, Ca^{2+} i Mg^{2+}, zavisno od potreba organizma i hormonske regulacije. Distalni tubul je nepropustljiv za vodu, osim u prisustvu antidiuretskog hormona (ADH), koji povećava propustljivost sabirnih kanala i distalnih segmenata za vodu, što omogućava dodatnu reapsorpciju u stanju dehidracije.

Transportni maksimum

Reapsorpcija svake supstance ima svoj transportni maksimum (Tm) – najveću količinu koja može da se reapsorbuje u jedinici vremena. Kada koncentracija supstance u filtratu pređe Tm, višak se izlučuje urinom (npr. glukozurija kod dijabetesa).

Tubulska sekrecija

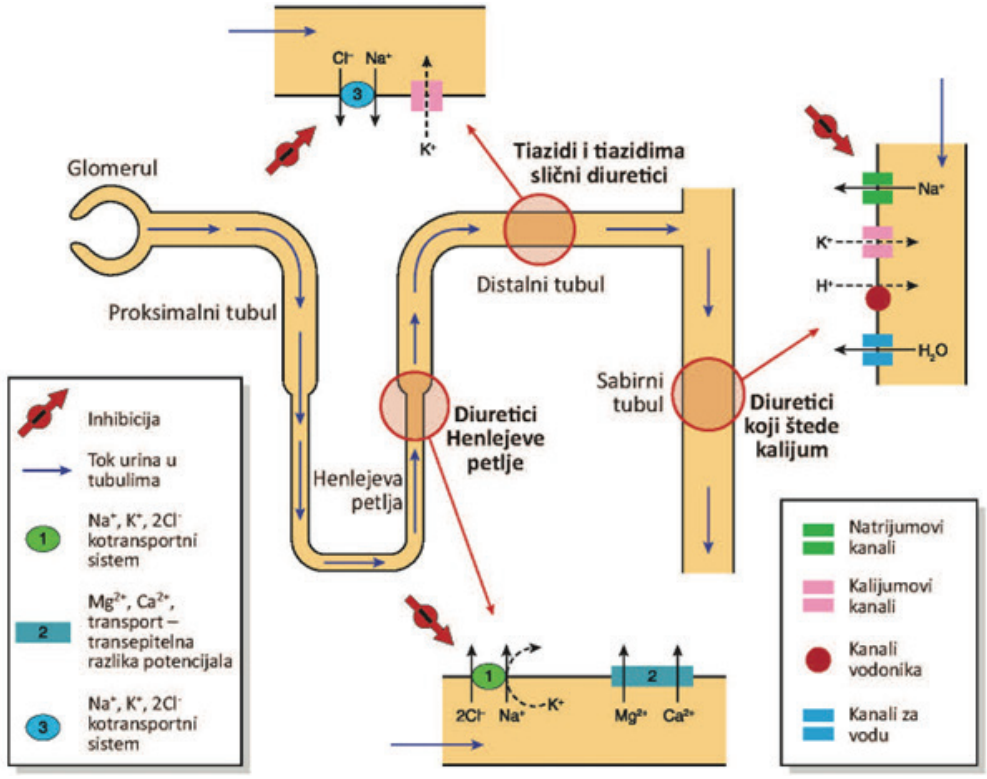
Sekrecija je kretanje supstanci iz krvi u peritubulskim kapilarima, kroz intersticijum i epitelne ćelije tubula, u lumen tubula. Na ovaj način se uklanjaju otpadne materije, višak jona i strane supstance.

Najčešće sekretovane supstance:

- Joni: K^+, H^+
- Metabolički produkti: urea, mokraćna kiselina, kreatinin
- Lekovi i toksini: antibiotici, aditivi, kateholamini
- Ostale supstance: oksalati, hipurati, sulfati

Mesta sekrecije

- Proksimalni tubul – glavno mesto za sekreciju H^+ (80% putem Na^+/H^+ antiporta, 20% putem H^+-ATP-aze), kao i žučnih soli, mokraćne kiseline, kreatinina i lekova.
- Distalni tubul i početak sabirnih kanala – sekrecija K^+ i preostalog H^+ uz reapsorpciju HCO_3^- radi regulacije acido-bazne ravnoteže.



Slika 9.5. Tubulska funkcija bubrega

9.4. HORMONSKA I NERVNA REGULACIJA TUBULSKE REAPSORPCIJE I SEKRECIJE

Procesi reapsorpcije i sekrecije u tubulskom sistemu bubrega nisu statični – njihova efikasnost i intenzitet kontinuirano se prilagođavaju trenutnim potrebama organizma. Ova regulacija se ostvaruje putem hormonskih signala i autonomnog nervnog sistema. Hormoni deluju kao hemijski glasnici, menjajući propustljivost epitela tubula i aktivnost transportnih mehanizama, dok nervni sistem omogućava brze, refleksne promene.

Antidiuretski hormon (ADH, vazopresin)

ADH se sintetiše u hipotalamusu, a skladišti i luči iz zadnjeg režnja hipofize (neurohipofize). Glavni stimulus za njegovo oslobađanje je povećana osmolarnost krvne plazme (hiperosmolarnost), koju registruju osmoreceptori u hipotalamusu.

Efekti na bubrege:

- Deluje na završne segmente distalnog tubula i na sabirne kanale.
- Povećava propustljivost ćelija ovih segmenata za vodu putem ugradnje akvaporina u apikalnu membranu.
- Rezultat je pojačana reapsorpcija vode, stvaranje male količine koncentrovanog urina i korekcija hiperosmolarnosti plazme.

U odsustvu ADH (npr. kod dijabetesa insipidusa), sabirni kanali postaju nepropustljivi za vodu, što dovodi do stvaranja velike količine razređenog urina.

Angiotenzin II

Angiotenzin II nastaje u okviru renin–angiotenzin–aldosteron sistema (RAAS) i predstavlja jedan od najpotentnijih endogenih vazokonstriktora.

Efekti na bubrege:

- Smanjuje renalni protok krvi i GFR vazokonstrikcijom aferentne arteriole, čime se smanjuje zapremina filtrata i zadržava voda.
- Vazokonstrikcija eferentne arteriole smanjuje hidrostatski pritisak u peritubulskim kapilarima, što stimuliše reapsorpciju Na^+ i vode iz intersticijuma.
- Povećava aktivnost Na^+/K^+ pumpe, što dodatno pojačava reapsorpciju Na^+ i indirektno vode.
- Stimuliše koru nadbubrežne žlezde na lučenje aldosterona.

Aldosteron

Aldosteron je mineralokortikoidni hormon koji se luči iz kore nadbubrežne žlezde pod uticajem angiotenzina II.

Efekti na bubrege:

- Deluje na ćelije sabirnih kanala i krajnjih segmenata distalnog tubula.
- Povećava sintezu i aktivnost Na^+/K^+-ATP-aze i natrijumskih kanala.
- Rezultat je pojačana reapsorpcija Na^+ i vode, uz istovremenu sekreciju K^+ u lumen tubula.

Ova hormonska regulacija je ključna za održavanje volumena krvi i krvnog pritiska.

Atrijalni natriuretski peptid (ANP)

ANP je peptidni hormon koji luči desna pretkomora srca kao odgovor na istezanje zida usled povećanog venskog priliva (hipervolemija).

Efekti na bubrege:

- Inhibira oslobađanje renina, smanjujući aktivnost RAAS-a.
- Smanjuje reapsorpciju Na^+ i vode u bubrezima.
- Povećava GFR, što dovodi do natriureze (izlučivanje Na^+ urinom) i istovremene diureze (izlučivanje vode).
- Dovodi do rasterećenja volumena krvi i smanjenja opterećenja srca.

Na nivou sabirnih kanala ANP povećava izlučivanje Na^+ delovanjem na natrijumske kanale obe strane membrane tubulskih ćelija.

Nervna regulacija – uloga simpatičkog nervnog sistema

Aferentne i eferentne arteriole bubrega inervisane su simpatičkim vlaknima.

Efekti stimulacije simpatikusa:

- Vazokonstrikcija arteriola → smanjenje renalnog protoka i GFR.
- Povećana reapsorpcija Na^+ i vode u tubulima, smanjenje njihove eliminacije.
- Stimulacija lučenja renina → pojačana aktivacija RAAS-a, što dodatno smanjuje izlučivanje Na^+, Cl^- i vode.

Klinički značaj:

Hronična ili prekomerna aktivacija simpatičkog sistema dovodi do trajnog porasta krvnog pritiska i razvoja hipertenzije, uz oštećenje bubrežne funkcije na duže staze

Diuretici

Pored endogene, hormonske i nervne regulacije tubulske reapsorpcije i sekrecije, ova dva procesa mogu biti regulisana i egzogenim putem, odnosno primenom lekova. Ovi lekovi pripadaju grupi antihipertenziva, a nazivaju se diuretici. Diuretici se primenjuju sa ciljem povećanog izlučivanja vode i materija putem stvaranja većih količina urina, sa ciljem regulisanja hipervolemije koja može biti uzrok hipertenzije. Naime, hipertenzija se razvija kao posledica povećanja volumena plazme ili kao posledica povećanja perifernog vaskularnog otpora, ili kao kombinacije jednog i drugog uzroka. Već smo spomenuli jednu grupu lekova koji pripadaju antihipertenzivima, a u pitanju su ACE inhibitori koji sprečavaju stvaranje jakog vazokonstriktora, angiotenzina II, čime smanjuju periferni vaskularni otpor, pa samim tim i krvni pritisak. Sa druge strane, diuretici deluju na nivou samog tubulskog sistema bubrega sa ciljem povećanja ekskrecije NaCl i H20, što će regulisati hipervolemiju i smanjiti volumen plazme koji vrši pritisak na krvne sudove. Postoje različite grupe diuretika, od kojih svaka ostvaruje svoje dejstvo na različitim nivoima tubulskog sistema bubrega:

- osmotski diuretici ostvaruju svoje dejstvo na nivou proksimalnog tubula i nishodnog kraka Henleove petlje. U ovu grupu diuretika spada manitol. Osmotski diuretici povećavaju osmolarnost tubulske tečnosti i povlače vodu u tubule koja se zatim pojačano izlučuje urinom;
- diuretici petlje svoje dejstvo ostvaruju na ushodnom kraku Henleove petlje. U ovu grupu lekova spadaju furosemid i lasiks koji smanjuju reapsorpciju NaCl i K+, pa samim tim i vode, čime se povećava njihovo izlučivanje. Ovi diuretici ne štede kalijum, tako da mogu da dovedu do hipokalijemije;
- tiazidni diuretici svoje dejstvo ostvaruju na nivou distalnih tubula. U ovu grupu lekova spada hlortiazid koji blokira reapsorpciju NaCl;
- diuretici koji štede kalijum svoje dejstvo ostvaruju na nivou sabirnih tubula. Pripadnik ove grupe lekova je spironolakton koji je antagonist aldosterona. Još jedan od lekova iz ove grupe je amilorid koji inhibiše Na+ kanale, čime se sprečava kretanje Na+ iz lumena u tubulske ćelije, a kompenzatorni i K+ u lumen tubula, čime se sprečava eliminacija K+ definitivnim urinom;
- inhibitori karbon anhidraze (enzim koji katališe rekaciju stvaranja i disocijacije H2CO3) svoje dejstvo ostvaruju na nivou proksimalng tubula. Jedan od lekova iz ove grupe je acetazolamid koji sprečava stvaranje H+ koji se transportuje u lumen tubula u zamenu za Na+čime se smanjuje reapsorpcija jona natrijuma, pa samim tim i vode, a ona se u većoj količini izlučuje urinom.

9.5. REGULACIJA KRVNOG PRITISKA PUTEM BUBREGA

Bubrezi imaju ključnu ulogu u dugoročnoj regulaciji krvnog pritiska, a centralni mehanizam kojim to postižu je renin–angiotenzin–aldosteron sistem (RAAS). Ovaj složeni hormonski sistem aktivira se u situacijama kada dođe do pada arterijskog krvnog pritiska (hipotenzije), smanjenja volumena cirkulišuće krvi (hipovolemije) ili smanjene koncentracije natrijuma u filtratu koji dospeva do distalnog tubula.

Mehanizam aktivacije RAAS-a

1. Oslobađanje renina

Hipotenzija stimuliše specijalizovane jukstaglomerularne ćelije u zidu aferentnih arteriola glomerula da iz svojih granula oslobode renin – enzim čija je jedina poznata fiziološka funkcija pokretanje RAAS-a.

Oslobađanje renina može biti izazvano:

- smanjenjem krvnog pritiska detektovanim baroreceptorima u aferentnoj arterioli,
- smanjenjem koncentracije Na^+ i Cl^- u filtratu, detektovanim ćelijama *maculae densae*, i
- stimulacijom simpatičkog nervnog sistema (β_1-adrenergički receptori).

2. Pretvaranje angiotenzinogena u angiotenzin I

Renin putem krvotoka dospeva do jetre, gde deluje na angiotenzinogen – protein koji jetra stalno sintetiše i oslobađa u cirkulaciju. Delovanjem renina angiotenzinogen se pretvara u angiotenzin I, koji je fiziološki slabo aktivan.

3. Formiranje angiotenzina II

Angiotenzin I cirkuliše do pluća (i delimično do endotela drugih krvnih sudova), gde se pod dejstvom angiotenzin–konvertujućeg enzima (ACE) pretvara u angiotenzin II, potentni vazokonstriktor.

Efekti angiotenzina II

Angiotenzin II ima višestruka dejstva, a najvažnija su:

- Vazokonstrikcija – sužava prekapilarne arteriolne segmente u bubrezima i drugim organima, čime povećava periferni vaskularni otpor i podiže krvni pritisak.
- Smanjenje GFR-a – suženjem eferentnih arteriola povećava hidrostatski pritisak u glomerulima, ali smanjuje protok krvi kroz bubreg, čime organizam „štedi" Na^+ i vodu.

- Stimulacija lučenja aldosterona iz kore nadbubrežnih žlezda – aldosteron pojačava reapsorpciju Na^+ u sabirnim kanalićima, što sekundarno povećava reapsorpciju vode, a istovremeno podstiče sekreciju K^+ u lumen tubula.
- Povećanje volumena plazme – zadržavanje Na^+ i vode u organizmu dovodi do povećanja intravaskularnog volumena i normalizacije krvnog pritiska.

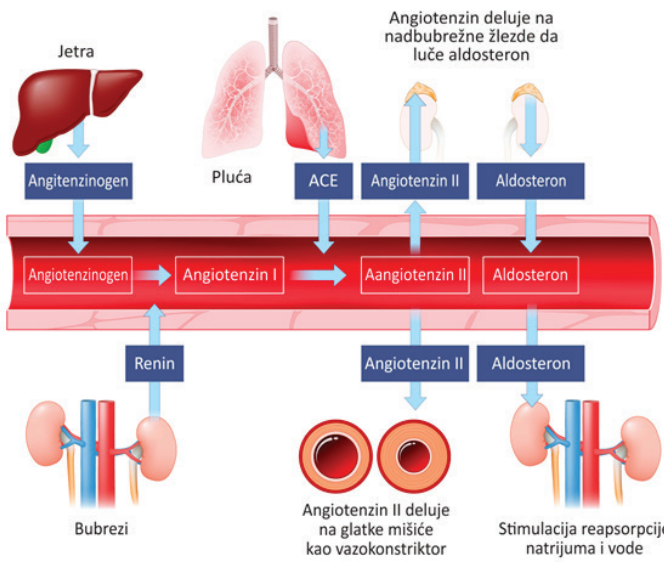
Na nivou ćelija sabirnih kanala, efekat aldosterona se ostvaruje aktivacijom Na^+/K^+ pumpe u bazolateralnoj membrani: Na^+ iz tubularnog filtrata prelazi u krv, dok K^+ iz krvi ulazi u ćelije i dalje u lumen tubula.

RAAS je od ključnog značaja u regulaciji pritiska, ali njegova hronična ili preterana aktivacija učestvuje u razvoju hipertenzije i oštećenja organa.

Zbog toga postoji grupa antihipertenzivnih lekova koja deluje na ovaj sistem:

- ACE inhibitori – blokiraju konverziju angiotenzina I u angiotenzin II, čime se smanjuje vazokonstrikcija i lučenje aldosterona. Rezultat je smanjen periferni otpor i povećano izlučivanje Na^+ i vode.
- Blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) – sprečavaju dejstvo angiotenzina II vezivanjem za njegove receptore.
- Direktni inhibitori renina – blokiraju početnu fazu stvaranja angiotenzina I.

Upotrebom ACE inhibitora dolazi do stvaranja većih količina razređenog urina, jer se Na^+ i voda ne reapsorbuju u meri u kojoj bi to činili pod dejstvom aldosterona, što doprinosi sniženju krvnog pritiska.



Slika 9.6. Renin-angiotenzin-aldosteron sistem

9.6. STVARANJE HORMONA I ENZIMA

Pored svoje primarne funkcije u filtraciji krvi i regulaciji sastava telesnih tečnosti, bubrezi imaju i značajnu endokrinu ulogu. Oni sintetišu i oslobađaju više hormona i enzima koji učestvuju u regulaciji hematopoeze, metabolizma minerala i krvnog pritiska.

1. Eritropoetin (EPO)

Eritropoetin je glikoproteinski hormon koji se u najvećoj meri sintetiše u peritubulskim fibroblastima kortikalnog i spoljašnjeg medularnog dela bubrega. Njegova osnovna funkcija je stimulacija eritropoeze – procesa stvaranja eritrocita u koštanoj srži.

- Mehanizam stimulacije: lučenje EPO se pojačava kada specijalizovane ćelije bubrega registruju hipoksiju (smanjenu koncentraciju kiseonika u krvi).
- Klinički značaj: nedostatak eritropoetina je jedan od glavnih uzroka anemije kod hronične bubrežne insuficijencije, a rekombinantni EPO se koristi u terapiji ovih stanja.

2. Aktivacija vitamina D

Bubrezi imaju ključnu ulogu u metabolizmu kalcijuma i fosfata putem aktivacije vitamina D.

- U bubrezima, pod dejstvom enzima 1α-hidroksilaze, neaktivni oblik (25-hidroksivitamin D_3) se pretvara u aktivni oblik – kalcitriol (1,25-dihidroksivitamin D_3).
- Uloga kalcitriola: povećava apsorpciju kalcijuma i fosfata iz creva, stimuliše mineralizaciju kostiju i učestvuje u regulaciji koncentracije kalcijuma u krvi.
- Klinički značaj: bubrežna insuficijencija dovodi do smanjene sinteze kalcitriola, što može izazvati renalnu osteodistrofiju.

3. Renin

Renin je proteolitički enzim i hormon koji se sintetiše i oslobađa iz jukstaglomerularnih ćelija bubrega u situacijama hipotenzije, hipovolemije ili smanjenog dotoka natrijuma do *macula densa* ćelija.

- Uloga: pokreće renin–angiotenzin–aldosteron sistem (RAAS), koji kroz niz reakcija dovodi do stvaranja potentnog vazokonstriktora angiotenzina II i oslobađanja aldosterona.
- Efekat: povećanje krvnog pritiska i zadržavanje natrijuma i vode u organizmu.
- Klinički značaj: poremećaji RAAS sistema mogu dovesti do sekundarne hipertenzije ili, u suprotnom, do hipotenzije i šoka.

9.7. GLOMERULSKO–TUBULSKA RAVNOTEŽA I KLIRENS PLAZME

Rad bubrega zasniva se na tesnoj funkcionalnoj povezanosti glomerula i bubrežnih tubula. Ova saradnja je sinergijska – promena u veličini glomerulske filtracije direktno utiče na prilagođavanje tubularne reapsorpcije.

- **Povećanje glomerulske filtracije** → povećava se i brzina reapsorpcije u tubulima.
- **Smanjenje glomerulske filtracije** → smanjuje se reapsorpcija.

Ovaj mehanizam obezbeđuje stabilnu diurezu i sprečava nagle gubitke tečnosti u situacijama kada je filtracija povećana, kao i potpun prestanak stvaranja urina kada je filtracija smanjena.

Fiziološki značaj

- **Uravnotežena diureza**: bubreg stalno proizvodi određenu količinu urina kako bi se iz organizma uklonili krajnji produkti metabolizma, čak i kada je filtracija niska.
- **Očuvanje hranljivih materija**: istovremeno, bubrezi nastoje da zadrže korisne materije (glukoza, aminokiseline, elektroliti), sprečavajući njihov gubitak mokraćom.
- **Detoksikaciona uloga**: eliminacija štetnih metabolita je kontinuirana i prilagođena stepenu filtracije i reapsorpcije.

Kod bubrežnih bolesti, glomerulsko–tubulska ravnoteža je narušena, što dovodi do gubitka korisnih materija ili nedovoljnog izlučivanja toksina.

Klirens plazme

Klirens plazme predstavlja zapreminu krvne plazme koja se u potpunosti očisti od određene materije u jedinici vremena. Predstavlja kvantitativnu meru funkcionalne sposobnosti bubrega da ukloni određenu supstancu iz cirkulacije.

Formula za izračunavanje klirensa je:

$$\mathbf{Cr = P \times U/V}$$

Gde je:

- **U** – koncentracija supstance u urinu (mmol/l ili mg/dl)
- **V** – zapremina izlučenog urina u jedinici vremena (ml/min)
- **P** – koncentracija supstance u plazmi (mmol/l ili mg/dl)

Klirens kao pokazatelj funkcije bubrega

- Materije koje se ne reapsorbuju i ne sekretuju (npr. inulin, manitol) – njihov klirens je jednak veličini glomerulske filtracije (GFR).
- Materije koje se delimično reapsorbuju – klirens je manji od GFR-a.
- Materije koje se sekretuju – klirens je veći od GFR-a.

Klirens kreatinina

U kliničkoj praksi se najčešće meri klirens kreatinina jer je ovo jednostavan, neinvazivan i dovoljno precizan pokazatelj GFR-a.

- Kreatinin je krajnji produkt razgradnje fosfokreatina u mišićima.
- Stvara se stalnom brzinom proporcionalno mišićnoj masi i u fiziološkim uslovima se gotovo u potpunosti eliminiše putem bubrega, filtracijom.
- Povećana koncentracija kreatinina u plazmi → ukazuje na smanjeni klirens i potencijalno oštećenje bubrežne funkcije.

Klinički značaj:

- Klirens kreatinina se koristi za praćenje toka bubrežne bolesti, prilagođavanje doze lekova koji se izlučuju bubrezima, kao i za procenu potrebe za hemodijalizom.

9.8. REGULACIJA OSMOLARNOSTI EKSTRACELULARNE TEČNOSTI OD STRANE BUBREGA

Jedna od ključnih homeostatskih funkcija bubrega jeste održavanje stalne osmolarnosti krvne plazme. Ovo se postiže regulacijom količine vode koja se izlučuje urinom. Na taj način bubrezi, u saradnji sa neuroendokrinim sistemom, mogu da formiraju razređen ili koncentrovan urin, u zavisnosti od trenutnog osmotskog statusa organizma.

Mehanizam regulacije

Centralnu ulogu u ovom procesu imaju osmoreceptori hipotalamusa, koji detektuju promene u koloidno–osmotskom pritisku (osmolarnosti) krvne plazme. Oni putem nervnih signala regulišu lučenje antidiuretskog hormona (ADH, vazopresina) iz zadnjeg režnja hipofize (neurohipofize).

1. **Hipervolemija sa hipoosmolarnošću** (npr. nakon unosa velike količine vode u kratkom vremenskom periodu)

- Dešavanja u organizmu: volumen krvne plazme raste, a koncentracija rastvorenih supstanci opada → smanjuje se osmolarnost plazme.
- Reakcija osmoreceptora: hipotalamus registruje hipoosmolarnost i inhibira lučenje ADH.
- Dejstvo na bubreg: smanjena koncentracija ADH čini distalni tubul i sabirne kanaliće nepropustljivim za vodu → reapsorpcija vode opada.
- Ishod: stvara se veća količina razređenog urina (nizak osmotski pritisak urina), što smanjuje volumen plazme i vraća osmolarnost na fiziološke vrednosti.

2. **Hipovolemija sa hiperosmolarnošću** (npr. usled dehidracije – znojenje, dijareja, povraćanje, nedovoljan unos tečnosti)
   - Dešavanja u organizmu: volumen krvne plazme opada, a koncentracija rastvorenih supstanci raste → povećava se osmolarnost plazme.
   - Reakcija osmoreceptora: hipotalamus registruje hiperosmolarnost i stimuliše oslobađanje ADH iz neurohipofize.
   - Dejstvo na bubreg: ADH povećava propustljivost distalnih tubula i sabirnih kanalića za vodu aktivacijom akvaporina tipa 2 u membranama tubularnih ćelija.
   - Ishod: pojačana reapsorpcija vode smanjuje osmotski pritisak plazme, volumen plazme se povećava, a mokraća postaje mala po zapremini, ali visoke osmolarnosti (koncentrovani urin).

Klinička napomena

- Nedostatak ADH (npr. kod centralnog dijabetesa insipidusa) dovodi do nemogućnosti zadržavanja vode → izlučuje se velika količina razređenog urina (poliurija) uz osećaj pojačane žeđi (polidipsija).
- Prekomerno lučenje ADH (sindrom neadekvatne sekrecije ADH, SIADH) dovodi do zadržavanja vode, hipoosmolarne hiponatremije i smanjenog stvaranja urina.

9.9. REGULACIJA ACIDO–BAZNE RAVNOTEŽE OD STRANE BUBREGA

Održavanje stabilne pH vrednosti krvi ključno je za pravilno funkcionisanje enzima i svih biohemijskih reakcija u organizmu. I minimalne promene koncentracije vodonikovih jona (H^+) mogu značajno narušiti metaboličke procese, a ekstremne promene ugrožavaju život.

- **Metabolička acidoza: pH** < 7,0 → teški poremećaji metabolizma, rizik od kome i smrtnog ishoda.
- **Metabolička alkaloza**: pH > 8,0 → poremećaj nervne i mišićne funkcije, aritmije.

Zbog toga organizam aktivira kompenzatorne mehanizme čim dođe do odstupanja od fizioloških vrednosti pH (7,35–7,45).

Linije odbrane u regulaciji pH

1. **Puferski sistemi** – deluju najbrže (u deliću sekunde), ali im je kapacitet ograničen.
   - Bikarbonatni i fosfatni puferi u plazmi
   - Hemoglobin u eritrocitima
   - Mioglobin u mišićima
2. **Respiratorni sistem** – reaguje u roku od nekoliko minuta regulacijom ventilacije (eliminacija CO_2 smanjuje koncentraciju H^+).
3. **Bubrezi** – najsporije se aktiviraju (potrebno je nekoliko sati do dana), ali su najefikasniji jer direktno uklanjaju višak H^+ jona iz organizma i stvaraju nove bikarbonatne jone (HCO_3^-). Samo bubrezi mogu dugoročno korigovati metaboličku acidozu ili alkalozu.

Mehanizam delovanja bubrega

Bubrezi održavaju acido-baznu ravnotežu kroz tri osnovna procesa:

1. sekrecija H^+ jona u lumen tubula,
2. reapsorpcija filtriranih HCO_3^- jona, i
3. stvaranje novih bikarbonatnih jona.

Za svaki sekretovani H^+ jon u lumen tubula, jedan HCO_3^- jon se reapsorbuje u krvotok.

1. Sekrecija H^+ jona

- Proksimalni tubuli: 80–90% ukupne sekrecije H^+
  - Glavni mehanizam: Na^+/H^+ kontratransport (sekundarni aktivni transport).
  - Energija potiče od rada $Na^+–K^+$ ATP-aze na bazolateralnoj membrani, koja stvara natrijumski gradijent.
  - Na^+ ulazi u ćeliju iz lumena tubula, dok se H^+ iz ćelije izbacuje u lumen.
- Distalni tubuli i sabirni kanalići:
  - H^+ se izbacuje primarnim aktivnim transportom pomoću H^+–ATP-aze.

2. Poreklo H^+ i HCO_3^- u tubulskim ćelijama

- U ćelijama tubula CO_2 i H_2O, pod dejstvom karboanhidraze, formiraju ugljenu kiselinu (H_2CO_3).
- H_2CO_3 disosuje na H^+ i HCO_3^-.
  - H^+ se sekretuje u lumen tubula.
  - HCO_3^- prelazi u peritubulski prostor i krvotok.

3. Sudbina filtriranog bikarbonata

- Filtrirani HCO_3^- iz glomerula u lumenu tubula ne može direktno da se reapsorbuje.
- On reaguje sa sekretovanim $H^+ \rightarrow$ nastaje H_2CO_3, koja se razlaže na CO_2 i H_2O.
- CO_2 difuzijom ulazi u ćeliju, gde učestvuje u stvaranju novog HCO_3^-.
- Ovaj mehanizam je posredni put reapsorpcije bikarbonata.

4. Eliminacija viška H^+ pomoću pufera

Kada su svi bikarbonatni joni reapsorbovani, višak H^+ se ne može izlučiti slobodno zbog toksičnosti.

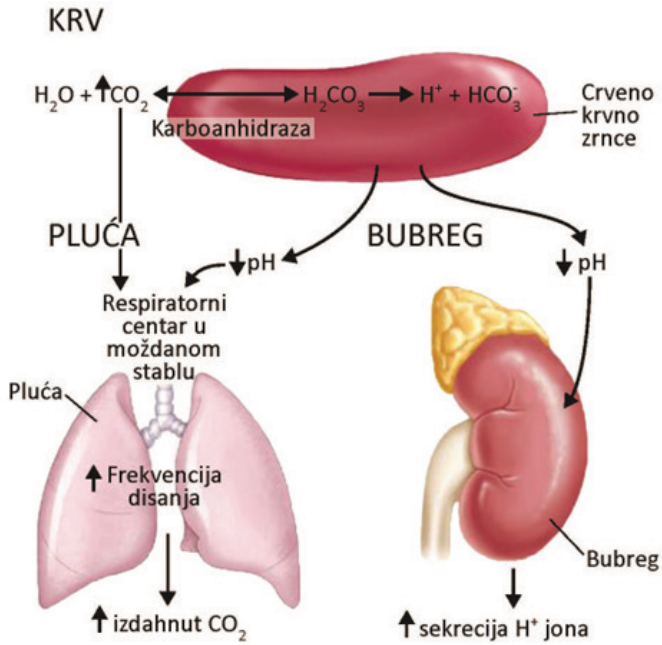
Zato se H^+ vezuje za puferne sisteme u lumenu tubula:

- Fosfatni pufer: $HPO_4^{2-} + H^+ \rightarrow H_2PO_4^-$
- Amonijačni pufer: $NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$ (amonijum jon se izlučuje urinom)

Ovi mehanizmi omogućavaju izlučivanje velike količine H^+ bez ekstremnog zakiseljavanja urina.

Kliničke implikacije:

- Metabolička acidoza (npr. kod dijabetičke ketoacidoze, bubrežne insuficijencije) → povećana sekrecija H^+, pojačano stvaranje NH_4^+, povećana reapsorpcija HCO_3^-.
- Metabolička alkaloza (npr. gubitak H^+ povraćanjem ili diureticima) → smanjena sekrecija H^+ i smanjena reapsorpcija HCO_3^-.



Slika 9.7. Regulacija pH ravnoteže

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- Bubrezi su ključni organi homeostaze: filtriraju krv, regulišu zapreminu i sastav telesnih tečnosti, osmolarnost, pH i krvni pritisak.
- Nefron je osnovna funkcionalna jedinica; u jednom bubregu ima oko 1–1,2 miliona nefrona.
- Tri osnovna procesa: glomerulska filtracija, tubulska reapsorpcija i sekrecija određuju sastav definitivnog urina.
- Glomerulska filtracija zavisi od filtracione barijere, pritisaka i koeficijenta filtracije; GFR je oko 125 ml/min.
- Tubulska reapsorpcija vraća ~ 99% filtrata u cirkulaciju, dok sekrecija uklanja višak jona, metabolita i lekova.
- Hormonska regulacija (ADH, aldosteron, ANP) i simpatički nervni sistem dinamički prilagođavaju reapsorpciju i sekreciju.
- RAAS je ključan za dugoročnu kontrolu krvnog pritiska i volumena krvi.
- Endokrina uloga bubrega: sinteza eritropoetina, aktivacija vitamina D (kalcitriol) i oslobađanje renina.
- Glomerulsko-tubulska ravnoteža omogućava stabilnu diurezu i očuvanje hranljivih materija.
- Klirens plazme meri sposobnost bubrega da eliminišu određenu supstancu; klirens kreatinina je praktičan pokazatelj GFR-a.
- Regulacija osmotskog balansa omogućava stvaranje razređenog ili koncentrovanog urina u zavisnosti od potrebe.
- Regulacija acido-bazne ravnoteže uključuje sekreciju H^+, reapsorpciju i stvaranje HCO_3^-, uz pomoć fosfatnog i amonijačnog pufera.
- Diuretici ciljano deluju na različite segmente tubula i koriste se u terapiji hipertenzije i zadržavanja tečnosti.

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

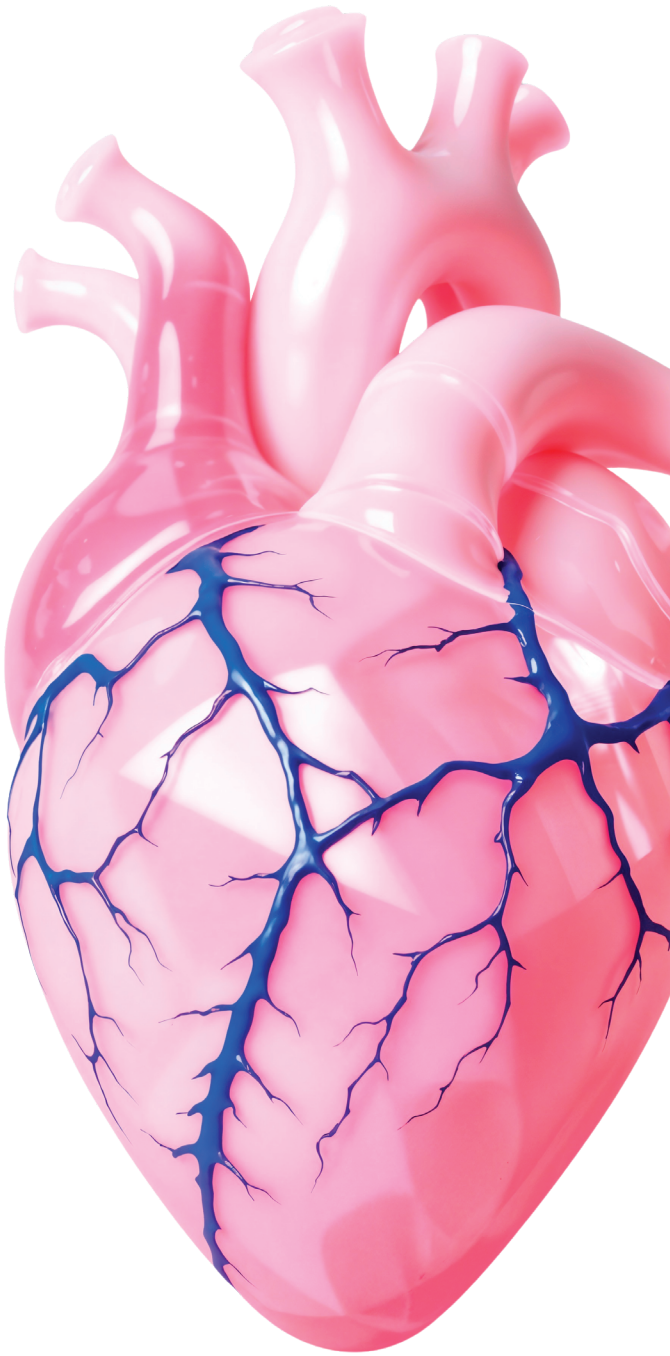
Costanzo LS. Physiology. 7th ed. Elsevier; 2022.

Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 4th ed. Elsevier; 2022.

Palmer LG, Schnermann J. Integrated control of Na transport along the nephron. Physiol Rev. 2022;102(1):1–80.

10. Poglavlje





ENDOKRINI SISTEM

10. ENDOKRINI SISTEM

Endokrini sistem obuhvata sva tkiva i žlezde koje luče hormone – hemijske posrednike koji se putem krvi prenose do udaljenih ćelija ili organa i regulišu njihove funkcije. Neki hormoni imaju široko dejstvo, utičući na većinu tkiva u organizmu (uključujući i mozak), dok su drugi usmereni na specifične ciljne ćelije ili organe.

Hormoni učestvuju u gotovo svim fiziološkim procesima – od rasta, razvoja i reprodukcije, do regulacije metabolizma, homeostaze i odgovora na stres. Njihova uloga posebno dolazi do izražaja tokom fizičke aktivnosti, kada učestvuju u kontroli energetskog metabolizma, kao i u održavanju ravnoteže tečnosti i elektrolita.

Klasifikacija hormona prema hemijskoj strukturi

Hormoni se prema hemijskoj strukturi dele na:

1. **Steroidne hormone** – liposolubilni, derivati holesterola, deluju putem intracelularnih receptora u citoplazmi ili jedru. Primeri: kortizol, aldosteron, testosteron, estrogen, progesteron.
2. **Peptidne i proteinske hormone** – hidrosolubilni, nastaju u endoplazmatskom retikulumu, deluju vezivanjem za membranske receptore i aktivacijom sekundarnih glasnika. Primeri: insulin, glukagon, hormon rasta, prolaktin.
3. **Aminske hormone** – derivati aminokiselina (tirozin ili triptofan). Mogu biti hidro- ili liposolubilni, zavisno od strukture. Primeri: tiroksin (T4), trijodtironin (T3), adrenalin, noradrenalin, melatonin.
4. **Eikosanoidi** – lokalni hormoni nastali od polinezasićenih masnih kiselina (npr. prostaglandini, tromboksani, leukotrieni).

Sekrecija hormona i regulacija

Hormoni se ne luče stalno, već najčešće pulsno – u kratkim, nepravilnim intervalima. Njihove koncentracije u krvi mogu oscilovati na satnom, dnevnom (npr. kortizol) ili mesečnom nivou (npr. polni hormoni tokom menstrualnog ciklusa).

Osnovni mehanizam regulacije je negativna povratna sprega – porast efekta hormona dovodi do smanjenja njegovog lučenja i obrnuto. Na primer, kada koncentracija glukoze u krvi poraste, pankreas luči insulin koji omogućava ulazak glukoze u ćelije i snižava glikemiju. Kada se glukoza vrati u normalu, lučenje insulina se smanjuje.

Endokrini sistem u održavanju hormonske ravnoteže tesno sarađuje sa centralnim nervnim sistemom.

Mehanizam delovanja hormona

Iako hormoni putem krvi dospevaju do svih tkiva, oni deluju samo na ciljna tkiva koja poseduju specifične receptore:

- **Steroidni hormoni** (rastvorljivi u lipidima) prolaze kroz ćelijsku membranu i vezuju se za receptore u citoplazmi ili jedru, direktno utičući na ekspresiju gena.
- **Nesteroidni hormoni** vezuju se za receptore na površini ćelije i aktiviraju intracelularne signalne puteve putem sekundarnih glasnika (npr. cAMP, IP_3).

Ova selektivnost omogućava preciznu kontrolu različitih funkcija u organizmu.

Prostaglandini – lokalni hormoni

Pored hormona koje luče endokrine žlezde i koji putem krvi deluju na udaljena ciljana tkiva, u organizmu postoji i grupa signalnih molekula koji deluju lokalno – prostaglandini.

Nastaju iz arhidonske kiseline koja se oslobađa iz membranskih fosfolipida dejstvom enzima fosfolipaze A_2. Prostaglandini se ne skladište u ćelijama, već se sintetišu po potrebi i brzo razgrađuju. Imaju autokrino (deluju na istu ćeliju koja ih je stvorila) i parakrino dejstvo (deluju na susedne ćelije) tako što:

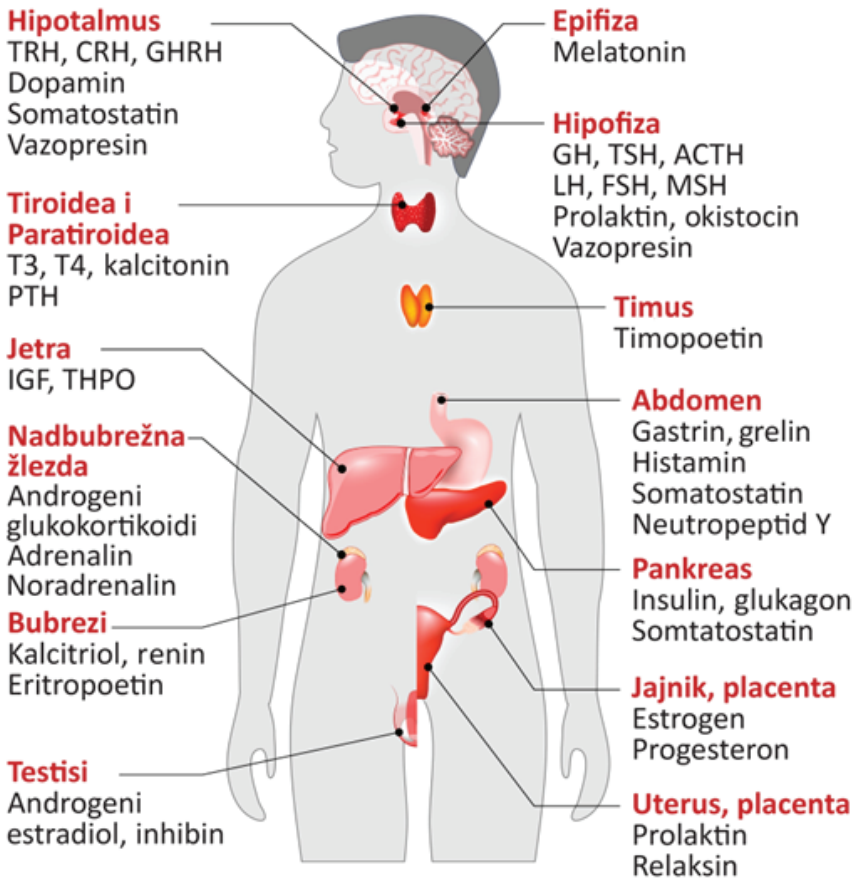
- šire ili sužavaju krvne sudove (vazodilatacija ili vazokonstrikcija),
- učestvuju u procesima inflamacije,
- pojačavaju percepciju bola (senzibilizacija nociceptora),
- utiču na kontrakciju glatke muskulature (npr. uterusa), i
- učestvuju u regulaciji telesne temperature u hipotalamusu.

Klinički značaj:

Inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX), koji je ključan u sintezi prostaglandina, predstavlja mehanizam dejstva nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAID), poput aspirina i ibuprofena.

10.1. GLAVNE ENDOKRINE ŽLEZDE I NJIHOVI HORMONI

Endokrini sistem je složen i međusobno povezan skup žlezda koje luče hormone, koji regulišu gotovo sve fiziološke funkcije. Pored toga, endokrini sistem ima važnu ulogu u regulaciji apetita i kontroli unosa hrane.



Slika 10.1. Endokrine žlezde i tkiva

Tabela 10.1. Glavna funkcija hormona, tkivo u kome deluje i faktori kontrole

Endokrina žlezda	Hormon	Ciljno tkivo/ organ	Faktor kontrole	Glavna funkcija
Hipofiza – prednji režanj (adenohipofiza)	**Hormon rasta (GH)**	Sve ćelije	Hipotalamus (GH-RH, somatostatin)	Rast i razvoj tkiva, sinteza proteina, mobilizacija masti, smanjena potrošnja ugljenih hidrata
	Tireostimulišući hormon – Tirotropin (TSH)	Štitasta žlezda	Hipotalamus (TRH)	Stimuliše lučenje T3 i T4
	Adrenokortikotropin (ACTH)	Korteks nadbubrežne žlezde	Hipotalamus (CRH)	Stimuliše lučenje kortizola i drugih hormona kore nadbubrežne žlezde
	Prolaktin	Dojke	Prolaktin-RH, Prolaktin-IH	Stimuliše laktaciju
	Folikulostimulišući hormon (FSH)	Jajnici, testisi	Hipotalamus (FSH-RH)	Razvoj folikula i sekrecija estrogena; stimulacija spermatogeneze
	Luteinizirajući hormon (LH)	Jajnici, testisi	Hipotalamus (LH-RH)	Ovulacija, sekrecija progesterona; lučenje testosterona
Hipotalamus - hipofiza – zadnji režanj (neurohipofiza)	**Antidiuretski hormon (ADH, vazopresin)**	Bubrezi	Neuroni hipotalamusa	Smanjuje izlučivanje vode, povećava krvni pritisak (vazokonstrikcija)
	Oksitocin	Materica, dojke	Neuroni hipotalamusa	Kontrakcija materice, izlučivanje mleka
Štitasta žlezda	**Tiroksin (T4) i trijodtironin (T3)**	Sve ćelije	TSH	Regulišu metabolizam, rad unutrašnjih organa, srčanu funkciju
	Kalcitonin	Kosti	Koncentracija Ca^{2+} u plazmi	Smanjuje koncentraciju kalcijuma u krvi
Paratireoidne žlezde	**Parathormon (PTH)**	Kosti, creva, bubrezi	Koncentracija Ca^{2+} u plazmi	Povećava nivo kalcijuma u krvi delovanjem na kosti, creva i bubrege

Endokrina žlezda	Hormon	Ciljno tkivo/ organ	Faktor kontrole	Glavna funkcija
Nadbubrežna žlezda – srž (medula)	**Adrenalin (epinefrin)**	Većina ćelija	Baroreceptori, nervni centri	Povećava razgradnju glikogena i masti, povećava protok krvi u mišićima, srčanu frekvenciju i potrošnju O_2
	Noradrenalin (norepinefrin)	Većina ćelija	Baroreceptori, nervni centri	Lipoliza, vazokonstrikcija, povišenje krvnog pritiska
Nadbubrežna žlezda – kora (korteks)	**Aldosteron (mineralokortikoid)**	Bubrezi	Renin–angio-tenzin sistem, K^+ u plazmi	Zadržava natrijum, izlučuje kalijum
	Kortizol (glukokortikoid)	Većina ćelija	ACTH	Reguliše metabolizam masti, UH i proteina, antiinflamatorno dejstvo
	Androgeni i estrogeni	Reproduktivni organi	ACTH	Razvoj polnih karakteristika
Pankreas (Langerhansova ostrvca)	**Insulin**	Sve ćelije	Glukoza i aminokiseline u plazmi	Omogućava unos glukoze u ćelije, sintezu masti
	Glukagon	Jetra, masno tkivo	Glukoza i aminokiseline u plazmi	Povećava glukozu u krvi, razgrađuje masti i proteine
	Somatostatin	Pankreas, creva	Koncentracija insulina, glukagona	Inhibira lučenje insulina i glukagona
Bubrezi	**Renin**	Krvni sudovi	Na^+ u plazmi	Reguliše krvni pritisak preko RAA sistema
	Eritropoetin (EPO)	Koštana srž	Hipoksija	Stimuliše stvaranje eritrocita
Testisi	**Testosteron**	Polni organi, mišići	LH, FSH	Razvoj muških polnih karakteristika, mišićna masa
Jajnici	**Estrogen i progesteron**	Polni organi, masno tkivo	LH, FSH	Razvoj ženskih polnih karakteristika, regulacija ciklusa

10.2. HORMONI HIPOTALAMUSA

Hipotalamus je deo međumozga (*diencephalon*), smešten ispod talamusa, i predstavlja ključnu vezu između nervnog i endokrinog sistema. U njemu se nalaze neurosekretorne ćelije – specijalizovani neuroni koji luče oslobađajuće (*releasing*) i inhibitorne hormone. Ovi hormoni regulišu rad hipofize (*pituitarne žlezde*) i time upravljaju celim endokrinim sistemom.

Hormoni hipotalamusa koji deluju na prednji režanj hipofize (adenohipofizu)

- **Tireotropni oslobađajući hormon (TRH)** – stimuliše lučenje tireotropnog hormona (TSH) u adenohipofizi, koji podstiče sintezu i oslobađanje trijodtironina (T_3) i tiroksina (T_4) u štitnoj žlezdi.
- **Kortikotropni oslobađajući hormon (CRH)** – stimuliše lučenje **adrenokortikotropnog hormona (ACTH)**, koji podstiče koru nadbubrežne žlezde na stvaranje mineralokortikoida, glukokortikoida i androgena.
- **Hormon koji oslobađa hormon rasta (GHRH)** – stimuliše lučenje hormona rasta (GH), važnog za normalan rast, razvoj i sazrevanje tkiva i organa.
- **Gonadotropin-olobađajući hormon (GnRH)** – stimuliše lučenje luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulišućeg hormona (FSH), koji podstiču gonade (testise i jajnike) na produkciju polnih hormona (testosteron, estrogen, progesteron).
- **Hormon koji inhibira prolaktin (PIH)** – sprečava lučenje prolaktina iz adenohipofize. U trudnoći i posle porođaja, refleks sisanja stimuliše hipotalamus da umesto PIH oslobodi prolaktin-oslobađajući faktor, čime se omogućava produkcija mleka.

Hormoni hipotalamusa koji se skladište u zadnjem režnju hipofize (neurohipofizi)

U hipotalamusu se sintetišu i antidiuretski hormon (ADH, vazopresin) i oksitocin. Oni se aksonima neurosekretornih ćelija transportuju do neurohipofize, gde se skladište u sekretornim vezikulama i po potrebi oslobađaju u krv.

- **Antidiuretski hormon (ADH, vazopresin)**

  Efekti ADHA su: smanjuje izlučivanje vode povećavanjem reapsorpcije u bubrezima; izaziva vazokonstrikciju arteriola (povećanje krvnog pritiska). Stimulius za lučenje A su: povećana osmolarnost krvne plazme (aktivacija osmoreceptora), smanjen volumen krvi (hipovolemija), pad krvnog pritiska (slabija aktivacija baroreceptora).

- **Oksitocin**

  Efekti oksitocina su na kontrakcije glatkih mišića materice tokom porođaja i izbacivanje mleka iz mlečnih žlezda posle porođaja tokom sisanja.

Hipotalamusno-hipofizni portni sistem

Hipotalamus i hipofiza povezani su posebnim krvnim sudovima i nervnim putevima:

- Portni sistem – primarna i sekundarna kapilarna mreža omogućavaju prenos oslobađajućih/inhibitornih hormona iz hipotalamusa direktno u adenohipofizu.
- Nervna veza – aksoni neurosekretornih ćelija povezuju hipotalamus sa neurohipofizom, omogućavajući transport i skladištenje ADH i oksitocina.

Ovakva anatomska i funkcionalna povezanost omogućava brzu i preciznu regulaciju hormonskih funkcija celog organizma.

10.3. HORMONI PREDNJEG REŽNJA HIPOFIZE (ADENOHIPOFIZE)

Pod kontrolom oslobađajućih i inhibitornh hormona hipotalamusa, adenohipofiza luči više različitih hormona koji regulišu rad drugih endokrinih žlezda ili direktno utiču na ciljna tkiva. Najvažniji hormoni adenohipofize su:

- gonadotropni hormoni – luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulišući hormon (FSH),
- hormon rasta (GH, somatotropin),
- tireotropni hormon (TSH),
- adrenokortikotropni hormon (ACTH), i
- prolaktin (PRL)

1. Gonadotropni hormoni: LH i FSH

- **Luteinizirajući hormon (LH)**

  Kod žena stimuliše ovulaciju (prsnuće Grafovog folikula), oslobađanje zrele jajne ćelije i formiranje žutog tela (*corpus luteum*); podstiče lučenje progesterona i estrogena. Kod muškaraca stimuliše Lajdigove ćelije testisa da luče testosteron.

- Folikulostimulišući hormon (FSH)

  Kod žena podstiče rast i sazrevanje folikula u jajnicima, sintezu estrogena (naročito u prvoj polovini menstrualnog ciklusa). Kod muškaraca stimuliše Sertolijeve ćelije i pospešuje spermatogenezu.

LH i FSH deluju sinergijski u regulaciji reproduktivnog ciklusa i funkcije gonada.

2. Hormon rasta (GH, somatotropin)

Delovanje hormina rasta:

- Pospešuje rast i razvoj gotovo svih tkiva.
- Povećava mitozu i veličinu ćelija (hiperplazija i hipertrofija).
- Stimuliše sintezu proteina i mobilizaciju masnih kiselina iz masnog tkiva (lipoliza), čime povećava koncentraciju slobodnih masnih kiselina u krvi.
- Smanjuje iskorišćavanje glukoze u većini tkiva (osim nervnog sistema), povećava glukozu u krvi i stimuliše glukoneogenezu u jetri.
- Stimuliše rast i sazrevanje kostiju.

Mehanizam preko somatomedina ili IGF-1 (***Insulin-like Growth Factor 1***). Dejstvo GH posredovano je insulinu sličnim faktorima rasta (IGF), prvenstveno IGF-1 koji se stvara u jetri. IGF-1 je ključan za rast kostiju, mišića i drugih tkiva, posebno u pubertetu kada su koncentracije GH i IGF-1 najviše.

Regulacija lučenja:

- Stimulacija: hipoglikemija, gladovanje, stres, intenzivno vežbanje, GHRH iz hipotalamusa
- Inhibicija: hiperglikemija, starenje, somatostatin iz hipotalamusa
- Lučenje je pulsno, s najvećim vrhom tokom prvih sati sna.

Klinički značaj:

- **Nedostatak GH** u detinjstvu → patuljasti rast (proporcionalan, ali značajno smanjen rast).
- **Višak GH** pre završetka puberteta → gigantizam (prekomeran rast u visinu).
- Višak GH posle puberteta → akromegalija (rast akralnih delova tela: nos, uši, vilica, šake, stopala; uvećanje unutrašnjih organa – organomegalija).

Najčešći uzrok prekomernog lučenja GH je adenom hipofize.

3. Tireotropni hormon (TSH – tireostimulišući hormon)

Stimulacija se postiže tireotropnim oslobađajućim hormonom (TRH) iz hipotalamusa, a inhibicija visokim nivoima T_3 i T_4 (negativna povratna sprega). TSH stimuliše štitnu žlezdu na sintezu i oslobađanje tiroksina (T_4) i trijodtironina (T_3), koji regulišu bazalni metabolizam, oksidativne procese i funkcije unutrašnjih organa.

Klinički značaj:

- Povišen TSH → primarni hipotiroidizam (štitasta žlezda ne luči dovoljno T_3/T_4)
- Snižen TSH → primarni hipertireoidizam (pojačano lučenje T_3/T_4) ili sekundarna insuficijencija hipofize

4. Adrenokortikotropni hormon (ACTH)

Stimulacija ACTH ide preko kortikotropnog oslobađajućeg hormona (CRH) iz hipotalamusa i stresa (fizički i psihički), a inhibicija preko povišenog nivoa kortizola (negativna povratna sprega). ACTH stimuliše koru nadbubrežne žlezde na lučenje glukokortikoida (kortizol), mineralokortikoida (aldosteron) i polnih steroida (androgeni, estrogeni). Kortizol održava nivo glukoze u krvi, učestvuje u stresnom odgovoru, ima antiinflamatorno dejstvo i reguliše metabolizam proteina, masti i ugljenih hidrata.

Klinički značaj:

- Višak ACTH → **Kiđingova bolest** (najčešće usled adenoma hipofize)
- Manjak ACTH → **Adisonova bolest** (insuficijencija nadbubrežne žlezde)

5. Prolaktin (PRL)

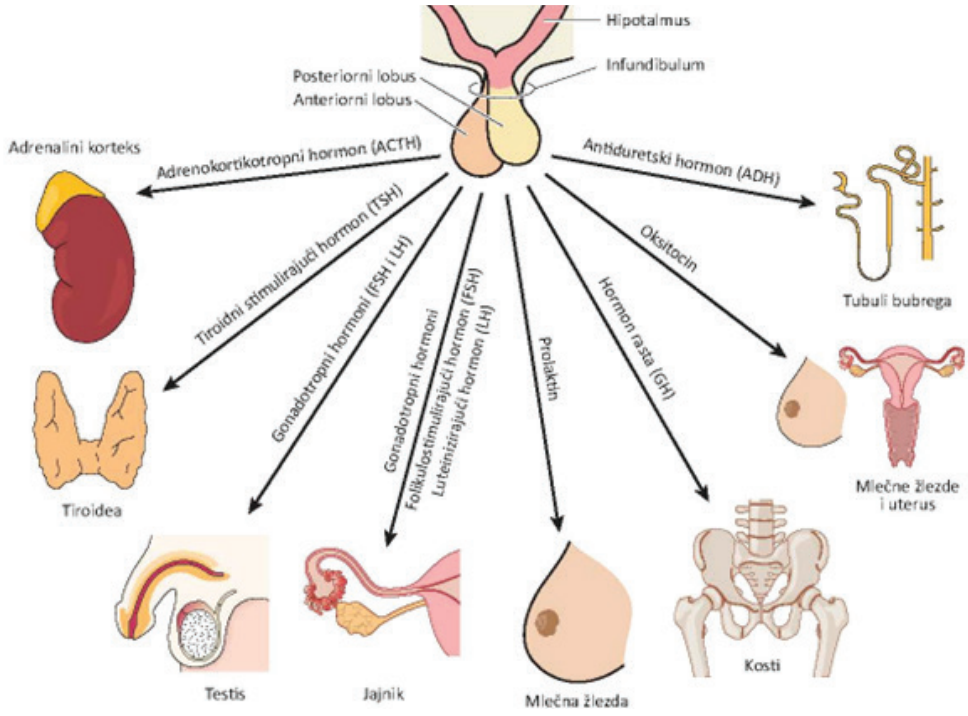
Regulacija lučenja:

- Glavni regulator je dopamin iz hipotalamusa (prolaktin-inhibitorni hormon – PIH) koji stalno inhibira lučenje PRL.
- Refleks sisanja inhibira oslobađanje dopamina i omogućava pojačano lučenje prolaktina.

Kod žena stimuliše razvoj mlečnih žlezda i produkciju mleka (laktaciju) nakon porođaja, a kod muškaraca fiziološka uloga nije u potpunosti razjašnjena, mada povišene vrednosti mogu uticati na smanjenje libida i fertiliteta.

Klinički značaj:

- Hiperprolaktinemija može izazvati amenoreju, galaktoreju i neplodnost kod žena; smanjenu potenciju i neplodnost kod muškaraca.
- Najčešći uzrok su prolaktinomi (adenomi hipofize koji luče PRL) ili lekovi koji blokiraju dopaminergički tonus.



Slika 10.2. Funkcija hipofize

10.4. HORMONI ZADNJEG REŽNJA HIPOFIZE (NEUROHIPOFIZE)

Za razliku od prednjeg režnja, neurohipofiza ne sintetiše svoje hormone, već ih skladišti i oslobađa. Hormoni se sintetišu u hipotalamusu – u supraoptičkim i paraventrikularnim jedrima – a zatim se aksonskim transportom prenose u neurohipofizu, gde se čuvaju u sekretornim vezikulama i oslobađaju po potrebi.

Glavni hormoni neurohipofize su:

- **antidiuretski hormon (ADH, vazopresin),** i
- **oksitocin**

1. Antidiuretski hormon (ADH, vazopresin)

Povećava reapsorpciju vode u bubrezima (delovanjem na sabirne kanale) i smanjuje volumen izlučene mokraće. Vazokonstrikcijom arteriola dovodi do povećanja krvnog pritiska.

Stimuliusi za lučenje su povećana osmolarnost krvne plazme (aktivacija osmoreceptora), smanjen volumen krvi (hipovolemija) i pad krvnog pritiska (aktivacija baroreceptora)

Klinički značaj:

- Manjak ADH → *diabetes insipidus* (obilna razređena mokraća, dehidracija).
- Višak ADH → sindrom neadekvatnog lučenja ADH (SIADH) (retencija vode, hiponatremija).

2. Oksitocin

Stimuliše kontrakcije glatkih mišića materice tokom porođaja (pozitivna povratna sprega). Olakšava izlučivanje mleka iz mlečnih žlezda tokom dojenja (refleks otpuštanja mleka)

Stimuliusi za lučenje su mehanička stimulacija grlića materice tokom porođaja i sisanje dojke od strane novorođenčeta.

Klinički značaj:

U medicini se oksitocin koristi za indukciju porođaja i kontrolu postporođajnog krvarenja.

Tabela 10.2. Hormoni hipofize

Hormon	Režanj	Ciljno tkivo / organ	Glavna funkcija	Regulacija
LH (luteinizirajući hormon)	**Prednji (adenohipofiza)**	Jajnici, testisi	Ovulacija, formiranje žutog tela, lučenje progesterona i estrogena; lučenje testosterona	GnRH iz hipotalamusa (+)
FSH (folikulostimulišući hormon)	**Prednji**	Jajnici, testisi	Sazrevanje folikula, sinteza estrogena; stimulacija spermatogeneze	GnRH iz hipotalamusa (+)
GH (hormon rasta)	**Prednji**	Sva tkiva	Rast i razvoj tkiva, sinteza proteina, lipoliza, smanjeno korišćenje glukoze	GHRH (+), somatostatin (–)
TSH (tireostimulišući hormon)	**Prednji**	Štitasta žlezda	Lučenje T_3 i T_4	TRH (+), visoki T_3/T_4 (–)
ACTH (adrenokortikotropni hormon)	**Prednji**	Korteks nadbubrežne žlezde	Lučenje kortizola, aldosterona i polnih steroida	CRH (+), visoki kortizol (–)

Hormon	Režanj	Ciljno tkivo / organ	Glavna funkcija	Regulacija
Prolaktin (PRL)	**Prednji**	Mlečne žlezde	Produkcija mleka (laktacija)	Dopamin/PIH (–), refleks sisanja (–inhibicija)
ADH (antidiuretski hormon, vazopresin)	**Zadnji (neurohipofiza)**	Bubrezi, krvni sudovi	Retencija vode, vazokonstrikcija	Hiperosmolarnost (+), hipovolemija (+), pad krvnog pritiska (+)
Oksitocin	**Zadnji**	Materica, mlečne žlezde	Kontrakcije materice pri porođaju, refleks otpuštanja mleka	Stimulacija grlića materice i sisanje (+)

10.5. HORMONI ŠTITASTE ŽLEZDE

Štitasta žlezda (*glandula thyroidea*) luči tri hormona:

- **tiroksin (T_4),**
- **trijodtironin (T_3),** i
- **kalcitonin.**

1. T_3 i T_4 – hormoni metabolizma

Poreklo i hemijska priroda

- Derivati aminokiseline tirozina i joda.
- Iako su poreklom aminohormoni, **liposolubilni su**, za razliku od većine drugih hormona izvedenih iz aminokiselina (npr. adrenalina), koji su hidrofilni. Zbog liposolubilnosti prolaze kroz ćelijsku membranu i vezuju se za **intracelularne receptore u jedru**, slično kao steroidni hormoni. Kompleks hormon–receptor direktno deluje na **transkripciju gena** i sintezu proteina.
- U krvi se transportuju vezani za proteine plazme; biološki aktivna je slobodna (nevezana) frakcija hormona.
- Više od 90% hormona koji luči štitasta žlezda je T_4, ali aktivniji hormon je T_3.
- T_4 se u perifernim tkivima dejodinacijom pretvara u T_3.

Regulacija lučenja

- TRH (hipotalamus) → stimuliše lučenje TSH (adenohipofiza) → stimuliše štitnu žlezdu da proizvodi T_3 i T_4.
- Povišeni nivoi T_3/T_4 inhibiraju lučenje TRH i TSH (negativna povratna sprega).

Dejstvo T_3 i T_4

- Aktiviraju receptore u jedru ćelija gotovo svih tkiva.
- Povećavaju bazalni metabolizam.
- Stimulišu transkripciju gena, sintezu enzima i proteina.
- Povećavaju broj i aktivnost mitohondrija.
- Ubrzavaju aktivni transport jona kroz ćelijske membrane.

Fiziološki efekti

- Rast i razvoj: zajedno sa hormonom rasta, neophodni su za fiziološki razvoj i sazrevanje organizma.
- Kardiovaskularni sistem: povećavaju srčanu frekvenciju, snagu kontrakcija, protok krvi i minutni volumen srca.
- Gastrointestinalni trakt: povećavaju motilitet i peristaltiku.
- Centralni nervni sistem: stimulacija budnosti, refleksa i mentalne aktivnosti.

2. Kalcitonin – hormon kalcijumskog metabolizma

Luče ga C-ćelije štitne žlezde. Smanjuje koncentraciju Ca^{2+} u krvi inhibicijom resorpcije kosti i povećanjem izlučivanja kalcijuma putem bubrega. Deluje suprotno od parathormona (PTH) koji povećava kalcijum u krvi

Klinički značaj:

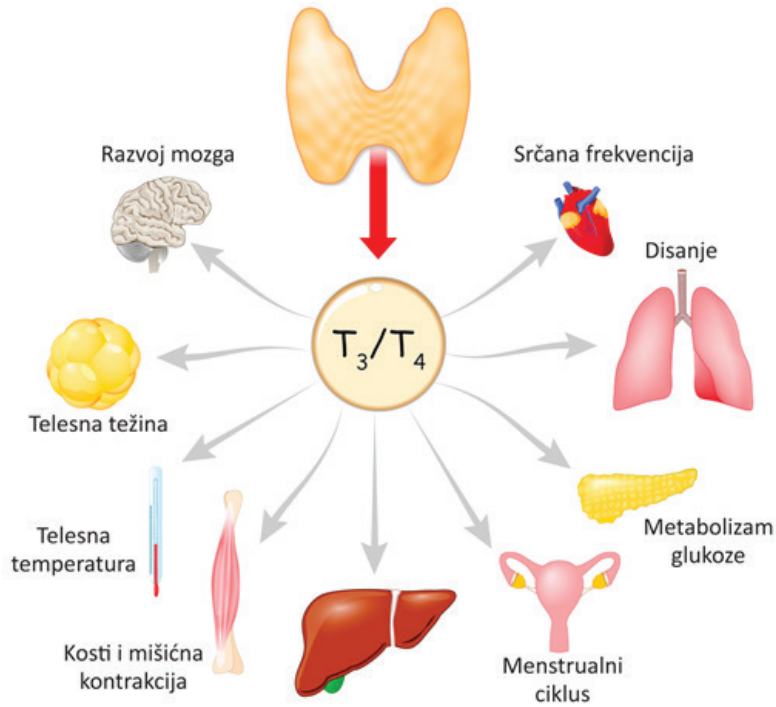
Poremećaji funkcije štitne žlezde

Hipertireoidizam – pojačano lučenje T_3/T_4

- Povećan bazalni metabolizam
- Tahikardija, aritmije, povišen krvni pritisak
- Pojačano znojenje, tremor, razdražljivost, anksioznost
- Egzoftalmus (izbočene očne jabučice)
- Gubitak telesne mase uprkos dobrom apetitu
- Prolivaste stolice (dijareja)
- Mišićna slabost

Hipotireoidizam – smanjeno lučenje T_3/T_4

- Smanjen bazalni metabolizam
- Dobijanje na telesnoj težini uprkos smanjenom apetitu
- Bradikardija
- Mentalna usporenost, depresija, bezvoljnost
- Osećaj hladnoće (poremećaj termoregulacije)
- Opstipacija
- Edemi, naročito na licu (kesasti podočnjaci)



Slika 10.3. Funkcija tiroidee

Tabela 10.3. Hormoni štitne žlezde

Hormon	Poreklo	Ciljna tkiva / organi	Glavna funkcija	Regulacija
Tiroksin (T_4)	**Folikularne ćelije štitne žlezde**	Skoro sva tkiva u organizmu	Prekursor T_3; povećava bazalni metabolizam, sintezu proteina, broj i aktivnost mitohondrija; neophodan za rast i razvoj	TRH (hipotalamus) → TSH (adenohipofiza) (+); negativna povratna sprega od T_3/T_4
Trijodtironin (T_3)	**Folikularne ćelije štitne žlezde; dejodinacija T_4 u perifernim tkivima**	Skoro sva tkiva	Aktivna forma hormona; isti efekti kao T_4, ali jače i brže delovanje	Isto kao za T_4
Kalcitonin	**Parafolikularne (C) ćelije štitne žlezde**	Kosti, bubrezi	Smanjuje koncentraciju Ca^{2+} u krvi: inhibira resorpciju kosti, povećava izlučivanje Ca^{2+} putem bubrega	Povišena koncentracija Ca^{2+} u krvi (+)

10.6. PARATHORMON (PTH)

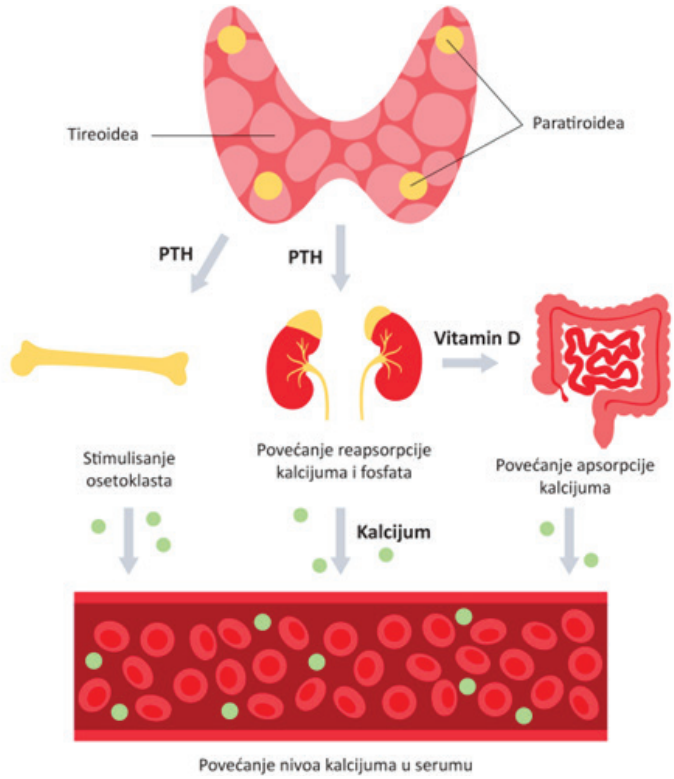
Glavna funkcija je održavanje koncentracije kalcijuma (Ca^{2+}) i fosfata (PO_4^{3-}) u krvi u uskim fiziološkim granicama.

Efekti PTH:

1. Kosti – stimulacija osteoklasta → razgradnja kosti → oslobađanje Ca^{2+} i fosfata u krv.
2. Bubrezi – povećava reapsorpciju Ca^{2+} (smanjuje njegov gubitak urinom) i smanjuje reapsorpciju fosfata (povećava izlučivanje fosfata).
3. Metabolizam vitamina D – stimuliše aktivaciju vitamina D u bubrezima (pretvaranje u kalcitriol), što povećava apsorpciju Ca^{2+} i fosfata iz creva.

Regulacija lučenja PTH:

- Glavni regulator je koncentracija Ca^{2+} u krvi:
  - nizak Ca^{2+} → stimulacija lučenja PTH,
  - visok Ca^{2+} → inhibicija lučenja PTH (negativna povratna sprega).



Slika 10.4. Funkcija parathormona

Klinički značaj:

<u>Poremećaji funkcije štitne PTH</u>

- **Hiperparatireoidizam** – višak PTH → hiperkalcemija, gubitak koštane mase, osteoporoza, povećan rizik od bubrežnih kamenaca.
- **Hipoparatireoidizam** – manjak PTH → hipokalcemija, neuromišićna preosetljivost, grčevi (*tetania*), poremećaji srčanog ritma.

Tabela 10.4. Parathormon

Hormon	Poreklo	Ciljna tkiva / organi	Glavna funkcija	Regulacija
Parathormon (PTH)	**Glavne ćelije paratireoidnih žlezda**	Kosti, bubrezi, creva (posredno preko vitamina D)	Povećava Ca^{2+} u krvi: stimulacija osteoklasta, reapsorpcija Ca^{2+} u bubrezima, aktivacija vitamina D → veća apsorpcija Ca^{2+} u crevima; smanjuje fosfat u krvi	Nizak Ca^{2+} u krvi (+), visok Ca^{2+} (–)

10.7. NADBUBREŽNE (ADRENALNE) ŽLEZDE

Nadbubrežne žlezde su parne endokrine žlezde smeštene iznad gornjeg pola bubrega. Sastoje se iz kore (*cortex*) i srži (*medulla*), koje se razlikuju po poreklu, građi, vrsti hormona koje luče i mehanizmu regulacije.

1. Kora nadbubrežne žlezde

Kora nadbubrega luči steroidne hormone – glukokortikoide, mineralokortikoide i androgene. Steroidni hormoni su liposolubilni, vezuju se za receptore u citoplazmi ciljnih ćelija i deluju na nivou jedra, menjajući ekspresiju gena.

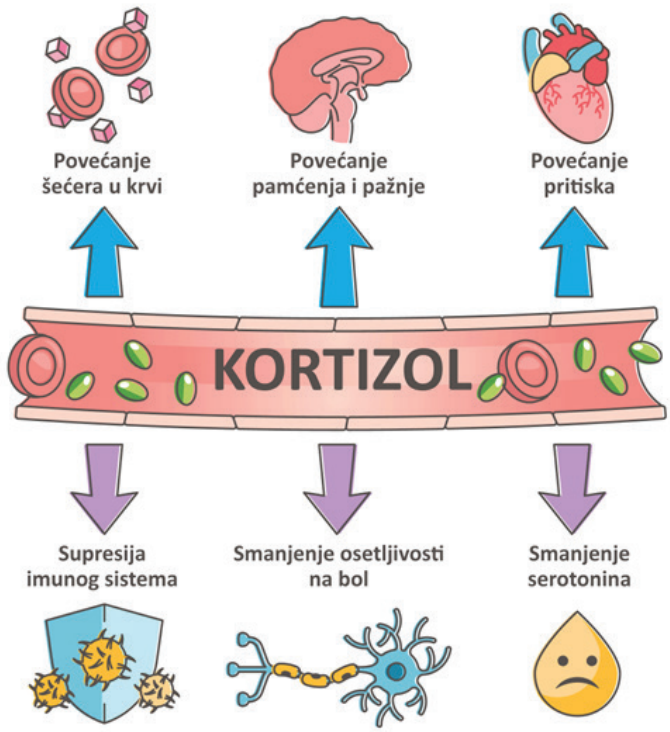
1.1. Mineralokortikoidi – aldosteron

- Poreklo: zona glomerulosa
- Dejstvo:
  - Povećava reapsorpciju Na^+ i vode
  - Povećava izlučivanje K^+ i H^+ u bubrezima
  - Aktivira Na^+-K^+ ATP-azu i povećava broj Na^+ kanala u tubulima
  - Podstiče apsorpciju Na^+ i u crevima (posebno u jejunumu)
- Regulacija: hiperkalijemija, aktivacija sistema renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS), hiponatrijemija, ACTH
- Klinički značaj: višak aldosterona (npr. Konov sindrom) → hipokalijemija, metabolička alkaloza, hipernatrijemija, hipervolemija i hipertenzija.

1.2. Glukokortikoidi – kortizol

- Poreklo: *zona fasciculata*
- Uloga: „hormon stresa"
- Metabolički efekti:
  - Povećava glukozu u krvi (glukoneogeneza, smanjeno korišćenje glukoze u perifernim tkivima)
  - Stimuliše lipolizu
  - Katabolički efekat na proteine (razgradnja u perifernim tkivima, sinteza u jetri)
- Antizapaljensko i imunosupresivno dejstvo:
  - Stabilizacija lizozomalnih membrana
  - Smanjena propustljivost kapilara
  - Inhibicija migracije leukocita i oslobađanja citokina
- Regulacija: CRH (hipotalamus) → ACTH (hipofiza) → kortizol (negativna povratna sprega)

- Cirkadijalni ritam: najviši nivoi rano ujutru, najniži posle podne
- Klinički značaj:
  - Višak kortizola (Kušingov sindrom) – *facies lunata*, „bufalo" grba, centralna gojaznost, hipertenzija, hiperglikemija, strije, osteoporoza, slabost mišića.
  - Nedostatak kortizola (Adisonova bolest) – hiponatrijemija, hiperkalijemija, metabolička acidoza, hipotenzija, rizik od hipovolemijskog šoka.



Slika 10.5. Funkcija kortziola

1.3. Androgeni (DHEA, androstenedion)

- Poreklo: *zona reticularis*
- Dejstvo: dopunjuju polne hormone; važniji kod žena (rast pubične i aksilarne maljavosti, libido).
- U tkivima se pretvaraju u testosteron i estrogene.

2. Srž nadbubrežne žlezde

- Građena od hromafinih ćelija – modifikovanih simpatičkih neurona.
- Luči kateholamine: adrenalin (~ 80%) i noradrenalin (~ 20%).
- Hormoni se vezuju za alfa i beta adrenergičke receptore na ciljnoj ćeliji.
- Dejstvo je brzo, ali duže od dejstva nervnog impulsa, jer hormoni ostaju u cirkulaciji.

Adrenergički receptori i efekti

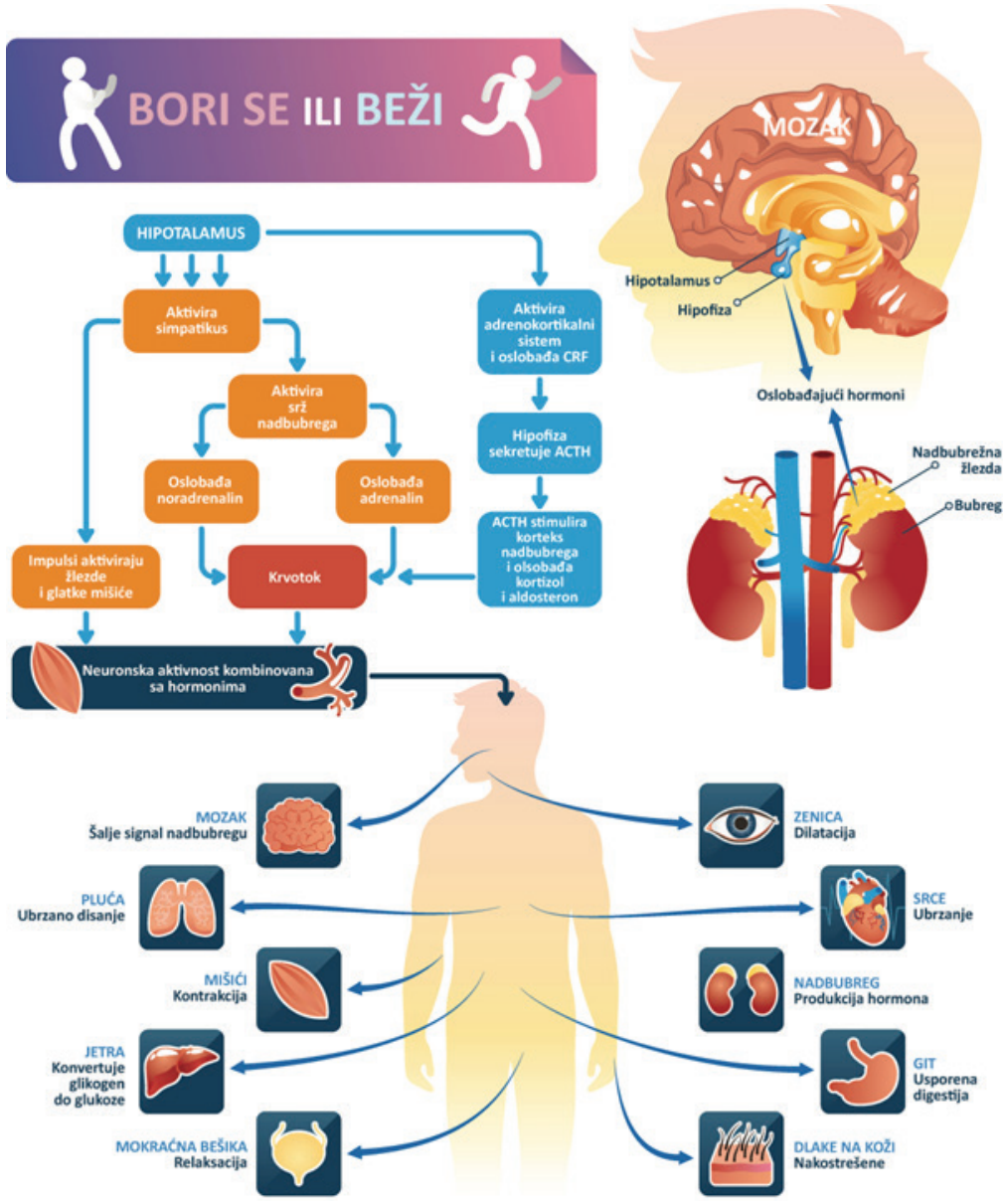
- Beta 1: srčani mišić → ↑ frekvencija, ↑ kontraktilnost, ↑ minutni volumen.
- Beta 2: glatka muskulatura bronhija, krvnih sudova skeletnih mišića, GIT i mokraćne bešike → relaksacija (bronhodilatacija, vazodilatacija, smanjenje peristaltike).
- Beta 3: adipociti → stimulacija lipolize.
- Alfa 1: glatka muskulatura krvnih sudova → vazokonstrikcija.
- Alfa 2: regulacija oslobađanja neurotransmitera (prema mestu dejstva).

Fiziološki efekti kateholamina – reakcija „bori se ili beži":

- Povećana srčana frekvencija i snaga kontrakcije.
- Povećan protok krvi u mišićima.
- Povećana razgradnja glikogena i oslobađanje glukoze.
- Povećana lipoliza i oslobađanje masnih kiselina.
- Bronhodilatacija.

Tabela 10.5. Hormoni nadbubrežnih žlezda

Hormon	Poreklo	Ciljna tkiva / organi	Glavna funkcija	Regulacija
Aldosteron	*Zona glomerulosa* (korteks)	Bubrezi, creva	Retencija Na^+ i vode, izlučivanje K^+ i H^+, ↑ krvni pritisak	RAAS, ↑ K^+ (+), ACTH
Kortizol	*Zona fasciculata* (korteks)	Skoro sva tkiva	↑ glukoze u krvi, lipoliza, katabolizam proteina, antiinflamatorno dejstvo, adaptacija na stres	ACTH (+), CRH (+), negativna povratna sprega
Androgeni	*Zona reticularis* (korteks)	Koža, mišići, kosti	Dopuna polnim hormonima, rast dlaka, libido	ACTH
Adrenalin	Srž	Srce, pluća, mišići, jetra	Reakcija „bori se ili beži", bronhodilatacija, ↑ srčane funkcije, ↑ glukoze u krvi	Simpatička stimulacija
Noradrenalin	Srž	Krvni sudovi, srce	Vazokonstrikcija, ↑ krvnog pritiska	Simpatička stimulacija



Slika 10.6. Delovanje kateholamina po principu „bori ili se beži"

10.8. ENDOKRINI PANKREAS

Endokrini deo pankreasa čine Langerhansova ostrvca, raspoređena među egzokrinim tkivom žlezde. U njima se nalaze četiri glavne vrste ćelija:

- **alfa (α) ćelije** – luče **glukagon**,
- **veta (β) ćelije** – luče **insulin**,
- **delta (δ) ćelij**e – luče **somatostatin** (inhibira lučenje insulina i glukagona), i
- **PP ćelije** – luče **pankreasni polipeptid.**

Najvažniji hormoni pankreasa, insulin i glukagon, imaju antagonističko dejstvo i održavaju ravnotežu koncentracije glukoze u krvi.

1. Insulin

- Poluživot: ~ 6 minuta (razgradnja u jetri i delimično u bubrezima enzimom insulinazom).
- Mehanizam delovanja: vezuje se za membranske receptore ciljnih ćelija (mišići, masno tkivo) → povećava permeabilnost za glukozu.
- Glavna funkcija: smanjuje koncentraciju glukoze u krvi tako što olakšava njen ulazak u ćelije i podstiče skladištenje energije.
- Dodatni efekti:
  - Unos K^+ u ćelije (korisno kod hitne korekcije hiperkalijemije – intravenozna glukoza + insulin).
  - Stimuliše Na^+-H^+ antiport i Na^+-K^+ pumpu.
  - Anaboličko dejstvo – podstiče sintezu proteina i glikogena, inhibira lipolizu.
- Metabolički efekti:
  - Ugljeni hidrati: povećava transport i iskorišćavanje glukoze, podstiče glikogenezu, inhibira glukoneogenezu.
  - Masti: stimuliše sintezu masnih kiselina i triglicerida, inhibira razgradnju masti.
  - Proteini: povećava transport aminokiselina u ćelije, podstiče sintezu proteina, inhibira razgradnju.

2. Glukagon

- Poreklo: alfa ćelije pankreasa.
- Glavna funkcija: povećava glukozu u krvi kada ona opadne ispod normalnog nivoa.

- Mehanizam delovanja:
  - Stimuliše glikogenolizu (razgradnja glikogena u jetri).
  - Stimuliše glukoneogenezu (stvaranje glukoze iz ne-ugljeno-hidratnih izvora).
  - Podstiče lipolizu u masnom tkivu.

3. Somatostatin

- Poreklo: delta ćelije pankreasa.
- Funkcija: inhibira lučenje insulina, glukagona i hormona rasta; usporava apsorpciju hranljivih materija u crevima.

4. Pankreasni polipeptid

- Poreklo: PP ćelije pankreasa.
- Funkcija: učestvuje u regulaciji egzokrine funkcije pankreasa i motiliteta GIT-a.

Klinički značaj insulina:

- Nedostatak insulina → šećerna bolest (diabetes mellitus)
  - Hiperglikemija → osmotska diureza, dehidracija, gubitak elektrolita
  - Glikozurija (glukoza u urinu)
  - Povećana lipoliza → stvaranje ketonskih tela → ketoacidoza
  - Katabolizam proteina → gubitak telesne mase i mišićne mase
- Višak insulina (npr. insulinom) → hipoglikemija → konfuzija, gubitak svesti, koma.

Tabela 10.6. Hormoni pankreasa

Hormon	Ćelije porekla	Glavna funkcija	Regulacija
Insulin	Beta (β) ćelije	Smanjuje glukozu u krvi; povećava unos glukoze u ćelije; anabolički efekat na proteine i masti	↑ glukoza u krvi (+), somatostatin (–)
Glukagon	Alfa (α) ćelije	Povećava glukozu u krvi stimulacijom glikogenolize, glukoneogeneze i lipolize	↓ glukoza u krvi (+), somatostatin (–)
Somatostatin	Delta (δ) ćelije	Inhibira insulin, glukagon i hormon rasta; usporava digestiju	↑ glukoza, ↑ aminokiseline, ↑ masne kiseline (+)
Pankreasni polipeptid	PP ćelije	Reguliše egzokrinu sekreciju i motilitet GIT-a	Unos hrane, vežbanje, hipoglikemija

10.9. POLNE ŽLEZDE – TESTISI

Polne žlezde (gonade) kod muškaraca su testisi, koji imaju dvostruku funkciju:

1. produkcija spermatozoida (egzokrina funkcija), i
2. lučenje muških polnih hormona – androgena (endokrina funkcija).

Hormoni testisa

Glavni androgeni hormoni su:

- **testosteron** (najznačajniji po biološkom dejstvu),
- **dihidrotestosteron (DHT)** – aktivniji oblik testosterona, nastaje u perifernim tkivima dejstvom enzima 5α-reduktaze, i
- **androstendion** – slabiji androgen, pretežno prelazi u testosteron.

Testosteron se luči iz Lajdigovih ćelija testisa pod dejstvom luteinizirajućeg hormona (LH) adenohipofize. LH stimuliše sintezu i lučenje testosterona. FSH deluje na Sertolijeve ćelije i pospešuje spermatogenezu, u sinergiji sa testosteronom.

Lučenje testosterona se reguliše negativnom povratnom spregom. Visok nivo testosterona inhibira lučenje gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) iz hipotalamusa i LH/FSH iz adenohipofize. Dejstvo testosterona:

- prenatalno – razvoj muških polnih organa i diferencijacija muškog pola,
- pubertet – razvoj sekundarnih polnih karakteristika (dlakavost lica i tela, promene glasa, povećanje mišićne mase),
- reproduktivno – neophodan za spermatogenezu, i
- metabolički efekti – anaboličko dejstvo: povećava sintezu proteina, rast mišićne mase i gustinu kostiju.

Testosteron – osim razvoja muških polnih karakteristika i spermatogeneze, ima važnu ulogu u:

- održavanju koštane mase i prevenciji osteoporoze kod muškaraca,
- stimulaciji eritropoeze (povećanje broja eritrocita), i
- regulaciji raspoloženja i kognitivnih funkcija.

Tabela 10.7. Hormoni testisa

Hormon	Poreklo	Ciljna tkiva / organi	Glavna funkcija	Regulacija
Testosteron	Lajdigove ćelije	Polni organi, mišići, kosti	Razvoj muških polnih organa i sekundarnih polnih karakteristika; anaboličko dejstvo; održavanje spermatogeneze	LH (+); negativna povratna sprega na GnRH i LH
Dihidrotestosteron (DHT)	Periferna tkiva (konverzija iz testosterona dejstvom 5α-reduktaze)	Koža, prostata, genitalije	Potentniji androgen; razvoj spoljašnjih genitalija; rast dlaka, funkcija prostate	Nivo testosterona; aktivnost 5α-reduktaze
Androstendion	Lajdigove ćelije	Periferna tkiva	Slabiji androgen; pretežno se konvertuje u testosteron ili estrogen	LH (+)

10.10. POLNE ŽLEZDE – JAJNICI (OVARIJUMI)

Jajnici su parne polne žlezde kod žena sa dvostrukom funkcijom – gametogenezom (stvaranje jajnih ćelija) i sekrecijom polnih hormona. Luče hormone koji spadaju u steroidnu grupu hormona:

- estrogene (estradiol, estriol, estron),
- progesteron, i
- u manjoj meri androgene (androstendion, testosteron – pretežno prekursori za sintezu estrogena).

Estrogeni

Glavni estrogen u reproduktivnom periodu žene je estradiol. Luče ga prvenstveno folikularne ćelije jajnika, a u manjoj meri i kora nadbubrežne žlezde i placenta (tokom trudnoće).

Estrogeni imaju višestruke uloge:

- Razvoj i održavanje primarnih i sekundarnih polnih karakteristika kod žena (razvoj materice, jajovoda, dojki; raspodela masnog tkiva; razvoj pubične i aksilarne maljavosti).
- Regulisanje menstrualnog ciklusa u saradnji sa progesteronom.
- Stimulacija proliferacije endometrijuma u folikularnoj fazi ciklusa.

- Održavanje gustoće kostiju i prevencija osteoporoze (inhibicija osteoklastne aktivnosti).
- Pozitivni efekti na kardiovaskularni sistem (povećanje HDL-a, smanjenje LDL-a).
- Povoljno dejstvo na kognitivne funkcije i raspoloženje.

Lučenje estrogena regulišu gonadotropni hormoni LH i FSH putem mehanizma pozitivne i negativne povratne sprege sa hipotalamusom i adenohipofizom.

Estrogen – osim reproduktivne uloge:

- smanjuje resorpciju kosti, čime prevenira osteoporozu,
- pozitivno deluje na lipidni profil (povećava HDL, smanjuje LDL), i
- ima vazodilatatorni efekat i smanjuje rizik od ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti.

Progesteron

Glavni izvor progesterona je žuto telo (*corpus luteum*), koje nastaje nakon ovulacije pod dejstvom LH. Tokom trudnoće, dominantni izvor progesterona postaje placenta (od 8–10. nedelje nadalje). Glavne funkcije progesterona:

- Priprema endometrijuma za implantaciju oplođene jajne ćelije (sekretorna faza ciklusa).
- Održavanje trudnoće – smanjuje kontraktilnost miometrijuma i sprečava prevremeni porođaj.
- Priprema dojke za laktaciju (u sinergiji sa estrogenima i prolaktinom).
- Imunosupresivno delovanje u trudnoći (sprečava odbacivanje fetusa).

Lučenje progesterona reguliše LH (u lutealnoj fazi ciklusa) i humani horionski gonadotropin (hCG) tokom trudnoće. **Progesteron** – tokom trudnoće:

- smanjuje ekscitabilnost i kontraktilnost mišića materice, sprečavajući prevremeni porođaj,
- povećava bazalnu telesnu temperaturu, i
- zajedno sa estrogenom priprema mlečne žlezde za laktaciju.

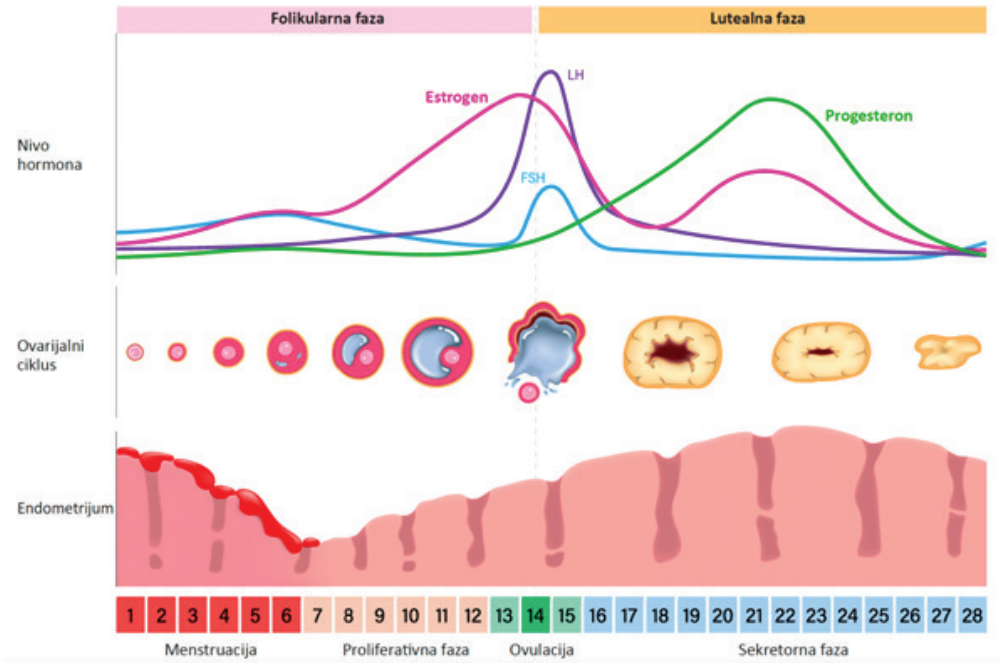
Menstrualni ciklus i hormonska regulacija

Menstrualni ciklus traje prosečno **28 dana** i sastoji se od:

- **folikularne faze** (dominira FSH, raste nivo estrogena → proliferacija endometrijuma),
- **ovulacije** (nagli porast LH, oslobađanje zrele jajne ćelije), i
- **lutealne faze** (dominira progesteron iz žutog tela → sekretorna transformacija endometrijuma).

Ovo su faze na nivou janika, na nivou materice faze su proliferativna, sekretorna i menstruacija.

Ukoliko ne dođe do oplodnje, žuto telo degeneriše, nivo estrogena i progesterona opada, što dovodi do deskvamacije endometrijuma – menstruacije.



Slika 10.7. Menstrualni ciklus

Tabela 10.8. Hormoni jajnika

Hormon	Poreklo	Ciljna tkiva / organi	Glavna funkcija	Regulacija
Estrogeni	Folikularne ćelije jajnika (u manjoj meri kora nadbubrežne žlezde, placenta)	Materica, jajovodi, dojke, kosti, masno tkivo, CNS, kardiovaskularni sistem	Razvoj primarnih i sekundarnih polnih karakteristika; proliferacija endometrijuma; održavanje gustine kostiju; pozitivan uticaj na lipidni profil i CNS	FSH i LH (pozitivna i negativna povratna sprega)
Progesteron	Žuto telo (*corpus luteum*) i placenta u trudnoći	Endometrijum, miometrijum, dojke	Priprema endometrijuma za implantaciju; održavanje trudnoće (smanjuje kontraktilnost materice); priprema dojki za laktaciju; imunosupresija u trudnoći	LH (lutealna faza), hCG (u trudnoći)
Androgeni	Tekalne ćelije jajnika	Folikuli (prekurzori estrogena), koža, folikuli dlake	Prekursori estrogena; razvoj pubične i aksilarne maljavosti; uticaj na libido	LH

10.11. PLACENTA

Placenta je privremeni, ali izuzetno važan endokrini organ koji se razvija tokom trudnoće i ima ključnu ulogu u održavanju i regulaciji trudnoće, rastu i razvoju fetusa, kao i pripremi majčinog organizma za porođaj i laktaciju. Pored transportne i zaštitne funkcije (razmena gasova, hranljivih materija i otpada između majke i fetusa), placenta sintetiše i luči brojne hormone.

Glavni hormoni placente i njihove funkcije:

1. **Humani horionski gonadotropin (hCG)**
   - Luči se vrlo rano nakon implantacije oplođene jajne ćelije (od strane sinciciotrofoblasta).
   - Održava funkciju žutog tela u prvim nedeljama trudnoće, stimulišući ga da luči estrogen i progesteron dok placenta ne preuzme njihovu sintezu.

- Kod muškog fetusa stimuliše razvoj testisa i lučenje testosterona, što je neophodno za razvoj muških polnih organa i spuštanje testisa.

2. **Progesteron**
   - U početku ga luči žuto telo, a od oko 10–12. nedelje trudnoće sintezu preuzima placenta.
   - Održava endometrijum i sprečava kontrakcije materice, čime smanjuje rizik od spontanog pobačaja.
   - Priprema mlečne žlezde za laktaciju.
3. **Estrogeni (posebno estriol)**
   - Stimulišu rast materice i povećanje protoka krvi u materici.
   - Utiču na rast i razvoj mlečnih kanala u dojkama.
   - Povećavaju elastičnost vezivnog tkiva i ligamenata karlice, pripremajući je za porođaj.
4. **Humani placentni laktogen (hPL) / humani horionski somatomamotropin**
   - Po strukturi i delovanju sličan hormonu rasta.
   - Priprema dojke za laktaciju.
   - Deluje na metabolizam majke tako što obezbeđuje stalan dotok glukoze za fetus – smanjuje osetljivost majčinih tkiva na insulin i podstiče lipolizu, kako bi se glukoza sačuvala za potrebe fetusa.
5. **Relaksin**
   - Omekšava vezivna tkiva i ligamente karlice, širi cervikalni kanal, pripremajući organizam majke za porođaj.
   - Može imati ulogu i u regulaciji protoka krvi kroz matericu.

Tabela 10.9. Hormoni placente

Hormon	Poreklo	Ciljna tkiva / organi	Glavna funkcija	Regulacija
Humani horionski gonadotropin (hCG)	Sinciciotrofoblast placente	Žuto telo, testisi fetusa	Održava žuto telo i lučenje estrogena i progesterona u ranoj trudnoći; kod muškog fetusa stimuliše razvoj testisa i lučenje testosterona	Počinje lučenje odmah nakon implantacije; najviši nivo u 1. trimestru
Progesteron	Žuto telo (prvih 10–12 nedelja), potom placenta	Endometrijum, materica, mlečne žlezde	Održava endometrijum, sprečava kontrakcije materice, priprema dojke za laktaciju	hCG stimuliše žuto telo; kasnije sinteza zavisi od placente

Hormon	Poreklo	Ciljna tkiva / organi	Glavna funkcija	Regulacija
Estrogeni (estriol)	Placenta (u saradnji sa nadbubrežnim žlezdama fetusa)	Materica, dojke, ligamenti karlice	Stimuliše rast materice, razvoj mlečnih kanala, povećava elastičnost karlice	Povećana potreba za rastom uterusa i dojki tokom trudnoće
Humani placentni laktogen (hPL)	Placenta	Dojke, metabolizam majke	Priprema dojke za laktaciju; smanjuje osetljivost na insulin, štedi glukozu za fetus, stimuliše lipolizu kod majke	Raste proporcionalno rastu placente
Relaksin	Placenta (i žuto telo)	Ligamenti karlice, cerviks	Omekšava ligamente i vezivna tkiva, širi cerviks pred porođaj	Raste pred kraj trudnoće

10.12. EPIFIZA (PINEALNA ŽLEZDA)

Epifiza, poznata i kao pinealna žlezda, mala je endokrina žlezda koja se nalazi u epitalamusu, između obe moždane hemisfere, u udubljenju gde se spajaju dve polovine talamusa. Glavni hormon koji luči je melatonin, a on se sintetiše iz serotonina tokom noći.

Funkcije melatonina:

- Regulacija cirkadijalnog ritma (dnevno-noćni ciklus) – povećano lučenje noću pod uticajem tame, smanjeno tokom dana pod uticajem svetlosti.
- Utiče na regulaciju sezonskih ritmova kod životinja, dok je kod ljudi značaj pretežno vezan za spavanje i budnost.
- Ima ulogu u modulaciji imunološke funkcije i deluje kao antioksidans.

Regulacija lučenja: lučenje melatonina kontroliše suprahijazmatsko jedro hipotalamusa, koje prima informacije iz očiju o količini svetlosti. Izloženost veštačkom svetlu u večernjim satima može smanjiti lučenje melatonina i poremetiti ritam spavanja.

Timus

Timus je endokrina žlezda koja se nalazi iza grudne kosti (sternuma), između pluća, i najveća je kod dece i adolescenata. Sa starenjem prolazi kroz proces involucije i zamenjuje ga masno tkivo, ali i dalje zadržava određenu funkcionalnost u odraslom dobu.

Hormoni timusa:

- timosin,
- timalin, i
- timopoetin.

Funkcije hormona timusa:

- Podstiču sazrevanje i diferencijaciju T-limfocita (T-ćelija) koji su ključni za adaptivni imunski odgovor.
- Učestvuju u imunološkoj toleranciji, smanjujući verovatnoću autoimunih reakcija.
- Imaju ulogu u regeneraciji epitela i zarastanju rana.

Regulacija lučenja: timus je najaktivniji tokom detinjstva i puberteta, a njegova aktivnost i veličina opadaju s godinama. Funkcija i lučenje hormona timusa povezani su sa potrebama imunog sistema.

Tabela 10.10. Hormoni epifize i timusa

Hormon	Poreklo	Ciljna tkiva / organi	Glavna funkcija	Regulacija
Melatonin	Epifiza (pinealna žlezda)	Mozak, hipotalamus, imuni sistem	Regulacija cirkadijalnog ritma, modulacija sna i budnosti, antioksidativno dejstvo	Svetlost (–), tama (+) – kontrola preko suprahija-zmatskog jedra hipotalamusa
Timosin	Timus	Limfni sistem (T-limfociti)	Sazrevanje i diferencijacija T-limfocita, podrška adaptivnom imunitetu	Aktivnost imunog sistema; najizraženije u detinjstvu
Timalin	Timus	Limfni sistem (T-limfociti)	Stimulacija imunog odgovora, regulacija homeostaze imunog sistema	Potrebe imunog sistema; opada sa starenjem
Timopoetin	Timus	Limfni sistem (T-limfociti)	Podstiče diferencijaciju i funkcionalnu zrelost T-limfocita, učestvuje u imunološkoj toleranciji	Potrebe imunog sistema; opada sa starenjem

10.13. REGULACIJA SITOSTI I GLADI

Osećaj gladi i sitosti rezultat je složene interakcije centralnog nervnog sistema, endokrinog sistema i probavnog sistema. Glavno kontrolno mesto nalazi se u hipotalamusu, koji integriše signale iz krvi (hormone, hranljive materije) i aferentne signale iz digestivnog trakta.

U hipotalamusu, dve ključne strukture regulišu ravnotežu između unosa i potrošnje hrane:

- **Lateralna hipotalamična zona (LH)** – centar gladi. Njena aktivacija izaziva traženje i uzimanje hrane.
- **Ventromedijalno jedro hipotalamusa (VMH)** – centar sitosti. Njegova aktivacija dovodi do prestanka unosa hrane.

Pored ova dva centra, **lukovito jedro (*arcuate nucleus*)** ima posebnu ulogu, jer sadrži dva tipa neurona:

- **NPY/AgRP neurone** – stimulišu glad (oreksigeni efekat), i
- **POMC/CART neurone** – stimulišu sitost (anoreksigeni efekat).

Hormoni i peptidi uključeni u regulaciju gladi i sitosti

Hormoni koji podstiču glad (oreksigeni hormoni)

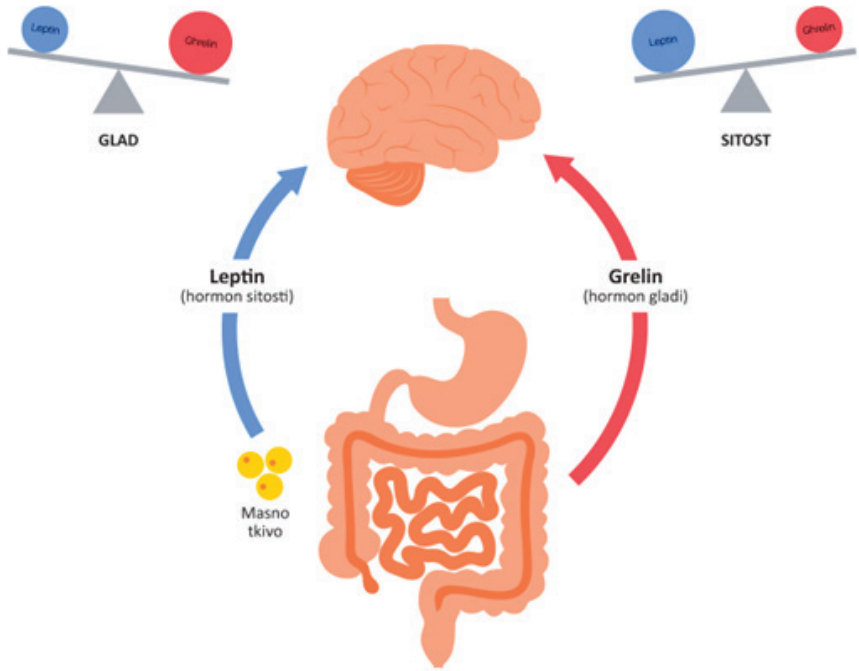
- **Grelin** – luči ga želudac, naročito pre obroka; stimuliše NPY neurone i povećava apetit.
- **Neuropeptid Y (NPY)** – centralni neurotransmiter u hipotalamusu koji snažno podstiče unos hrane.
- **AgRP (*Agouti-related protein*)** – inhibira melanokortinski sistem, čime se pojačava glad.

Hormoni koji smanjuju glad i podstiču sitost (anoreksigeni hormoni)

- **Leptin** – luče ga adipociti proporcionalno količini masnog tkiva; inhibira NPY/AgRP neurone i aktivira POMC/CART neurone, smanjujući apetit.
- **Insulin** – luče ga beta ćelije pankreasa nakon obroka; ima sličan anoreksigeni efekat kao leptin.
- **Peptid YY (PYY3-36)** – luči se u ileumu i kolonu nakon obroka, inhibira unos hrane.
- **GLP-1 (glukagonu sličan peptid-1)** – nastaje u crevima, usporava pražnjenje želuca i pojačava osećaj sitosti.
- **CCK (holecistokinin)** – luče ga ćelije duodenuma; signalizira hipotalamusu i produžava osećaj sitosti.

Mehanizam integracije signala

1. **Pre obroka** – niska glikemija, nizak insulin i leptin, povišen grelin → aktivacija NPY/AgRP neurona u hipotalamusu → osećaj gladi.
2. **Tokom obroka** – raste glukoza i insulin, luče se CCK, GLP-1 i PYY iz creva → inhibicija centra gladi, aktivacija centra sitosti.
3. **Posle obroka** – leptin iz masnog tkiva održava dugotrajnu regulaciju energetskog balansa.



Slika 10.8. Regulacija gladi i sitosti

Tabela 10.11. Hormoni sitosti i gladi

Hormon / peptid	Poreklo	Glavni efekat	Mehanizam dejstva	Tip dejstva
Grelin	Želudac (fundus)	Povećava glad	Aktivira NPY/AgRP neurone u hipotalamusu	Oreksigeni
Neuropeptid Y (NPY)	Hipotalamus (*arcuate nucleus*)	Snažno stimuliše unos hrane	Deluje na lateralnu hipotalamičnu zonu (centar gladi)	Oreksigeni
AgRP (*Agouti-related protein*)	Hipotalamus (*arcuate nucleus*)	Povećava apetit	Inhibira melanokortinski sistem (MC4 receptore)	Oreksigeni
Leptin	Adipociti (masno tkivo)	Smanjuje apetit, povećava potrošnju energije	Inhibira NPY/AgRP, aktivira POMC/CART neurone	Anoreksigeni
Insulin	Pankreas (β-ćelije)	Smanjuje apetit	Deluje centralno slično leptinu, stimuliše POMC/CART neurone	Anoreksigeni
PYY3-36	Ileum i kolon	Produžava osećaj sitosti	Inhibira NPY neurone u hipotalamusu	Anoreksigeni
GLP-1 (glukagonu sličan peptid-1)	Creva (L-ćelije)	Smanjuje apetit, usporava pražnjenje želuca	Stimuliše centar sitosti u hipotalamusu	Anoreksigeni
CCK (holecistokinin)	Duodenum	Produžava sitost, usporava pražnjenje želuca	Aktivira vagus i centar sitosti	Anoreksigeni

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- Endokrini sistem čine žlezde sa unutrašnjim lučenjem koje putem hormona regulišu rast, razvoj, metabolizam, homeostazu i reproduktivne funkcije.
- Hormoni mogu biti peptidni/proteinski (hidrosolubilni, vezuju se za membranske receptore) ili steroidni i hormoni štitaste žlezde (liposolubilni, deluju na nivou jedra).
- Hipotalamus luči oslobađajuće i inhibitorne hormone (TRH, CRH, GnRH, GHRH, somatostatin, dopamin) i sintetiše ADH i oksitocin (koji se skladište u neurohipofizi).
- Hipofiza – prednji režanj (adenohipofiza) luči:
  - TSH → stimuliše štitastu žlezdu
  - ACTH → stimuliše koru nadbubrega
  - GH → rast i metabolizam (posredno preko IGF-1)
  - LH, FSH → stimulišu gonade
  - Prolaktin → laktacija
- Hipofiza – zadnji režanj (neurohipofiza) luči:
  - ADH → reapsorpcija vode u bubrezima, vazokonstrikcija
  - Oksitocin → kontrakcije materice i izlučivanje mleka
- Štitasta žlezda luči T3 i T4 (povećavaju metabolizam, rast i razvoj) i kalcitonin (↓ Ca^{2+} u krvi).
- Paratireoidne žlezde luče PTH (↑ Ca^{2+}, ↓ fosfati u krvi).
- Nadbubrežna kora:
  - Mineralokortikoidi (aldosteron) – regulacija Na^{+}, K^{+}, krvnog pritiska
  - Glukokortikoidi (kortizol) – metabolizam i odgovor na stres
  - Androgeni – sekundarne polne karakteristike
- Nadbubrežna srž luči adrenalin i noradrenalin (odgovor „bori se ili beži").
- Pankreas (endokrini deo) luči insulin (↓ glikemija), glukagon (↑ glikemija), somatostatin i pankreasni polipeptid.
- Testisi – testosteron (razvoj muških polnih organa, spermatogeneza, sekundarne polne karakteristike).
- Jajnici – estrogeni (razvoj ženskih polnih organa, sekundarne polne karakteristike, metabolizam kostiju, kardioprotekcija), progesteron (priprema materice za trudnoću, održavanje trudnoće).
- Placentarni hormoni – HCG, humani placentni laktogen, estrogeni i progesteron (održavanje trudnoće, razvoj fetusa).

- Epifiza – melatonin (cirkadijalni ritam, sezonske promene).
- Timus – timopoetin, timulin, timozin (razvoj i diferencijacija T-limfocita).
- Regulacija sitosti i gladi – leptin, grelin, neuropeptid Y, insulin, CCK, GLP-1.

Tabela 10.12. Pregled svih hormona endokrinog sistema

Žlezda / Organ	Hormon	Ciljna tkiva / organi	Glavne funkcije	Regulacija
Hipotalamus	TRH	Adenohipofiza	↑ TSH → stimulacija T3, T4	Nizak T3/T4 (+), visok T3/T4 (–)
	CRH	Adenohipofiza	↑ ACTH → stimulacija kortizola	Stres, nizak kortizol (+), visok kortizol (–)
	GnRH	Adenohipofiza	↑ LH, FSH → stimulacija gonada	Nizak polni hormoni (+), visoki (–)
	GHRH	Adenohipofiza	↑ GH	Hipoglikemija (+), hiperglikemija (–)
	Somatostatin	Adenohipofiza	Inhibira GH i TSH	Visok GH, T3/T4 (–)
	Dopamin (PIH)	Adenohipofiza	Inhibira prolaktin	Sisanje (– inhibicije)
Neurohipofiza	ADH (vazopresin)	Bubrezi, krvni sudovi	↑ reapsorpcije vode, vazokonstrikcija	Hiperosmolarnost, hipovolemija (+)
	Oksitocin	Materica, mlečne žlezde	Kontrakcije materice, izbacivanje mleka	Porod, sisanje (+)
Adenohipofiza	TSH	Štitasta žlezda	↑ T3, T4	TRH (+), T3/T4 (–)
	ACTH	Kora nadbubrega	↑ Kortizol	CRH (+), kortizol (–)
	GH	Sva tkiva (posredno IGF-1)	Rast, metabolizam proteina, masti, glukoze	GHRH (+), somatostatin (–)
	LH	Gonade	Ovulacija, testosteron	GnRH (+), polni hormoni (–)

Žlezda / Organ	Hormon	Ciljna tkiva / organi	Glavne funkcije	Regulacija
	FSH	Gonade	Spermatozoidi, sazrevanje folikula	GnRH (+), inhibin, polni hormoni (–)
	Prolaktin	Mlečne žlezde	Laktacija	Dopamin (–), sisanje (– inhibicije)
Štitasta žlezda	T3, T4	Sva tkiva	↑ bazalnog metabolizma, rast i razvoj	TSH (+), T3/T4 (–)
	Kalcitonin	Kosti, bubrezi	↓ Ca^{2+} u krvi (inhibira osteoklaste)	Visok Ca^{2+} (+)
Paratireoidne žlezde	PTH	Kosti, bubrezi, creva	↑ Ca^{2+} u krvi, ↓ fosfat	Nizak Ca^{2+} (+), visok Ca^{2+} (–)
Kora nadbubrega	Aldosteron	Bubrezi	↑ Na^{+}, ↓ K^{+}, ↑ krvni pritisak	Angiotenzin II (+), hiperkalijemija (+), ANP (–)
	Kortizol	Sva tkiva	Metabolizam, stres, antiinflamatorno	ACTH (+), kortizol (–)
	Androgeni	Gonade, kosa	Sekundarne polne karakteristike	ACTH (+)
Nadbubrežna srž	Adrenalin, noradrenalin	Srce, pluća, krvni sudovi, jetra, masti	„Bori se ili beži", ↑ glukoza, ↑ srčana frekvencija	CNS aktivacija
Pankreas	Insulin	Mišići, masti, jetra	↓ glukoze u krvi	Visok glukoza (+), nizak glukoza (–)
	Glukagon	Jetra	↑ glukoze u krvi	Nizak glukoza (+), visok glukoza (–)
	Somatostatin	Pankreas, GIT	Inhibira insulin, glukagon, hormone GIT	Visok glukoza, aminokiseline (+)
	Pankreasni polipeptid	Pankreas, GIT	Reguliše egzokrinu sekreciju i motilitet GIT	Obrok, gladovanje, vežbanje
Testisi	Testosteron	Sva tkiva	Razvoj muških polnih organa, spermatogeneza, anabolizam	LH (+), testosteron (–)

Žlezda / Organ	Hormon	Ciljna tkiva / organi	Glavne funkcije	Regulacija
Jajnici	Estrogeni	Sva tkiva	Razvoj ženskih polnih organa, kosti, metabolizam lipida	FSH, LH (+), estrogen (–)
	Progesteron	Materica, dojke	Priprema materice za trudnoću, održavanje trudnoće	LH (+), progesteron (–)
Placenta	HCG	Žuto telo, testisi fetusa	Održava trudnoću, razvoj polnih organa muškog fetusa	Trudnoća (+)
	Humani placentni laktogen	Majčino tkivo	Mobilizacija masti, insulinska rezistencija	Trudnoća (+)
	Estrogeni, progesteron	Materica, dojke	Isto kao jajnični estrogeni/progesteron	Trudnoća (+)
Epifiza	Melatonin	CNS	Cirkadijalni ritam, sezonske promene	Svetlost (–), mrak (+)
Timus	Timozin, timopoetin, timulin	Limfni sistem	Razvoj i diferencijacija T-limfocita	Imunološke potrebe
Regulacija gladi/sitosti	Leptin	CNS	Smanjuje apetit	Povećana masna masa (+)
	Grelin	CNS	Povećava apetit	Prazan želudac (+)
	NPY, CCK, GLP-1	CNS, GIT	Kontrola unosa hrane	Stanje ishrane

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

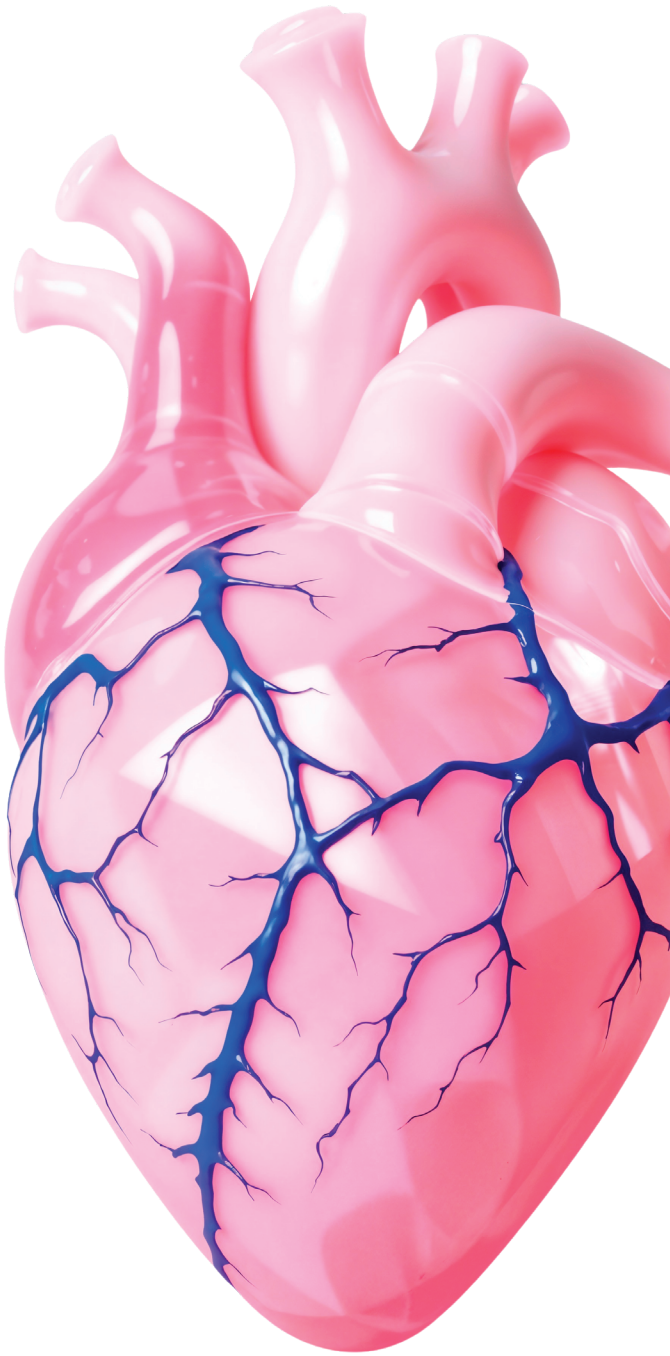
Costanzo LS. Physiology. 7th ed. Elsevier; 2022.

Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 4th ed. Elsevier; 2022.

Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(12):765–777.

11. Poglavlje





NERVNI SISTEM

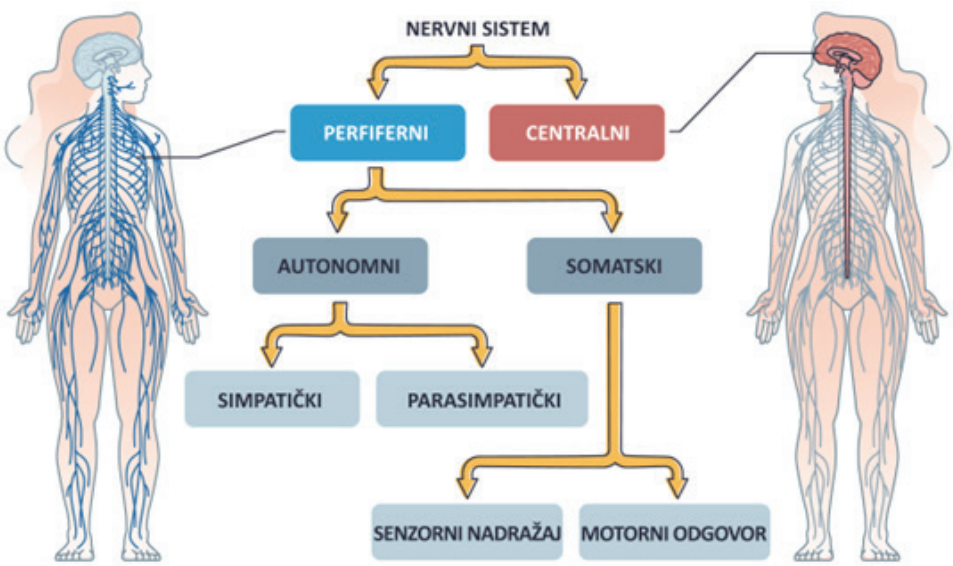
11. NERVNI SISTEM

11.1. UVOD

Nervni sistem predstavlja jedan od dva glavna regulatorna sistema u organizmu (drugi je endokrini sistem), zadužen za brzu i preciznu koordinaciju svih telesnih funkcija. Zahvaljujući nervnom sistemu, organizam može da reaguje na promene u spoljašnjoj i unutrašnjoj sredini, da obavlja voljne i nevoljne pokrete, procesuira senzorne informacije, upravlja emocijama i održava homeostazu.

Nervni sistem funkcioniše tako što prima informacije iz različitih delova tela, obrađuje ih i zatim šalje odgovarajuće komande efektorskim organima – mišićima ili žlezdama. Njegovo delovanje je brzo, tačno i lokalizovano, u poređenju sa sporijim, ali dugotrajnijim efektima endokrinog sistema.

Nervni sistem se deli na dva dela: **centralni nervni sistem (CNS)** i **periferni nervni sistem (PNS)**. CNS se sastoji od mozga i kičmene moždine, dok PNS ima kičmene (spinalne) i moždane (kranijalne) nerve, odnosno senzorne (ili aferentne) nerve i efektorske (ili eferentne) nerve. Senzorni nervi su odgovorni za informisanje CNS-a o tome šta se dešava unutar i izvan tela. Eferentni nervi su odgovorni za slanje informacija iz CNS-a u različita tkiva, organe i sisteme tela kao odgovor na aferentne signale koji dolaze do CNS-a.

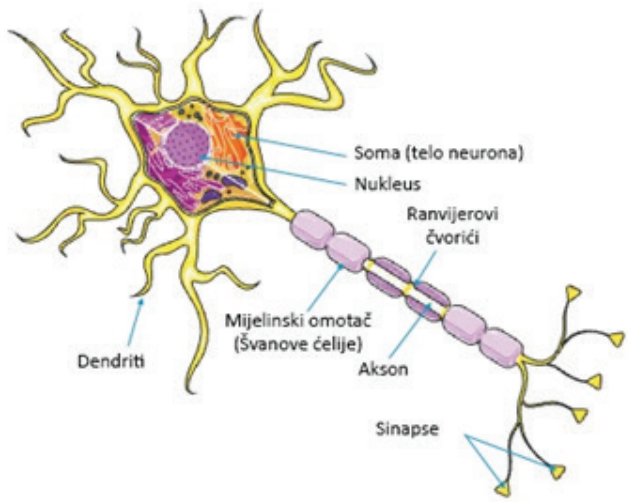


Slika 11.1. Struktura nervnog sistema

11.2. GRAĐA I FUNKCIJA NEURONA

Osnovna ćelijska jedinica nervnog sistema je **neuron**. Neuron se sastoji od:

- **tela ćelije (soma)**, u kome se nalazi jedro i osnovne ćelijske organele,
- **dendrita**, razgranatih nastavaka koji primaju informacije od drugih ćelija. i
- **aksona**, dugog nastavka koji sprovodi nervni impuls do sledeće ćelije.



Slika 11.2. Neuron

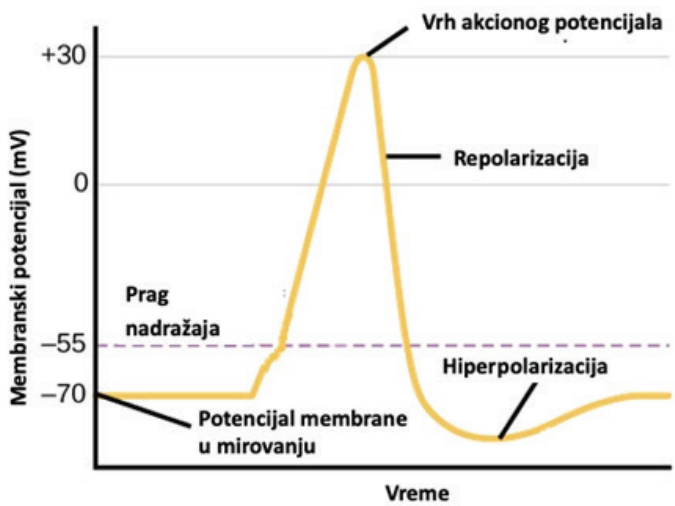
Akson može biti obavijen **mijelinskom ovojnicom**, koju formiraju Švanove ćelije u perifernom nervnom sistemu i oligodendrociti u centralnom. Mijelin služi kao izolator i ubrzava provođenje impulsa. Mesta gde se mijelinska ovojnica prekida nazivaju se Ranvijeova suženja i upravo se tu dešava „skačuća" ili **saltatorna** provodljivost.

Neuroni se ne dele, ali se kod oštećenja mogu nadomestiti ograničenom neurogenezom ili reorganizacijom mreže (neuroplastičnost). Pored neurona, u nervnom tkivu se nalaze i **glija ćelije** koje imaju potporne, metaboličke i imunološke funkcije.

11.3. NERVNI IMPULS I SINAPSA

Nervni impuls ili **akcioni potencijal** predstavlja brzu promenu električnog potencijala membrane neurona. U mirovanju, membrana ima potencijal od oko -90 mV (mirujući membranski potencijal za mijelinizovana nervna vlakna), koji se održava zahvaljujući **Na^+/K^+ pumpi** i propustljivosti membrane pretežno za K^+ jone.

Nakon nadražaja dolazi do depolarizacije membrane – otvaraju se voltažno-zavisni Na^+ kanali, Na^+ ulazi u ćeliju, potencijal postaje pozitivniji. Zatim se otvaraju K^+ kanali, K^+ izlazi iz ćelije i dolazi do repolarizacije. Ako je nadražaj dovoljno jak da se dostigne **prag depolarizacije**, akcioni potencijal se nezaustavljivo širi duž aksona.

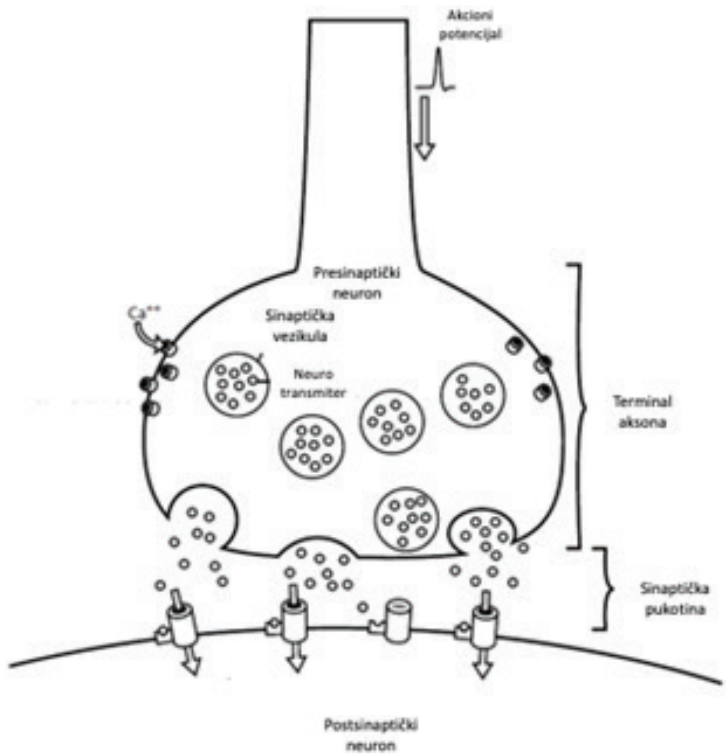


Slika 11.3. Akcioni potencijal

Sinapsa je mesto komunikacije između dva neurona ili neurona i efektorske ćelije. Prenos u sinapsi može biti:

- **električni** (direktno kroz *gap junctions* – redak kod ljudi), i
- **hemijski** – dominantan oblik, preko neurotransmitera koji se oslobađaju iz presinaptičkog neurona i vezuju za receptore na postsinaptičkoj membrani.

Glavni neurotransmiteri su: **acetilholin (ACh), dopamin, serotonin, GABA, glutamat** i drugi. Njihovo delovanje može biti eksitatorno (npr. glutamat) ili inhibitorno (npr. GABA).



Slika 11.4. Sinapsa

11.4. CENTRALNI NERVNI SISTEM

CNS obuhvata mozak i kičmenu moždinu. Mozak je podeljen na više anatomskih i funkcionalnih celina:

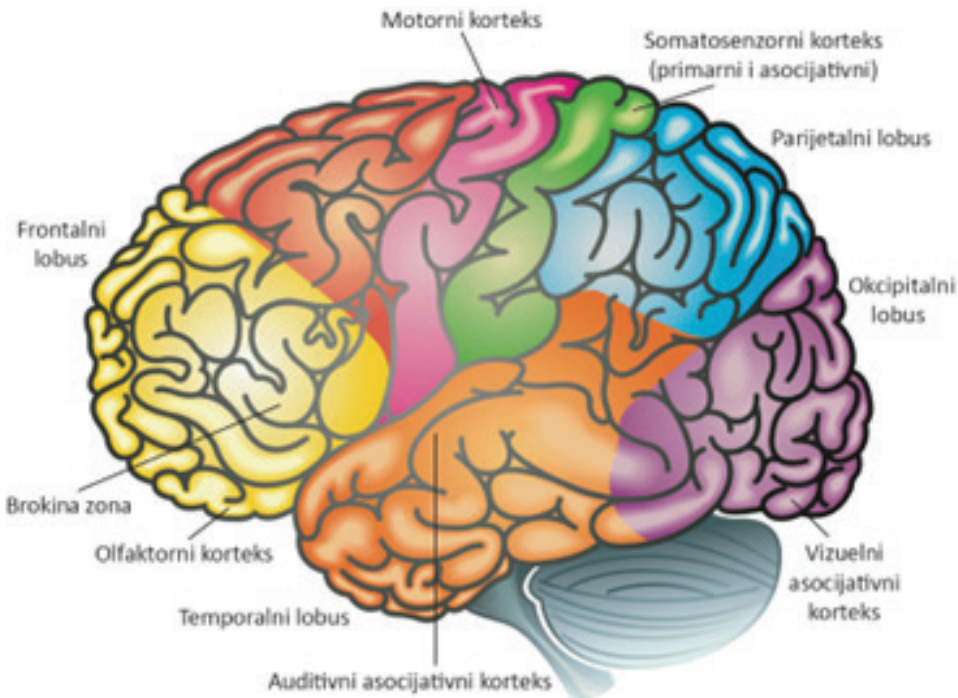
Veliki mozak (cerebrum) – čini najveći deo mozga, podeljen na četiri režnja. Sastoji se od desne i leve hemisfere mozga koje su međusobno povezane *corpus callosum*-om i snopovima vlakana (traktusima) koji omogućavaju da dve hemisfere međusobno komuniciraju. Moždani korteks koji čini spoljašnji deo hemisfere mozga naziva se mestom uma i intelekta. To je siva materija čija je boja rezultat nedostatka mijelina na neuronima koji se nalaze u ovoj oblasti. Moždana kora čini svesni mozak. To omogućava ljudima da razmišljaju, da budu svesni čulnih nadražaja i da kontrolišu svoje pokrete. Veliki mozak se sastoji od pet režnjeva, četiri spoljna režnja i insularnog režnja i ima sledeće opšte funkcije:

- frontalni režanj – voljne radnje, planiranje, govor (Brokina zona),
- parijetalni režanj – obrada senzacija, prostorna orijentacija,

- temporalni režanj – sluh, govor (Vernikeov centar), memorija,
- okcipitalni režanj – vid i interpretacija vizuelnih signala, i
- insularni režanj – različite funkcije obično povezane sa emocijama i samo-percepcijom.

Tri oblasti u velikom mozgu koje su od primarnog značaja za fiziologiju fizičke aktivnosti su primarni motorni korteks, koji se nalazi u frontalnom režnju, bazalne ganglije, smeštene u beloj materija ispod cerebralnog korteksa i primarni senzorni korteks, smešten u parijetalnom režnju.

Četiri glavna regiona mozga i četiri spoljašnja režnja velikog mozga.



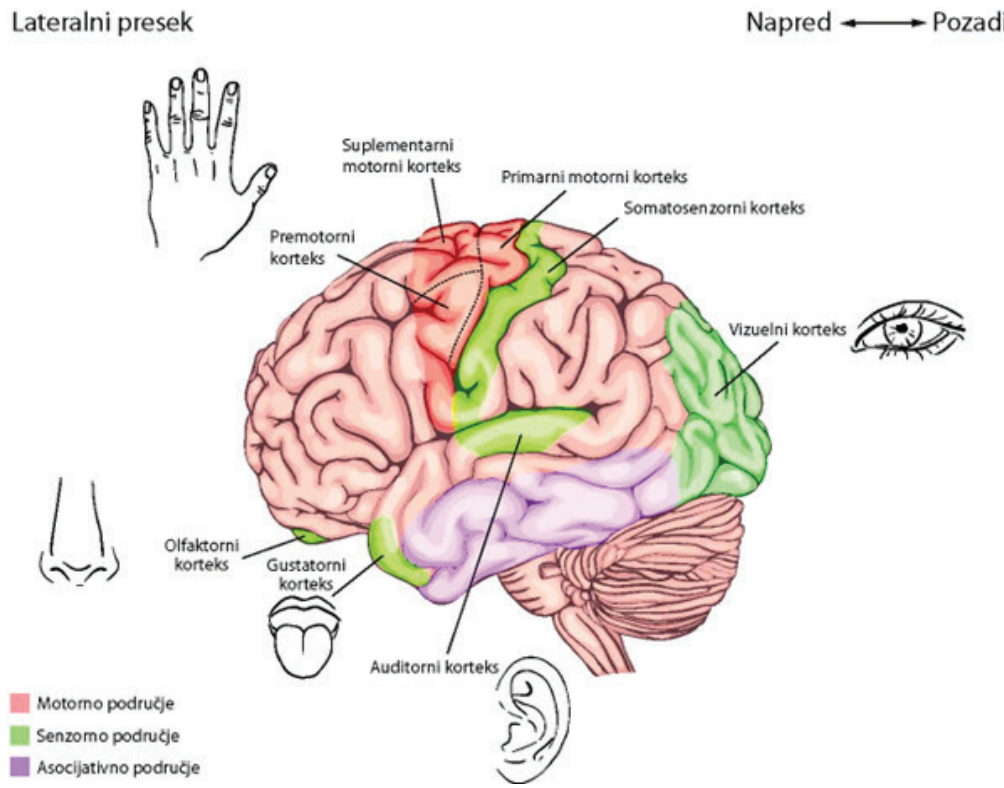
Slika 11.5. Veliki mozak

Primarni motorni korteks je odgovoran za kontrolu finih i diskretnih pokreta mišića. Nalazi se **u frontalnom režnju**, ispred centralnog suklusa. Neuroni poznati kao piramidalne ćelije dozvoljavaju da svesno kontrolišemo kretanje skeletnih mišića. Primarni motorni korteks je deo mozga gde se donose odluke o tome koji pokret neko želi da napravi. Na primer, u fudbalu, odluka da se šutne lopta se donosi u primarnom motornom korteksu, gde je celo telo pažljivo mapirano. Oblasti koje zahtevaju najfinije motoričke kontrole imaju veću zastupljenost u

motornom korteksu. Ćelijska tela piramidalnih ćelija smeštena su u primarnom motornom korteksu, a njihovi aksoni formiraju ekstrapiramidne puteve. Oni su takođe poznati kao kortikospinalni putevi jer se nervi protežu od kore velikog mozga ka kičmenoj moždini. Ovi putevi obezbeđuju glavnu kontrolu skeletnih mišića. Pored primarnog motornog korteksa, nalazi se premotorni korteks neposredno ispred u frontalnom režnju i čuva naučene motoričke veštine. Zbog toga se ovaj region može smatrati memorijskom bankom motornih aktivnosti.

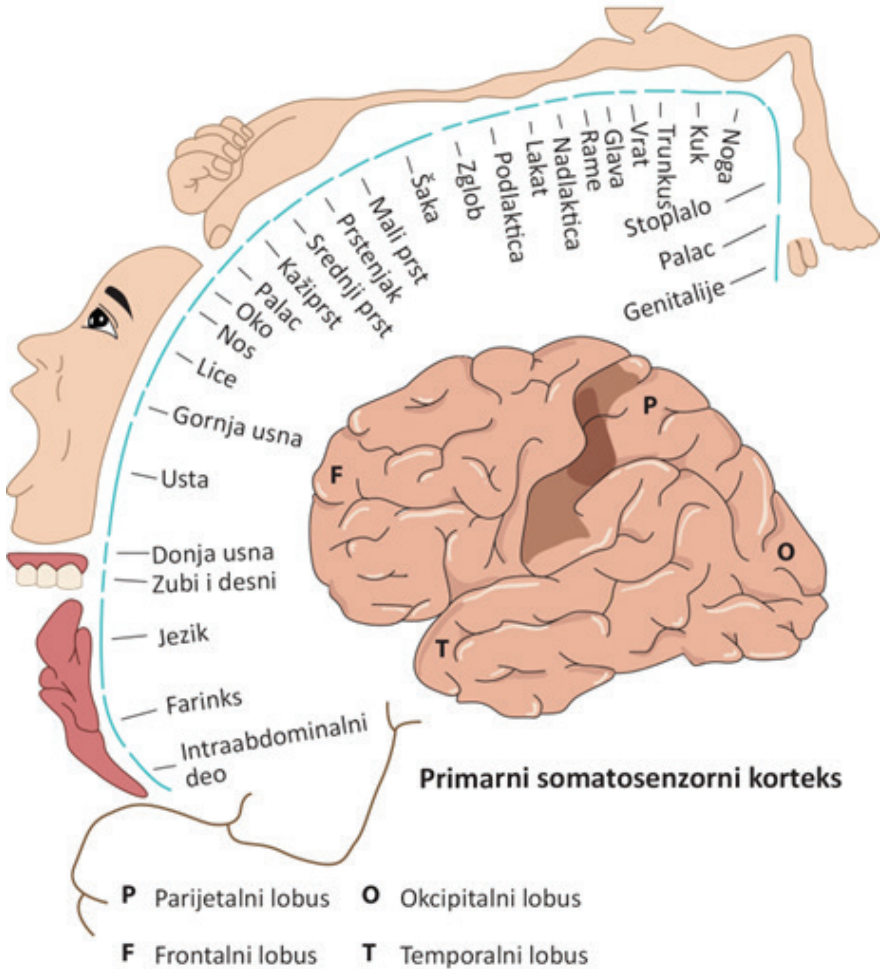
Parijetalni ili temeni režanj je mesto integracije senzornih informacija (dodir, bol, temperatura i govor). **U okcipitalnom ili potiljačnom režnju** obrađuju se vizuelne informacije (*area striata*), dok se u **temporalnom ili slepoočnom režnju** obrađuje auditivne informacije, a ovde se nalaze i polja bitna za učenje i osećanja.

Centralni žleb (*sulcus centralis*) deli frontalni od parijetalnog režnja. Iza žleba se nalazi primarna somatosenzitivna kora (*gyrus postcentralis*), koja pripada parijetalnom režnju. Oko nje se nalazi primarna asocijativna somatosenzitivna kora.



Slika 11.6. Podela korteksa mozga

U **primarnu senzornu koru** (parijetalni režanj, *postcentralni girus*) sa periferije pristižu pojedinačni sirovi, neobrađeni signali za dodir, bol i temperaturu. Kada uzmemo olovku mi osećamo njenu konzistenciju, temperaturu, osećamo ubod špicastim delom olovke, ali ukoliko se prvi put susrećemo sa ovim predmetom, ne možemo ga nazvati pravim imenom, dok ne steknemo iskustvo i znanja vezana za njega. Prethodna iskustva, znanja, memorija se pohranjuju u asocijativnoj senzitivnoj kori koja sve pojedinačne senzitivne signale sklapa u celinu, odnosno jasnu sliku. Ova kora obrađuje sirove impulse, povezuje ih sa ranijim iskustvom, memorijom, učenjem i na osnovu toga mi znamo da se radi baš o olovci (iako ne gledamo u taj predmet).



Slika 11.7. Somatosenzorni homunkulus

Bazalne ganglije nisu deo moždane kore. Umesto toga, one su u cerebralnoj beloj materiji, duboko u korteksu. Ganglije čine tela nervnih ćelija. Složene funkcije bazalnih ganglija nisu u potpunosti shvaćene, ali je poznato da učestvuju u pokretima trajne i ponavljajuće prirode (npr. kao zamah rukom pri hodanju), a samim tim kontrolišu složene pokrete kao npr. hodanje i trčanje. Bazalne ganglije takođe učestvuju u održavanju držanja i tonusa mišića.

Međumozak (*diencephalon*)

Diencefalon sadrži talamus i hipotalamus. Talamus je važan centar senzorne integracije. Sva čula (osim mirisa) ulaze u talamus i prenose se u odgovarajuću deo korteksa. Talamus reguliše koji senzorni impuls stižu do svesti. Hipotalamus, direktno ispod talamusa, odgovoran je za održavanje homeostaze, regulišući skoro sve procese koji utiču na unutrašnju sredinu tela. Neuronski centri ovde pomažu u regulaciji većine fizioloških sistema, uključujući krvni pritisak, rad i kontraktilnost srca, disanje, varenje, telesnu temperaturu, žeđ i ravnotežu tečnosti, neuroendokrinu kontrolu, apetit i unos hrane i cikluse spavanja i budnosti.

Mali mozak (*cerebellum*)

Mali mozak se nalazi iza moždanog stabla. Povezan je sa brojnim delovima mozga i ima presudnu ulogu u koordinaciji pokreta. Mali mozak je ključan za kontrolu svih brzih i složenih mišićnih aktivnosti. To pomaže u koordinaciji motoričkih aktivnosti i napredovanju od jedne tačke ka sledećoj praćenjem i vršenjem korekcija motoričke aktivnosti u komunikaciji sa drugim delovima mozga. Mali mozak pomaže u funkcijama primarnog motornog korteksa i bazalnih ganglija. Olakšava obrasce kretanja i izvršenja pokreta, koji bi bez njegove funkcije bili isprekidani i nekontrolisani. Mali mozak deluje kao organ korekcije i integracije, upoređujući programirano i nameravanu aktivnost sa stvarnim promenama koje se dešavaju i potom inicira korektivna podešavanja preko motornog sistema. On prima informacije iz velikog mozga, drugih delova mozga i senzornih receptora (proprioceptora) u mišićima i zglobovima koji ga informišu o trenutnom položaju tela.

Mali mozak takođe prima vizuelne impulse i one o ravnotežni. Dakle, beleži sve dolazne informacije o napetosti i položaju svih mišića, zglobova i tetiva i o položaju tela u odnosu na okolinu, da bi odredio šta je najbolje za željeni pokret. Nakon što primarni motorni korteks donese odluku da izvrši pokret, ova odluka se prenosi na mali mozak. Mali mozak beleži željenu akciju i zatim upoređuje nameravano kretanje sa stvarnim kretanjem na osnovu senzorne povratne informacije iz mišića i zglobova. Ako je akcija drugačija od planirane, mali mozak obaveštava više centre, tako da se može pokrenuti korektivna akcija.

Moždano stablo (*medulla oblongata*, *pons*, *mezencefalon*)

Moždano stablo, sastavljeno od srednjeg mozga, mosta i produžene moždine povezuje mozak i kičmenu moždinu. Senzorni i motorni neuroni prolaze kroz moždano stablo dok prenose informacije u oba smera između mozga i kičmene moždine. Moždano stablo je mesto porekla 10 od 12 parova kranijalnih nerava. Ono takođe sadrži glavne autonomne centre koji kontrolišu respiratorne i kardiovaskularne sisteme. Specijalizovana grupa neurona u moždanom stablu, poznata kao retikularna formacija, pod uticajem je skoro svih oblasti CNS-a. Ovi neuroni pomažu koordinaciji funkcije skeletnih mišića, održavanju tonusa mišića, kontrolišu kardiovaskularne i respiratorne funkcije, i određuju stanje svesti (uzbuđenje i san). Mozak ima sistem za kontrolu bola koji se nalazi u retikularnoj formaciji. Opioidne supstance poput enkefalina i b-endorfina deluju na opijatske receptore u ovom regionu da pomognu u modulaciji bola. Istraživanje je pokazalo da dugotrajna vežba povećava koncentraciju ovih supstanci. To se tumači kao mehanizam koji izaziva „smirivanje endorfina" ili „uzbuđenje trkača" koju doživljavaju neki vežbači, mada uzročno-posledična veza između ovih endogenih opioida i ovih senzacija nisu potpuno poznate.

Kičmena moždina

Najniži deo moždanog stabla, predstavlja kontinuitet produžene moždine. Kičmena moždina je sastavljena od traktusa nervnih vlakana koji omogućavaju dvosmerno kretanje nervnih impulsa. Senzorna (aferentna) vlakna prenose signale iz senzornih receptora, kao što su oni u koži, mišićima i zglobovima, do gornjih nivoa CNS-a. Motorna (eferentna) vlakna iz mozga i gornjeg dela kičmene moždine prenose impulse do krajnjih organa (npr. mišića i žlezda).

11.5. PERIFERNI NERVNI SISTEM (PNS)

Periferni nervni sistem obuhvata sve nervne strukture koje se nalaze van centralnog nervnog sistema: **12 pari moždanih (kranijalnih) i 31 par kičmenih (spinalnih) nerava**.

Funkcionalno, PNS se deli na:

Senzorni (aferentni) deo – prenosi informacije iz receptora (koža, mišići, zglobovi, unutrašnji organi) ka CNS-u. Pet primarnih tipova receptora:

1. Mehanoreceptori koji reaguju na mehaničke sile kao što su pritisak, dodir, vibracije ili istezanje
2. Termoreceptori koji reaguju na promene temperature
3. Nociceptori koji reaguju na bolne stimuluse
4. Fotoreceptori koji reaguju na elektromagnetno zračenje (svetlost) da bi omogućili vid
5. Hemoreceptori koji reaguju na hemijske stimuluse, kao što su hrana, mirisi ili promene u koncentraciji supstanci u krvi ili tkivu kao što su kiseonik, ugljen-dioksid, glukoza i elektroliti.

Većina somatosenzornih informacija prenosi se u CNS preko **dva glavna sistema**:

1. Sistem dorzalne kolumne (medijalni lemniskus)

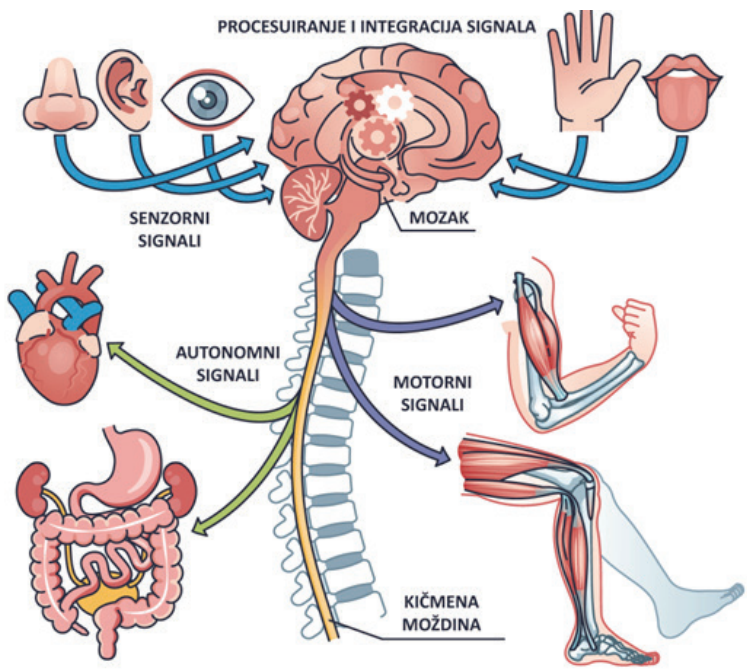
- Prenosi se preko velikih, mijelinizovanih vlakana (30–110 m/s).
- Vlakna ulaze u zadnje rogove kičmene moždine, penju se **ipsilateralno** do produžene moždine, gde se ukrštaju i nastavljaju do talamusa.
- U ovaj sistem ulaze i vlakna iz senzornog jedra trigeminalnog nerva (za glavu).
- Projekcija završava u **somatosenzornoj kori**, pri čemu je zbog ukrštanja leva strana tela predstavljena desnom hemisferom i obrnuto.
- Prenosi:
  - dodir sa preciznom lokalizacijom,
  - fine gradacije intenziteta,
  - vibracije,
  - pokrete po koži,
  - osećaj položaja (propriocepciju), i
  - fino diferencirani pritisak.

2. Anterolateralni sistem

- Prenosi se preko tanjih vlakana (8–40 m/s, sporije od dorzalne kolumne).
- Vlakna ulaze u zadnje rogove i odmah se **ukrštaju** na suprotnu stranu, zatim se penju kroz prednje i bočne stubove bele mase.
- Završavaju se na različitim nivoima moždanog stabla i u talamusu.
- Prenosi:
  - bol,
  - temperaturne senzacije (toplo/hladno),
  - grubi dodir i pritisak (bez fine lokalizacije),
  - svrab, golicanje, i
  - seksualne senzacije.

Motorički (eferentni) deo – prenosi komande iz CNS-a ka efektorskim organima (mišićima i žlezdama) i dalje se deli na:

- **somatski nervni sistem**, koji upravlja skeletnim mišićima i omogućava voljne pokrete, i
- **autonomni (visceralni) nervni sistem**, koji reguliše funkcije unutrašnjih organa, krvnih sudova i žlezda (nevoljno).



Slika 11.8. Senzorno-motorna integracija

Motorni putevi

Prenos signala od motornog korteksa do skeletnih mišića odvija se na dva načina:

1. **Direktno – kortikospinalnim traktom (piramidalni put)**

- Omogućava fine, precizne pokrete, naročito šake i prstiju.
- Vlakna potiču iz:
  - 30% primarnog motornog korteksa (PMK),
  - 30% premotornih i senzomotornih područja (PMP i SMP), i
  - 40% somatosenzornih područja.
- Put prolazi kroz kapsulu internu → medularne piramide.
- Većina vlakana se ukršta u donjem delu medule → lateralni kortikospinalni trakt.
- Manji deo ostaje ipsilateralno i ukršta se tek na nivou kičmene moždine → ventralni kortikospinalni trakt.
- Završetak: najčešće na interneuronima sive mase, ređe direktno na alfa-motoneuronima.
- Brzina prenosa je visoka (do 70 m/s), zbog debelih mijelinizovanih vlakana (16 μm) poreklom od velikih piramidalnih neurona (Becove ćelije).

2. **Indirektno – ekstrapiramidalnim sistemom**

- Uključuje bazalne ganglije, cerebelum i moždano stablo.
- Putevi:
  - kortikorubralni → rubrospinalni (pokreti distalnih ekstremiteta),
  - retikulospinalni i vestibulospinalni (kontrola tonusa, antigravitacioni mišići, držanje tela), i
  - pontocerebelarni i olivocerebelarni (povratna kontrola pokreta preko malog mozga).
- Vlakna često prave kolaterale ka susednim regionima korteksa (fino podešavanje signala) ili ka bazalnim ganglijama.

Funkcionalni značaj

- Kortikospinalni trakt → voljni, precizni pokreti (pisanje, sviranje, hvatanje).
- Ekstrapiramidalni sistem → automatizovani, posturalni i grubi pokreti (držanje tela, hodanje, ravnoteža).
- Retikularna i vestibularna jedra moždanog stabla → ključna u kontroli antigravitacionih mišića:
- Pontina jedra → ekscitacija ekstenzora i aksijalnih mišića,
- medularna jedra → inhibicija prekomernih antigravitacionih signala.

11.6. AUTONOMNI NERVNI SISTEM (ANS)

Autonomni nervni sistem je deo perifernog nervnog sistema koji reguliše funkcije unutrašnjih organa, krvnih sudova i žlezda bez uticaja naše volje. On kontroliše rad srca, disanje, varenje, termoregulaciju i druge vitalne funkcije.

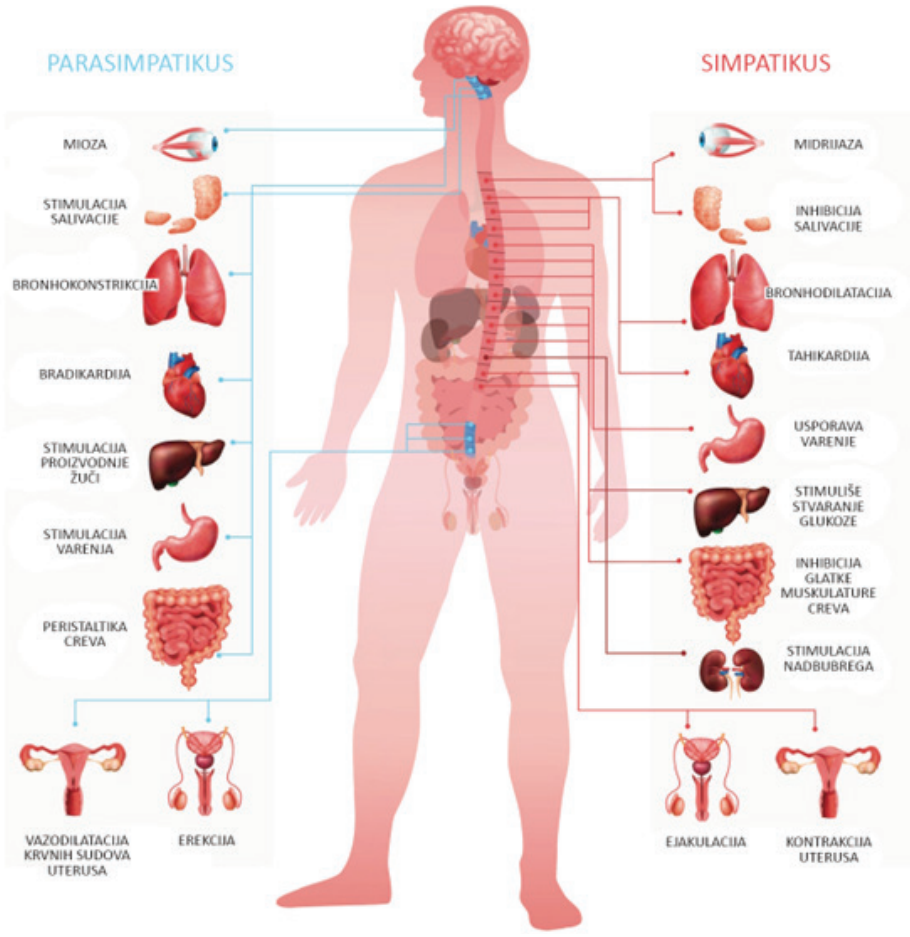
Sastoji se iz dva funkcionalno antagonistička dela:

- **simpatički (simpatikus)** – aktivira se u stresnim situacijama (reakcija „bori se ili beži"), povećava broj otkucaja srca, širi zenice, inhibira varenje, povećava prokrvljenost mišića, i
- **parasimpatički (parasimpatikus)** – aktivira se u stanju odmora (reakcija „odmori se i vari"), usporava rad srca, podstiče varenje, sužava zenice.

Ova dva sistema često deluju istovremeno, ali jedan obično preovlađuje u zavisnosti od situacije, prikazano na tabeli i slici.

Tabela 11.1. Funkcionisanje simpatikusa i parasimpatikusa

Efekat	Simpatikus	Parasimpatikus
Srce	Ubrzava rad	Usporava rad
Bronhije	Širi	Sužava
Probavni sistem	Inhibira	Stimuliše
Znojenje	Povećava	Nema efekat
Zenice	Širi	Sužava
Bešika	Inhibira pražnjenje	Podstiče pražnjenje



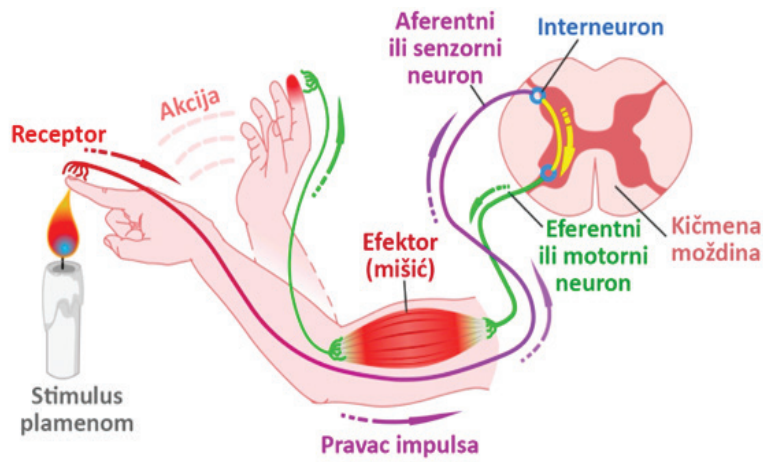
Slika 11.9. Autonomni nervni sistem

11.7. REFLEKSNI LUK I SENZORNO-MOTORNA INTEGRACIJA

Refleks je automatski i brzi odgovor organizma na stimulus koji se odvija bez učešća svesti. Osnovna funkcionalna jedinica refleksne aktivnosti je **refleksni luk**, koji se sastoji od:

- receptora koji prima stimulus,
- aferentnog (senzornog) neurona koji prenosi informaciju ka CNS-u,
- integrativnog centra (najčešće u kičmenoj moždini),
- eferentnog (motornog) neurona, i
- efektora – mišića ili žlezde koji odgovaraju na stimulus.

Jedan od najpoznatijih primera je **patelarni refleks** (refleks istezanja kvadricepsa), koji se testira udarcem čekića ispod patele. Njegovo prisustvo i jačina daju uvid u funkcionalnost određenih segmenata kičmene moždine. Na slici je prikazan klasični primer refleksa na bol i rekacija preko aeferentnog i eferentnog neurona.

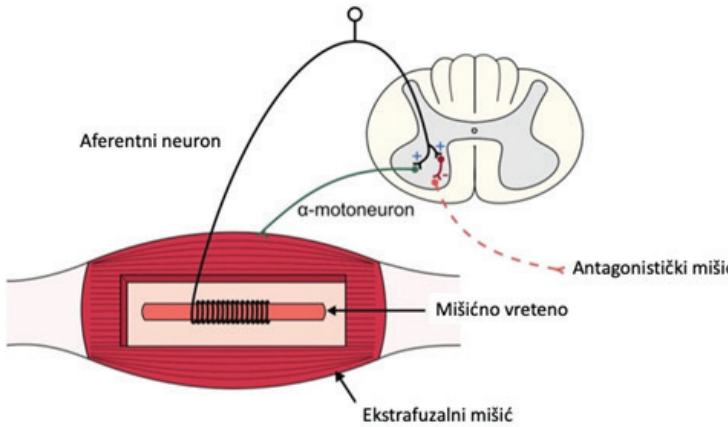


Slika 11.10. Refleksni luk i senzorno-motorna integracija

Senzorno-motorna integracija predstavlja sposobnost CNS-a da obradi senzorne informacije i generiše odgovarajući motorni odgovor. Ova integracija je osnova za precizno kretanje, ravnotežu i koordinaciju.

Mišićno vreteno

Pored osnovnih refleksnih aktivnosti, postoje dva specifična refleksa koji pomažu u kontroli funkcije mišića. Prvi uključuje posebnu strukturu, mišićno vreteno.



Slika 11.11. Mišićno vreteno

Mišićno vreteno je grupa specijalizovanih mišićnih vlakana koja se nalaze između skeletnih mišićnih vlakana koja se nazivaju **ekstrafuzalna vlakna**. Mišićno vreteno se sastoji od 4 do 20 malih, specijalizovanih **intrafuzalnih** (unutar vretena) vlakana i senzornih i motoričkih nervnih završetaka povezanih sa ovim vlaknima. Omotač vezivnog tkiva okružuje mišićno vreteno i pričvršćuje se za endomizijum ekstrafuzalnih vlakana. Intrafuzalna vlakna kontrolišu specijalizovani motorni neuroni, koji se nazivaju **γ-motorni neuroni**. Nasuprot tome, ekstrafuzalna vlakna (spoljna vlakna) kontroliše **α-motorni neuron**. Centralni deo intrafuzalnog vlakna se ne može kontrahovati jer ne sadrži filamente aktina i miozina ili ih ima samo nekoliko. Ovaj centralni region može samo da se isteže. Mišićno vreteno je pričvršćeno za ekstrafuzalna vlakna, svaki put kada se ta vlakna istegnu, mišićno vreteno se takođe istegne. Senzorni nervni završeci omotani oko ovog centralnog regiona mišićnog vretena prenose informacije do kičmene moždine i do CNS-a o dužini mišića. U kičmenoj moždini, aferentni senzorni neuron je u sinapsi sa alfa motornim neuronom, koji pokreće refleksnu kontrakciju mišića (u ekstrafuzalnim vlaknima).

Na primer, ruka osobe je savijena u laktu, a ruka je ispružena, dlan nagore. Ako se stavi težak teret na dlan, podlaktica počinje da pada, istežu se mišićna vlakna u fleksorima lakta (npr. *biceps brachii*) i vlakna u mišićnim vretenima. Kao odgovor na to rastezanje, senzorni neuroni šalju akcione potencijale u kičmenu moždinu, koja zatim aktivira α-motorne neurone koji uzrokuju da mišići povećaju svoju snagu, prevazilazeći istezanje. γ-motorni neuroni pobuđuju intrafuzalna vlakna, blago ih prethodno istežući i izazivajući blagu kontrakciju krajeva ovih vlakana. Ovo prethodno istezanje čini vreteno mišića veoma osetljivim čak i na

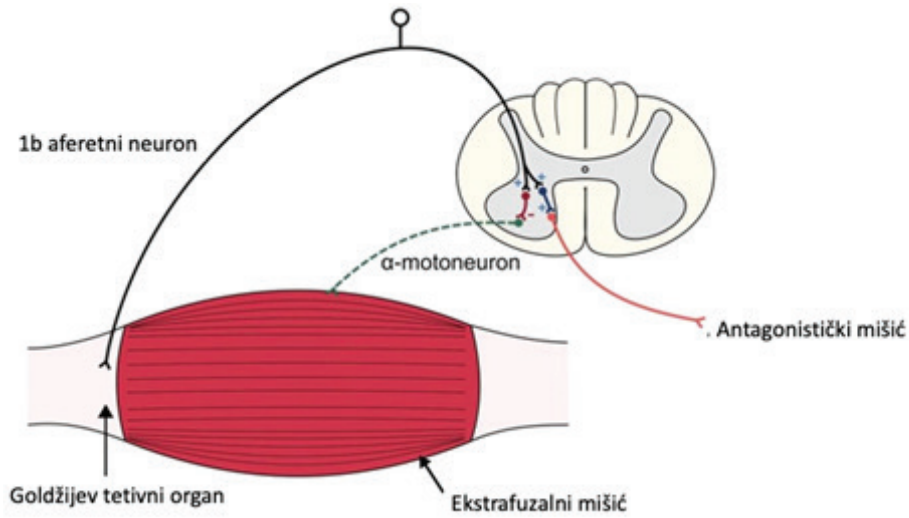
malo istegnuće. Mišićno vreteno takođe pomaže normalnom delovanju mišića. Čini se, kada su α-motorni neuroni stimulisani, oni kontrahuju ekstrafuzalna mišićna vlakna, dok se γ-motorni neuroni takođe aktiviraju, istežući krajeve intrafuzalnih vlakana. Ovo se proteže na centralni region mišićnog vretena, što dovodi do senzornih impulsa koji putuju do kičmene moždine, a zatim na α-motorne neurone. Kao odgovor, mišić povećava silu.

Informacije dovedene u kičmenu moždinu od senzornih neurona povezanih sa mišićnim vretenima se ne završavaju samo na tom nivou. Impulsi se takođe šalju u više delove CNS-a, obaveštavajući mozak kontinuiranim povratnim informacijama o tačnoj dužini mišića i brzini kojom se ta dužina menja. Ove informacije su neophodne za održavanje mišićnog tonusa i za izvođenje pokreta. Mišićno vreteno funkcioniše kao servo-mehanizam za kontinuirano ispravljanje pokreta koji se ne odvijaju kako je planirano. Mozak je istovremeno obavešten o greškama u nameravanom kretanju, a greške se ispravljaju na nivou kičmene moždine.

Goldžijevi tetivni organi

Goldžijevi tetivni organi su inkapsulirani senzorni receptori kroz koje prolazi mali snop mišićnih tetivnih vlakana. Ovi organi se nalaze proksimalno od tetivnih vlakana. Otprilike 5 do 25 mišićnih vlakana su obično povezana sa Goldžijevim tetivnim organom.

Dok mišićna vretena prate dužinu mišića, Goldžijev tetivni organ je osetljiv na napetost mišića i funkcioniše kao merač napona koji oseća promene u napetosti. Njegova osetljivost je toliko velika da može da reaguje na kontrakciju jednog mišićnog vlakna. Ovi senzorni receptori su inhibitorne prirode, vrše zaštitnu funkciju i smanjuju mogućnost povređivanja. Kada su stimulisani, ovi receptori inhibiraju kontrakciju (agonističkih) mišića i pobuđuju mišiće antagoniste. Goldžijevi tetivni organi su važni kod vežbi otpora. Oni funkcionišu kao sigurnosni uređaj, koji pomaže da se spreči da mišić razvije prekomernu silu tokom kontrakcije, što na kraju može oštetiti mišić. Pored toga, neki istraživači smatraju da smanjenje uticaja Goldžijevih tetivnih organa dezinhibira aktivne mišiće, omogućavajući snažnije delovanje mišića. Ovaj mehanizam može objasniti bar deo dobitaka u mišićnoj snazi koji prate trening snage.



Slika 11.12. Goldžijev tetivni organ

Mišićni odgovor

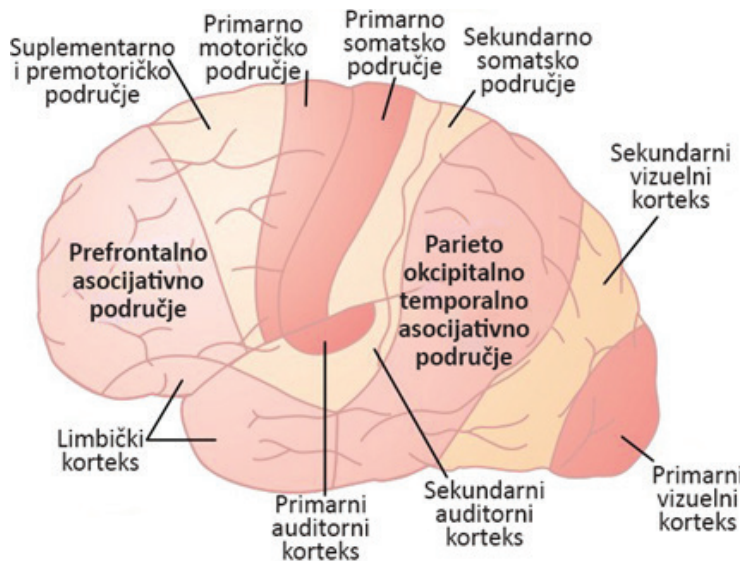
Jednom kada se akcioni potencijal stvori u α-motornom neuronu, on putuje dužinom neurona i širi se na sva inervisana mišićna vlakna određenim α-motornim neuronom. Podsetimo se da α-motorni neuron i sva mišićna vlakna koje inervira formiraju jednu motornu jedinicu. Svako mišićno vlakno inervira samo jedan α-motor neuron, ali svaki α-motorni neuron inervira do nekoliko hiljada mišićnih vlakana, zavisno od funkcije mišića. Mišići koji kontrolišu fine pokrete imaju mali broj mišićnih vlakana po α-motornom neuronu. Mišići koji kontrolišu pokrete oka (ekstraokularni mišići) imaju odnos inervacije 1:15, što znači da α-motorni neuron kontroliše samo 15 mišićnih vlakana. Mišići sa opštijim funkcijama imaju mnogo vlakana po α-motornom neuronu. Na primer, mišići potkolenice *gastrocnemius* i *tibialis anterior* imaju odnos inervacije od skoro 1:2000. Mišićna vlakna u specifičnoj motoričkoj jedinici su homogena u odnosu na tip vlakana. Dakle, neće se naći motorna jedinica koja ima vlakna tipa II i tipa I. U stvari, generalno se veruje da karakteristike α-motornih neurona zapravo određuje tip vlakna u datoj motornoj jedinici.

11.8. VIŠE NERVNE FUNKCIJE: MOŽDANA KORA, UČENJE I SPAVANJE

Moždana kora i asocijativne funkcije

Moždana kora (korteks) je spoljašnji sloj velikog mozga i najrazvijeniji deo ljudskog nervnog sistema. Sastoji se od sive mase u kojoj su smeštena tela neurona. Njena složena organizacija omogućava obradu senzornih informacija, svesnu kontrolu pokreta, donošenje odluka, razmišljanje, emocije i kreativnost.

Korteks se deli na primarne, sekundarne i asocijativne oblasti. Primarne oblasti se bave osnovnom obradom podataka – na primer, primarna vizuelna kora registruje svetlost i boju. Sekundarne oblasti integrišu podatke u prepoznatljive oblike (npr. lice, slovo). Najvažnije su **asocijativne zone**, koje povezuju informacije iz različitih modaliteta i omogućavaju viši nivo obrade: planiranje, razumevanje apstraktnih pojmova, donošenje odluka, emocionalne reakcije i predviđanje posledica.

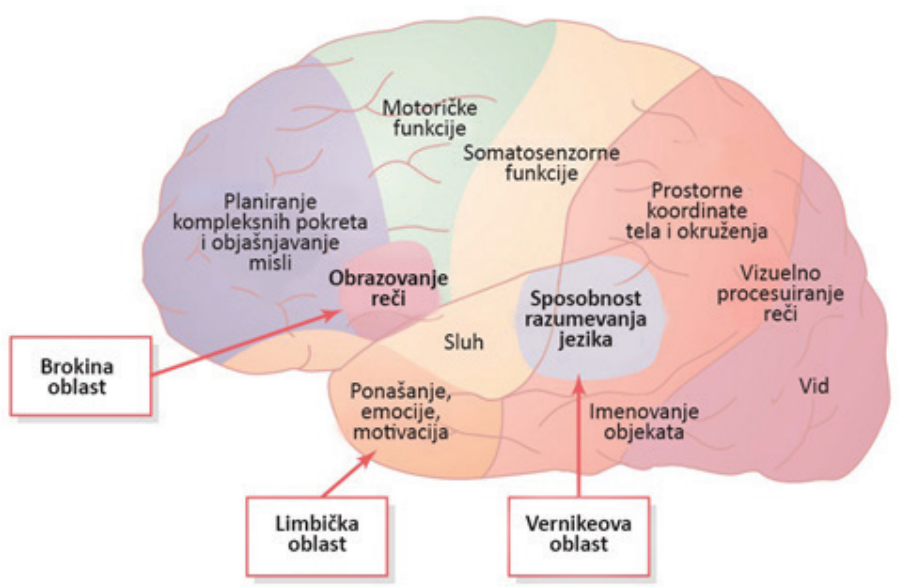


Slika 11.13. Asocijativne zone mozga

Posebno značajan deo je **prefrontalni korteks** u frontalnom režnju, koji je zadužen za planiranje ponašanja, donošenje odluka i samokontrolu. Na osnovu prethodnih iskustava i složenih procena, on omogućava organizovano i socijalno prihvatljivo ponašanje. Oštećenja ove oblasti mogu dovesti do impulsivnosti, nemogućnosti planiranja i promene ličnosti (npr. poznati slučaj Finesa Gejdža).

Jezik, govor i hemisferna lateralizacija

Govorne funkcije su primer lateralizacije funkcije mozga – kod većine ljudi se nalaze u levoj hemisferi. **Brokina oblast**, smeštena u inferiornom frontalnom girusu, omogućava proizvodnju govora, dok je **Vernikeova oblast**, u temporalnom režnju, odgovorna za razumevanje jezika. Oštećenje Brokine oblasti vodi ka motoričkoj afaziji (osoba zna šta želi da kaže, ali ne može da izgovori reči), dok oštećenje Vernikeove oblasti izaziva senzornu afaziju (osoba govori tečno, ali besmisleno i ne razume jezik).



Slika 11.14. Parijetokcipitotemporalna kora, Brokina i Vernikeova oblast

Desna hemisfera ima važnu ulogu u percepciji muzike, prostorne orijentacije i emocionalnih komponenti jezika – intonaciji i izražavanju neverbalnih poruka. Hemisferna dominacija nije apsolutna i može varirati među pojedincima.

Pamćenje i učenje

Pamćenje je proces zadržavanja i obnavljanja informacija. Klasifikacija prema dužini trajanja pamćenja:

1. Kratkotrajno pamćenje (trajanje – nekoliko sekundi do minuta, ili dok se ne pohrani u obliku pamćenja koje duže traje). U kratkotrajno pamćenje se ubraja i radna memorija – prefrontalni region. Nastaje zbog promena na membrani presinaptičkih i postsinaptičkih neurona.

2. Srednjoročno pamćenje – trajanje nekoliko dana do nekoliko nedelja do konačnog ishoda:
   - prelazak u dugotrajnu memoriju (pretvaranje privremenih memorijskih puteva u trajne), i
   - prestanak pamćenja (gubitak privremenih memorijskih puteva).
3. Dugotrajno pamćenje (trajanje – godinama). Dugotrajno pamćenje nastaje kao posledica strukturnih promena na sinapsama, koje povećavaju ili smanjuju provođenje signala. Dugoročno pamćenje se formira sinaptičkom plastičnošću, uključujući stvaranje novih sinapsi i jačanje postojećih – proces poznat kao **dugotrajna potencijacija (LTP)**.

Hipokampus, deo limbičkog sistema, ima ključnu ulogu u konsolidaciji deklarativne memorije (činjenice, događaji). Oštećenja hipokampusa dovode do amnezije – nemogućnosti formiranja novih sećanja. **Proceduralna memorija**, kao što su vožnja bicikla ili sviranje instrumenta, zavisi od bazalnih ganglija, malog mozga i motornog korteksa.

Učenje je proces koji uključuje ponavljanje, pažnju, motivaciju i emocionalni kontekst. Neurotransmiteri poput dopamina, acetilholina i glutamata igraju ključnu ulogu u ovom procesu. Poznato je da pozitivna motivacija i nagrada (dopaminski sistem) olakšavaju učenje.

Spavanje i budnost

Spavanje je aktivno i ciklično stanje svesti koje se sastoji od dve glavne faze:

- **NREM (*non-rapid eye movement*)** spavanje karakterišu usporeni moždani talasi, smanjenje metabolizma i telesne aktivnosti. Tokom ove faze dolazi do obnavljanja tkiva, lučenja hormona rasta i fiziološke regeneracije.
- **REM (*rapid eye movement*)** spavanje je faza intenzivne moždane aktivnosti, u kojoj se javljaju snovi, ubrzava rad srca i disanja, ali mišićni tonus opada (mišićna atonija). REM faza je važna za konsolidaciju memorije i emocionalnu obradu.

Regulacija spavanja uključuje:

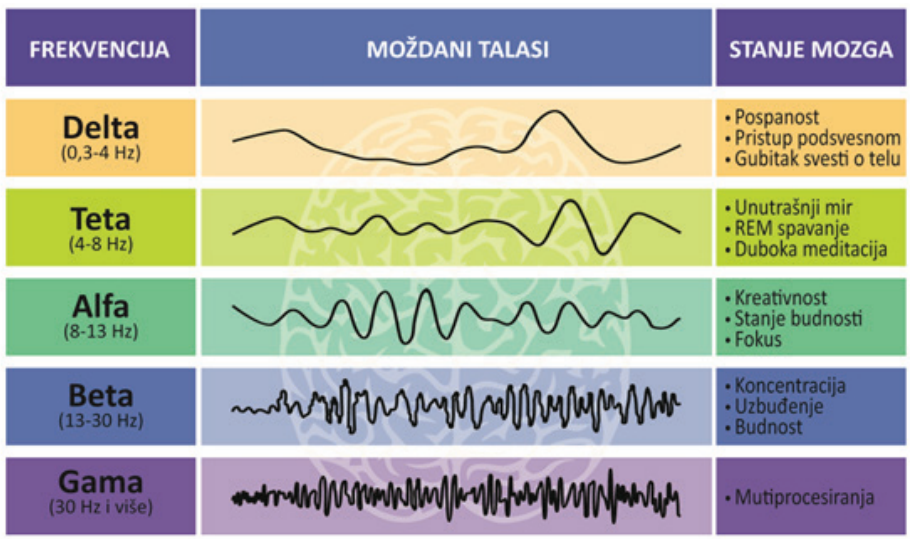
- **retikularnu formaciju** moždanog stabla koja omogućava prelazak iz budnosti u san,
- **suprahijazmatična jedra** hipotalamusa koja sinhronizuju cirkadijalni ritam prema svetlosnim uslovima iz spoljašnje sredine, i
- **melatonin**, hormon pinealne žlezde koji se luči tokom mraka i signalizira telu da je vreme za spavanje.

Nedostatak sna dovodi do smanjenja koncentracije, poremećaja raspoloženja, smanjene imunološke funkcije i povećanog rizika za kardiovaskularna oboljenja.

Spavanje se najlakše može registrovati elektroencefalografijom (EEG), odnosno praćenjem talasa.

EEG je zapis registrovanja talasa koja su posledica aktivnosti ćelija ispod elektroda u frekventnom rasponu od 1 do 50 Hz i amplitudnom rasponu od 20 do 100 μV. Postoji četiri vrste talasa:

1. Alfa talasi od 8 do 12 Hz i amplitude oko 50 μV koji se javljaju registruju se u budnom opuštenom stanju (zatvorene oči), nema ih tokom dubokog spavanja. Registruju se najčešće u okcipitalnoj regiji (moguće je i u frontalnoj i parijetalnoj).
2. Beta talasi od 13 do 30 Hz s manjom amplitudom javljaju se kada osoba otvori oči ili se mentalno aktivira. Registruju se najčešće u frontalnoj i parijetalnoj regiji.
3. Delta talasi frekvence od 0,5 do 4 Hz. Registruju se u temporalnoj i parijetalnoj regiji (kod dece), a kod odraslih samo tokom emocionalnog stresa. Registruju se i kod degenerativnih bolesti mozga.
4. Teta talasi frekvence od 4 do 7 Hz. Registruju se tokom dubokog spavanja, u ranom detinjstvu. Registruju se kod teških organskih poremećaja mozga.



Slika 11.15. Moždani talasi

EEG je koristan prilikom lokalizacije različitih patoloških procesa.

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- Nervni sistem je centralni regulator funkcija organizma; deli se na CNS i PNS.
- Osnovna ćelija je neuron koji prenosi nervni impuls; glija ćelije imaju pomoćne funkcije.
- Nervni impuls se prenosi kao akcioni potencijal, a sinapse omogućavaju hemijski prenos preko neurotransmitera.
- Mozak se sastoji iz više funkcionalnih oblasti sa specifičnim ulogama (pokret, govor, čula, vegetativne funkcije).
- Periferni nervni sistem uključuje senzorne i motoričke puteve; somatski deo upravlja skeletnim mišićima, a autonomni unutrašnjim organima.
- Autonomni nervni sistem ima dve komponente – simpatikus (borba) i parasimpatikus (odmor).
- Refleksi omogućavaju brze, automatske odgovore; važni su za zaštitu i osnovne funkcije.
- Moždana kora se sastoji od primarnih, sekundarnih i asocijativnih oblasti koje omogućavaju višu kognitivnu obradu.
- Jezik i govor su lateralizovani – Brokina oblast (produkcija govora) i Vernikeova oblast (razumevanje govora) nalaze se u levoj hemisferi kod većine ljudi.
- Pamćenje se deli na kratkoročno i dugoročno; hipokampus ima ključnu ulogu u konsolidaciji deklarativne memorije.
- Učenje zavisi od motivacije, pažnje i neurotransmitera, a uključuje sinaptičku plastičnost.
- Spavanje se sastoji od REM i NREM faza; važno je za regeneraciju, memoriju i emotivnu stabilnost.
- Cirkadijalni ritmovi, melatonin i retikularna formacija regulišu prelazak između budnosti i sna.

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

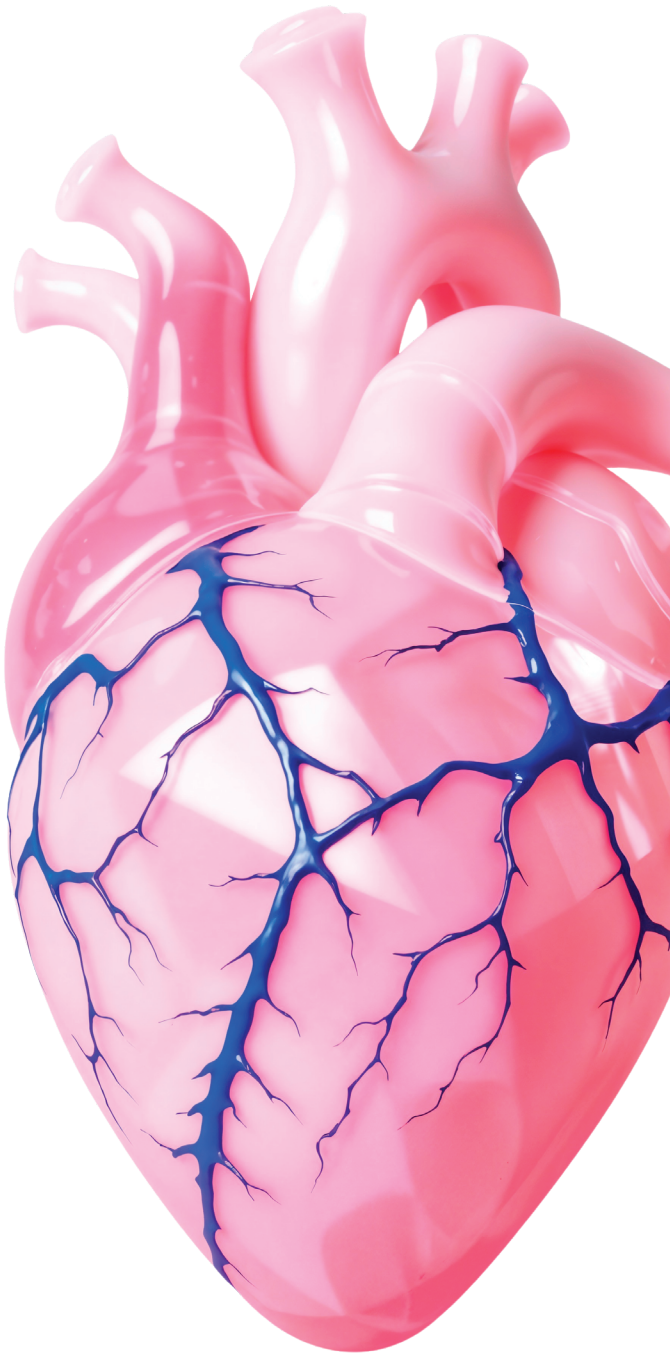
Costanzo LS. Physiology. 7th ed. Elsevier; 2022.

Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 4th ed. Elsevier; 2022.

Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(12):765–777.

12. Poglavlje





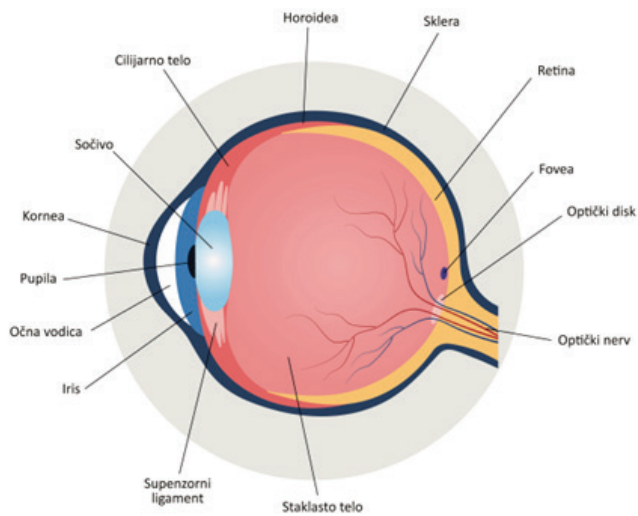
ČULA

12. ČULA

12.1. FIZIOLOGIJA OKA

Organ čula vida su oči, koje predstavljaju kompleksno čulo, odnosno optički instrument koji prelama svetlosne zrake, projektuju ih na retinu, odakle se prenose informacije do centra za vid.

Struktura oka je složena i sastoji se od tri sloja: **sklera** (beonjača), **horoidea** (sudovnjača) i **retina** (mrežnjača). Sklera je neprovidna osim u prednjem delu gde je providna i zove se **kornea** ili rožnjača. Preko kornee prelazi **konjuktiva** ili vežnjača, odnosno mukozona membrana. Unutrašnjost oka ispunjavaju očne komore sa vodenastom tečnošću, providno elastično sočivo i želatinozno staklasto telo.



Slika 12.1. Struktura oka

Očne komore su podeljene **irisom** ili dužicom koji je pigmentisan i sastoji se od cirkularnih i radijalnih mišićnih vlakana sa otvorom na sredini koji se zove **pupila** ili zenica.

Očno sočivo (*lens*) je providna elastična struktura čiji se oblik menja zahvaljujući cilijarnom mišiću. Sočivo je povezano ligamentima poznatim kao cilijarne zonule (*zonule Zinni*). Kontrakcijom cirkularnih mišićnih vlakana dolazi do opuštanja zonula i ispupčenja sočiva (akomodacija za blizinu) ili **mioze**

(skupljanja pupile) pod kontrolom parasimpatikusa, dok kontrakcija radijalnih vlakana dovodi do zatezanja zonula i stanjivanja sočiva (akomodacija za daljinu) ili **midrijaze** (širenje pupile) pod kontrolom simpatikusa. Dužica, cilijarno telo i vežnjača se zajednički nazivaju uvea.

Najveći deo unutrašnjosti oka čini **staklasto telo** – providna, želatinozna loptasta masa koja ispunjava prostor između sočiva i mrežnjače i omogućava prolazak svetlosti. Nervni elementi mrežnjače povezani su posebnim tipom glija ćelija koje se zovu **Milerove ćelije**. One formiraju unutrašnju graničnu membranu i služe kao stabilizujuća i nutritivna veza između mrežnjače i staklastog tela. Njihovi produžeci dodatno povećavaju ukupnu debljinu mrežnjače.

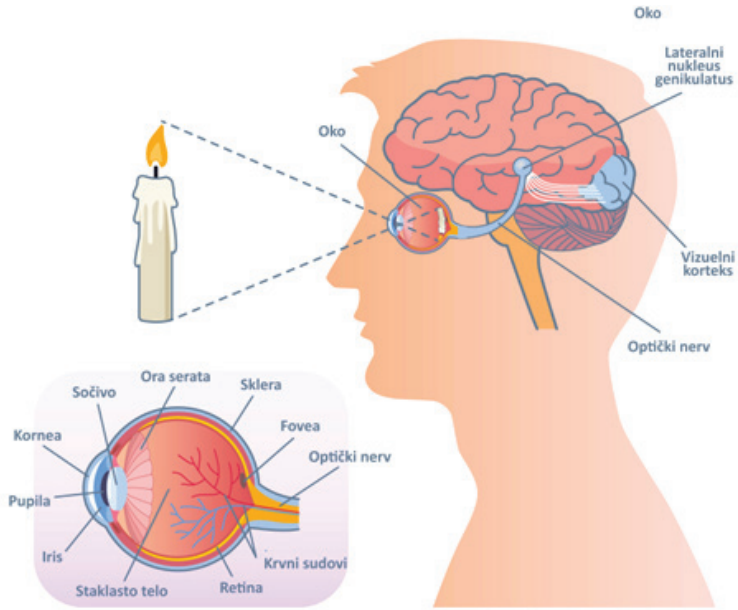
Sve unutrašnje strukture oka uronjene su u **očnu vodicu**, bistru tečnost koju luči cilijarno telo. Očna vodica cirkuliše od zadnje komore, prelazi između irisa i sočiva u prednju komoru, a zatim se drenira kroz trabekularnu mrežu i **Šlemov kanal** u venski sistem.

Glavne funkcije očne vodice su održavanje intraokularnog pritiska i ishrana avaskularnih struktura poput rožnjače i dužice. Postoje dve vrste intraokularne tečnosti: a) ***humor aqueosus*** – očna vodica i b) ***humor vitreous*** – tečnost staklastog tela.

Očna vodica nastaje iz krvne plazme aktivnim transportom jona Na^+, Cl^- i HCO_3^- u cilijarnim nastavcima. Odliva se kroz iridokornealni ugao, a Šlemov kanal ima ključnu ulogu u njenom uklanjanju. Prosečan intraokularni pritisak iznosi oko **15 mmHg**. Ukoliko dođe do poremećaja u oticanju očne vodice, dolazi do **povećanja intraokularnog pritiska**, što predstavlja osnovu nastanka **glaukoma**.

Prolaz svetlosti kroz oko i refrakcioni aparati

Funkcija vida započinje prolaskom svetlosnih zraka kroz providne strukture oka, koje ih prelamaju i fokusiraju na mrežnjaču. Svetlosni zrak, pre nego što dospe do fotoreceptora, mora da prođe kroz sledeće optičke komponente: **rožnjaču, očnu vodicu, pupilu, sočivo** i **staklasto telo**.



Slika 12.2. Prolaz svetla kroz oko

Najvažniji refrakcioni aparat oka je **rožnjača (kornea)**, koja ima najveći indeks prelamanja. Ona je odgovorna za većinu ukupne dioptrijske moći oka. Međutim, **sočivo** ima mogućnost promene zakrivljenosti, odnosno **akomodacije**, što ga čini ključnim za jasno viđenje predmeta na različitim udaljenostima.

Nakon prolaska kroz rožnjaču, svetlost prolazi kroz **pupilu**, čiji otvor reguliše količinu svetlosti koja ulazi u oko. Zatim sledi prolazak kroz **sočivo**, koje dodatno prelama svetlosne zrake i fokusira ih na žutu mrlju (*macula lutea*) retine, tačnije na ***foveu centralis***, mesto najjasnijeg vida.

Staklasto telo, iako nema dioptrijsku moć, održava sferičnost očne jabučice i propušta svetlost ka mrežnjači.

Slika koja se projektuje na mrežnjači je **inverzna** – izvrnuta i obrnutog položaja levo-desno. Zahvaljujući urođenoj organizaciji vidnih puteva i plastičnosti moždane kore, mozak interpretira ovu sliku ispravno, pa svet i objekte percipiramo u pravom položaju.

Žižna daljina i akomodacija

Žižna daljina predstavlja udaljenost na kojoj se svetlosni zraci koji dolaze paralelno skupljaju u jednoj tački na mrežnjači. Kada je predmet udaljen 6 metara ili više, svetlosni zraci se mogu smatrati paralelnim i tada je sočivo u stanju **relaksacije – akomodacija nije potrebna**. Ovo stanje naziva se ***punctum remotum*** – najudaljenija tačka jasnog vida bez akomodacije.

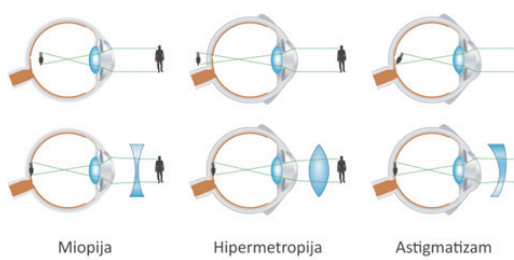
Međutim, kako se predmet približava, svetlosni zraci postaju divergentni i bez dodatnog prelamanja slika bi se projektovala iza mrežnjače. Zato se uključuje **akomodacija**, pri kojoj sočivo menja oblik (postaje ispupčenije) i time se povećava njegova dioptrijska moć. Najbliža tačka na kojoj se predmet još vidi jasno uz maksimalnu akomodaciju zove se ***punctum proximum***. Kod mladih osoba ta udaljenost je oko 15 cm, dok se sa godinama povećava usled gubitka elastičnosti sočiva.

Ova pojava se naziva **prezbiopija** (staračka dalekovidost), zbog koje starije osobe imaju potrebu da tekst odmiču od očiju da bi ga jasno videle. Prezbiopija se koriguje **sabirnim (konveksnim)** sočivima.

Refrakcione greške i korekcije

Ukoliko se svetlosni zraci ne fokusiraju tačno na mrežnjaču, javljaju se **refrakcioni defekti** vida. Najčešći su:

- **Miopija (kratkovidost)** – svetlosni zraci se prelamaju **ispred mrežnjače**. Uzrok može biti produžena očna jabučica ili prevelika dioptrijska moć. Koriguje se **rasipnim (konkavnim)** sočivima.
- **Hipermetropija (dalekovidost)** – zraci se fokusiraju **iza mrežnjače**, najčešće zbog kratke očne jabučice ili slabe prelomne moći sočiva. Koriguje se **sabirnim (konveksnim)** sočivima.
- **Astigmatizam** – nepravilna zakrivljenost rožnjače ili sočiva dovodi do različitog prelamanja u različitim meridijanima. Slika je zamućena. Koriguje se **cilindričnim** sočivima.



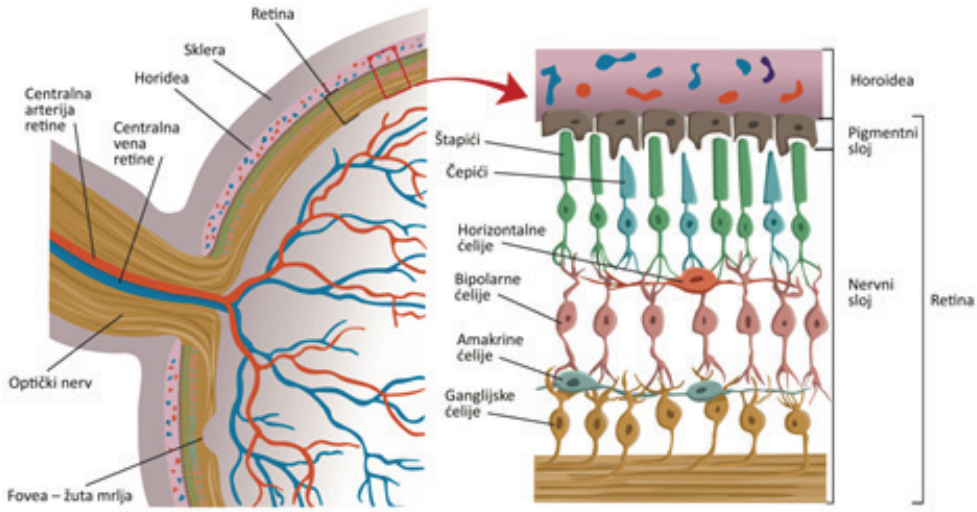
Slika 12.3. Najčešći refrakcioni defekti

U savremenoj medicini, pored naočara i kontaktnih sočiva, za korekciju refrakcionih anomalija koriste se i hirurške metode poput **laserske refraktivne hirurgije** (LASIK).

Retina i fototransdukcija

Retina (mrežnjača) je unutrašnji sloj oka koji sadrži specijalizovane nervne ćelije – **fotoreceptore**, ali i niz interneurona koji vrše preliminarnu obradu svetlosnih informacija. Retina ima deset histoloških slojeva, ali fiziološki najvažniji su:

- **fotoreceptorski sloj**: sadrži **štapiće** i **čepiće**,
- **bipolarni sloj**: interneuroni koji povezuju fotoreceptore sa ganglijskim ćelijama, i
- **ganglijski sloj**: čije aksoni čine ***nervus opticus***.



Slika 12.4. Retina

U centralnom delu mrežnjače nalazi se **žuta mrlja** (***macula lutea***), sa centrom ***fovea centralis***, gde je **najjača oštrina vida** i gde su prisutni samo čepići. Ka periferiji opada broj čepića, a raste broj štapića, koji dominiraju u perifernim delovima retine.

Štapići omogućavaju vid u uslovima slabog osvetljenja (noćni ili skotopski vid), ali ne razaznaju boje. **Čepići** su odgovorni za dnevni (fotopski) i kolorni vid, sa visokom prostornom rezolucijom.

Fotopigmenti i svetlosna transdukcija

Svetlost mora da prođe kroz čitavu retinu da bi dospela do najdubljih slojeva gde se nalaze svetlosno osetljive strukture u štapićima i čepićima. Ključni molekul u procesu pretvaranja svetlosne energije u električni signal je **rodopsin** u štapićima, dok čepići sadrže različite tipove **opsina**.

Rodopsin je sastavljen od: **opsina** (glikoprotein) i **retinala** (aldehid vitamina A).

U **mraku**, rodopsin je netaknut. Unutar receptora je visok nivo **cGMP**, koji održava Na^+ kanale otvorenim, omogućavajući stalan **ulazak natrijuma** i održavanje depolarizovanog membranskog potencijala (~ -40 mV). U ovom stanju dolazi do **kontinuiranog lučenja glutamata**, koji deluje **inhibitorno** na bipolarne ćelije.

Kada svetlosni foton pogodi rodopsin, dolazi do izomerizacije **11-cis-retinala** u ***all-trans*-retinal**. To aktivira G-protein **transducin**, koji pokreće **enzimsku kaskadu** u kojoj dolazi do **razgradnje cGMP**. Usled toga se **zatvaraju Na^+ kanali**, membrana se **hiperpolarizuje** (–70 mV), a **lučenje glutamata se smanjuje**. Ova promena oslobađa ekscitatorni signal na bipolarne i ganglijske ćelije.

Ganglijske ćelije su jedine u mrežnjači koje generišu **akcioni potencijal**. Njihovi aksoni formiraju optički nerv, koji prenosi signal dalje ka mozgu.

Adaptacija na svetlost i mrak

Adaptacija na različite svetlosne uslove ima dve komponente:

1. **promenu širine zenice** – brzo sužavanje (mioza) na svetlu i širenje (midrijaza) u tami, i
2. **hemijsku adaptaciju fotoreceptora**: na jakom svetlu, dolazi do razgradnje rodopsina – osetljivost oka opada a u mraku, rodopsin se ponovo sintetiše, osetljivost raste.

Čepići se adaptiraju brzo, ali ograničeno (do 100×), dok štapići imaju mnogo veću osetljivost i njihova adaptacija može povećati senzitivnost i do **25.000 puta**. Ukupno, oko može prilagoditi osetljivost i do **milion puta** u odnosu na promenu svetlosnih uslova.

Klinički primer:

Nedostatak vitamina A onemogućava sintezu rodopsina i dovodi do **noćnog slepila (hemeralopije)**.

Kritična frekvencija stapanja

Iako pojedinačni svetlosni nadražaji traju vrlo kratko (delić sekunde), zbog tzv. **inercije vida**, naše oko ih registruje kao kontinuitet. Kada se svetlosni impulsi pojavljuju dovoljno brzo, mi ih doživljavamo kao neprekidnu sliku – ovo je osnova funkcionisanja **filmova i animacija**. Granica pri kojoj se nadražaji stapaju u kontinualnu sliku naziva se **kritična frekvencija stapanja** i zavisi od osvetljenja, u mraku: ~ 5 Hz, a na svetlu: ~ 60 Hz.

Prenos signala kroz optički nerv, optičku hijazmu i primarnu vidnu koru

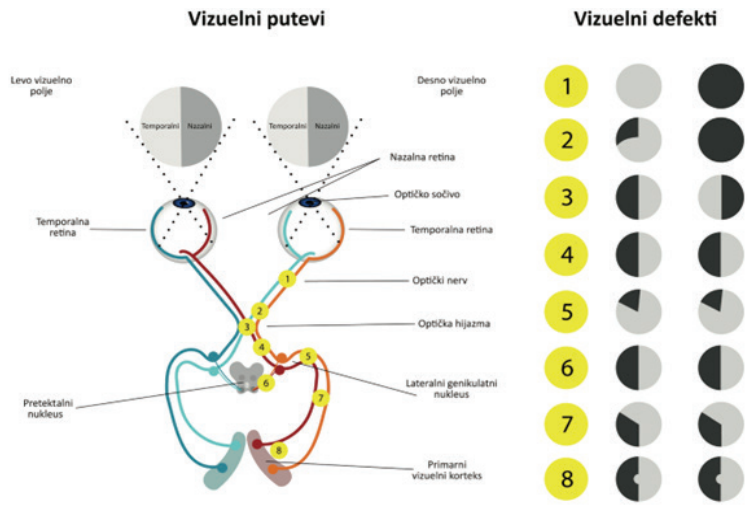
Nakon što ganglijske ćelije retine generišu **akcione potencijale**, njihovi aksoni se okupljaju i formiraju ***nervus opticus*** **(II kranijalni nerv)**. Ovaj živac izlazi iz oka kroz ***discus opticus*** – mesto bez fotoreceptora koje nazivamo **slepa mrlja** (***papilla nervi optici***).

Optička hijazma (*chiasma opticum*)

Oba optička nerva iz levog i desnog oka se susreću na bazi mozga i tu dolazi do **delimičnog ukrštanja vlakana**. Vlakna sa:

- **nazalne polovine retine** – ukrštaju se i prelaze na suprotnu stranu,
- **temporalne (slepoočne) polovine retine** – ne ukrštaju se i ostaju na istoj strani.

Nakon hijazme, vlakna nastavljaju kao **optički traktusi**, koji sadrže informacije iz **kontralateralnog vidnog polja** (npr. desni optički trakt sadrži informacije iz levog vidnog polja oba oka).



Slika 12.5. Vizuelni put i ispadi u vidnom polju

Ova organizacija omogućava da svaka hemisfera mozga obrađuje **suprotno vidno polje** iz oba oka. To je ključ za **binokularni vid** i prostornu orijentaciju.

Lateralno kolenasto telo (*corpus geniculatum laterale*)

Optički traktusi završavaju u **lateralnim kolenastim telima talamusa**, gde se aksoni ganglijskih ćelija sinaptički povezuju sa neuronima **drugog reda**. Ovi neuroni zatim projektuju vlakna kroz **vidnu radijaciju (*radiatio optica*)** do **primarne vidne kore** u okcipitalnom režnju (Brodmanovo područje 17, *area striata*).

Pored toga, neka vlakna iz optičkog trakta idu i ka:

- **superiornim kolikulusima** (refleksi pokreta očiju),
- **pretektalnoj zoni** (pupilarni refleksi), i
- **suprahijazmatičnom jedru hipotalamusa** (cirkadijalni ritmovi).

Primarna vidna kora (*cortex visualis primarius*)

Smeštena u **okcipitalnom režnju**, primarna vidna kora je odgovorna za:

- obradu osnovnih elemenata slike: **oblik, kontrast, boja, položa**j, i
- razlikovanje svetlog i tamnog, horizontalnih i vertikalnih linija.

Informacije se zatim prosleđuju u **sekundarne i tercijarne vidne oblasti**, gde se vrši integracija sa drugim senzorima i memorijom – što omogućava **prepoznavanje lica, predmeta i pokreta**.

Specifična organizacija vidne kore je **retinotopična** – određena tačka na mrežnjači projektuje se na specifično mesto u kori. *Fovea centralis* zauzima nesrazmerno veliki deo korteksa jer predstavlja centar oštrog vida.

Klinička korelacija: Ispadi u vidnom polju

Oštećenje na bilo kom nivou vizuelnog puta dovodi do **karakterističnih ispada u vidnom polju**, tzv. **anopsija**:

- **Oštećenje optičkog nerva** – potpuni gubitak vida na tom oku
- **Oštećenje hijazme (npr. tumor hipofize)** – **bitemporalna hemianopsija** (ispad temporalnih polja oba oka)
- **Oštećenje optičkog trakta** – **homonimna hemianopsija** (isti deo vidnog polja obe oči)
- **Oštećenje vidne kore** – kvadrantanopsije ili centralni ispadi (npr. makularna degeneracija)

12.2. ČULO SLUHA

Čulo sluha omogućava percepciju zvuka – jedne od ključnih komponenti komunikacije, prostorne orijentacije i prepoznavanja opasnosti u okruženju. Zvuk je mehanička vibracija koja se širi kroz vazduh ili druge medijume, a čovek je sposoban da detektuje frekvencije od 20 do 20.000 Hz. Najosetljiviji smo na frekvencijski opseg ljudskog govora (300–3500 Hz).

Da bi čovek čuo zvuk, on mora biti transformisan iz mehaničkog talasa u nervni impuls, koji se prenosi do slušnog korteksa. Taj proces se odvija kroz složeni sistem koji uključuje **spoljašnje, srednje** i **unutrašnje uvo**.

Anatomija slušnog aparata

Uvo se sastoji iz tri funkcionalna dela:

1. Spoljašnje uvo

Obuhvata:

- **ušnu školjku (*auricula*)** – sakuplja i usmerava zvučne talase, i
- **spoljašnji slušni kanal (*meatus acusticus externus*)** – vodi zvuk do bubne opne.

U ovom delu može doći do nakupljanja cerumena (ušne masti), što može izazvati mehaničku nagluvost. Takođe, spoljašnje uvo je podložno zapaljenjima (*otitis externa*).

2. Srednje uvo

Nalazi se između bubne opne i ovalnog prozora, i sadrži:

- **tri slušne koščice**:
  - **čekić (*malleus*)** – povezan sa bubnom opnom,
  - **nakovanj (*incus*)**, i
  - **uzengiju (*stapes*)** – oslanja se na ovalni prozor unutrašnjeg uva.

Zajedničkim dejstvom koščice pojačavaju zvučne vibracije do **20 puta.**

Srednje uvo sadrži i:

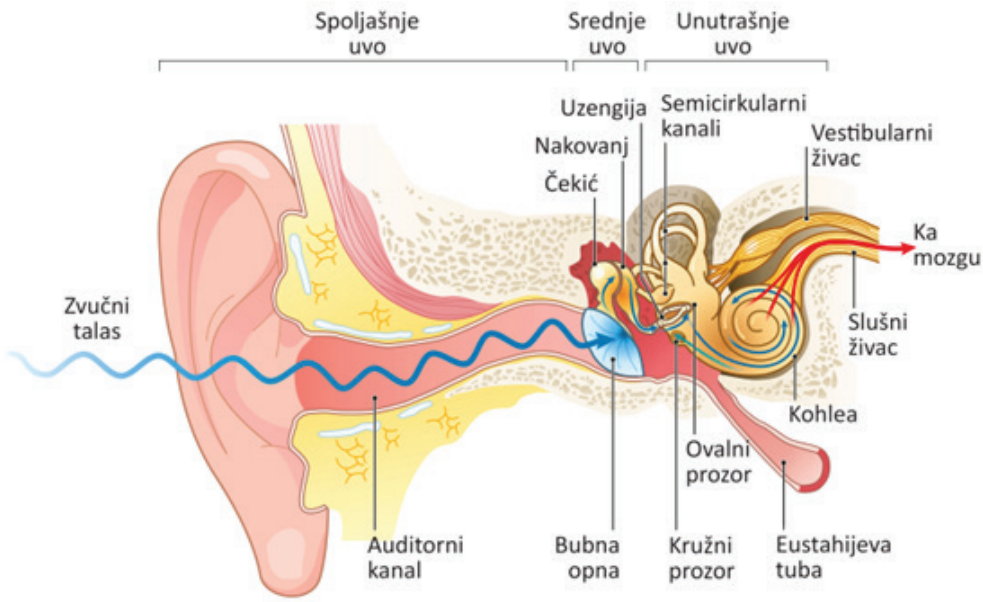
- ***m. tensor tympani*** i ***m. stapedius*** – mišiće koji štite unutrašnje uvo od prejakih zvukova kroz tzv. **refleks slabljenja** (*reflexus tympanicus*), i
- **Eustahijevu tubu (*tuba auditiva*)** – povezuje srednje uvo sa ždrelom i omogućava izjednačavanje pritiska.

3. Unutrašnje uvo (labirint)

Smešteno je u petroznoj kosti i sadrži:

- **puž (*cochlea*)** – organ sluha, i
- **predvorje i polukružne kanale** – organe ravnoteže.

U pužu se nalazi **Kortijev organ** – primarni receptor zvuka.

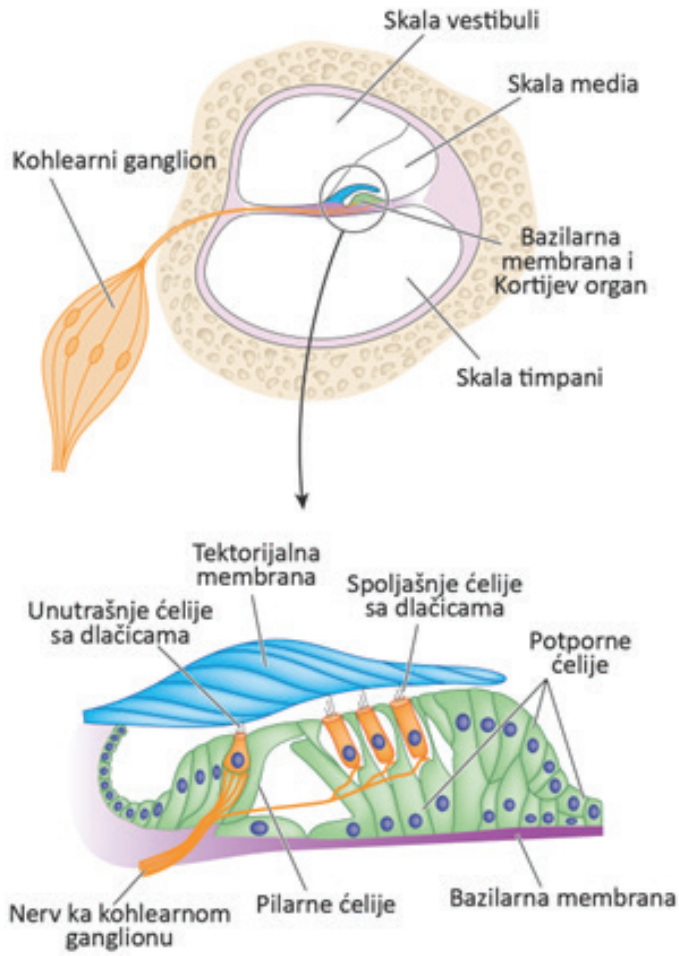


Slika 12.6. Čulo sluha i prenos zvuka

Mehanizam prenosa zvuka

1. **Zvučni talas** ulazi kroz spoljašnje uvo i dolazi do **bubne opne**, koja počinje da vibrira.
2. Vibracije se prenose preko **slušnih koščica** i završavaju na **ovalnom prozoru**.
3. Pokretanje ovalnog prozora izaziva talas u perilimfi unutar puža.
4. Talas mehanički deformiše **bazilarnu membranu**, na kojoj se nalazi **Kortijev organ.**
5. Pokretanje **dlačica (stereocilija)** na ćelijama Kortijevog organa izaziva otvaranje jonskih kanala → **generisanje receptorskog potencijala**.

Stereocilije su povezane **tip-linkovima**, koji se mehanički rastežu i otvaraju kanale za **K^+ i Ca^{2+}** jone, što dovodi do depolarizacije i oslobađanja neurotransmitera (glutamata) na sinapsama sa **spiralnim ganglijskim neuronima**.



Slika 12.7. Mehanizam prenosa zvuka

Prenos do slušne kore

Nervni impuls se širi:

1. od **Kortijevog organa** → **spiralnog gangliona** (nervne ćelije prvog reda),
2. Kroz ***n. cochlearis*** do **kohlearnog jedra u moždanom stablu**,
3. preko ***lemniscus lateralis*** do **inferiornog kolikulusa i medijalnog genikulatnog tela** (***corpus geniculatum mediale***), i
4. do **primarne slušne kore** u temporalnom režnju (Brodmanova polja 41 i 42).

Zahvaljujući **bilateralnoj projekciji**, gubitak jednog *n. cochlearisa* ne mora izazvati potpuno oštećenje sluha, jer se informacije iz oba uva prenose ka obe hemisfere.

Frekvencija i intenzitet

- **Frekvencija** određuje visinu zvuka (Hz), a **intenzitet** određuje jačinu (dB).
- Ljudski prag čujnosti je ~ 0 dB, dok zvuci iznad **120 dB izazivaju bol**, a iznad 100 dB dugotrajno oštećenje.
- Sa godinama se smanjuje sposobnost percepcije visokih frekvencija – **presbiakuzija**.

Klinička korelacija: Oštećenje sluha

- **Mehanička nagluvost (konduktivna)** – oštećenje spoljašnjeg ili srednjeg uva (npr. cerumen, otoskleroza).
- **Neurogeno oštećenje (sensorineuralna gluvoća)** – oštećenje Kortijevog organa, spiralnog gangliona ili slušnih puteva.
- **Tinitus** – perzistentni subjektivni osećaj zvuka bez spoljašnjeg izvora (npr. šum, zviždanje).
- ***Otitis media*** – česta infekcija kod dece, sa posledičnim slabljenjem sluha.

Vestibularni aparat – čulo ravnoteže

Vestibularni aparat je deo unutrašnjeg uva i omogućava održavanje **ravnoteže, orijentaciju u prostoru** i koordinaciju pokreta glave i tela. Sastoji se iz dva glavna dela:

- **predvorja (*vestibuluma*)**: sadrži dve vrećaste strukture – **sakulus i utrikulus**, i
- **polukružnih kanala (*ductus semicirculares*)**: tri kanala orijentisana u tri međusobno upravna pravca (horizontalni, prednji i zadnji).

Ove strukture su ispunjene **endolimfom** i okružene **perilimfom**, kao i puž. Receptori su **mehanoreceptori** koji detektuju pomeranje tečnosti izazvano promenom položaja glave ili ubrzanjem.

Utrikulus i sakulus – detekcija pravolinijskog kretanja

Utrikulus i sakulus sadrže specijalizovane zone nazvane **makule**, koje su građene od:

- **ćelija sa dlačicama** (receptora),
- **otolitičnih membrana** (želatinozne mase), i
- **otolita** – kristala kalcijum-karbonata.

Kada se glava pomera ili telo ubrzava, otoliti pomeraju membranu, savijaju stereocilije i izazivaju **promenu membranskog potencijala** receptorskih ćelija → prenos informacije o **pravolinijskom ubrzanju i položaju glave u odnosu na gravitaciju**.

- **Utrikulus** detektuje horizontalna pomeranja (npr. vožnja automobilom).
- **Sakulus** detektuje vertikalna pomeranja (npr. dizanje liftom).

Polukružni kanali – detekcija rotacije

Na proširenim delovima svakog kanala (ampule) nalaze se **kupule** – želatinozne strukture koje sadrže:

- **receptorske ćelije sa dlačicama**, i
- **senzornu strukturu** – ***crista ampullaris***.

Kada se glava rotira, endolimfa u kanalu zaostaje zbog inercije, savija kupulu i aktivira receptore → prenosi informaciju o **rotacionom kretanju** u određenoj ravni. Zahvaljujući orijentaciji u tri pravca, sve moguće rotacije glave se mogu detektovati.

Prenos signala i refleksi

Impulsi iz vestibularnih receptora putuju preko:

- ***n. vestibularis*** → **vestibularna jedra u moždanom stablu** (pons i produžena moždina). Vestibularna jedra se projektuju u talamus, a odatle u primarnu somatosenzornu koru.
- Projekcije dalje idu i ka:
  - **okulomotornim jezgrima (III, IV, VI)** – omogućavaju **vestibulo-okularni refleks (VOR)** koji stabilizuje pogled pri pokretima glave,
  - **cerebelumu** – koordinacija pokreta i balansa, i
  - **spinalnim motornim neuronima** – posturalni refleksi (vestibulospinalni traktovi).

Klinička korelacija – vestibularne disfunkcije

- **Vertigo** – osećaj rotacije okoline; često kod poremećaja polukružnih kanala
- **Benigni paroksizmalni položajni vertigo (BPPV)** – otoliti ulaze u kanale i remete funkciju
- **Meniereova bolest** – poremećaj endolimfe, karakteristična trijada: vertigo, zujanje u ušima (tinitus), gubitak sluha
- Ve**stibularna ataksija** – nesigurnost u hodu i stajanju, naročito pri zatvorenim očima.

12.3. ČULO MIRISA

Čulo mirisa (olfaktorni sistem) omogućava percepciju mirisnih molekula u vazduhu i ima ključnu ulogu u detekciji hrane, upozorenju na opasnost (npr. dim, gas) i u emocionalnoj i memorijskoj obradi. Iako je kod čoveka relativno manje razvijeno u poređenju sa životinjama, i dalje ima veliki značaj za kvalitet života.

Anatomija mirisnog sistema

Receptori za miris nalaze se u olfaktornoj regiji nosne sluzokože (*regio olfactoria*), koja pokriva gornji deo nosne pregrade i gornje nosne školjke. Ova regija sadrži:

- olfaktorne receptorske ćelije – primarne bipolarne nervne ćelije,
- potporne ćelije, i
- bazalne ćelije – progenitorske ćelije koje obnavljaju receptore.

Olfaktorne ćelije su jedini neuroni u CNS-u koji se redovno regenerišu (na ~ 30–60 dana). Mirisni molekuli moraju da se rastvore u mukusu koji luče Boumanove žlezde kako bi stimulisale receptore.

Mehanizam transdukcije mirisa

1. Mirisni molekul se veže za receptor na cilijama olfaktornih neurona.
2. Aktivira se G-protein i adenilat-ciklaza.
3. Povećava se cAMP koji otvara Na+/Ca2+ kanale → depolarizacija.
4. Ukoliko je stimulus dovoljan, generiše se akcioni potencijal.

Svaka ćelija izražava jedan tip receptora, ali receptori su neselektivni – isti molekul može stimulisati više receptora, i obrnuto. Ovo omogućava veliku diskriminaciju mirisa.

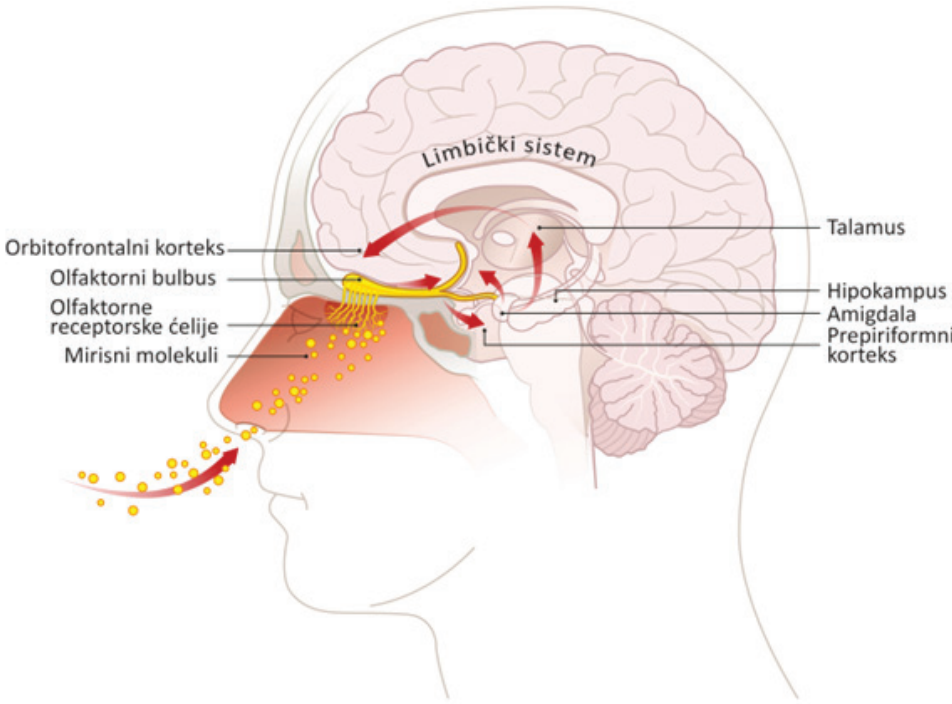
Prenos do mozga i centralna obrada

Aksoni olfaktornih neurona prolaze kroz *lamina cribrosa* i ulaze u *bulbus olfactorius*, gde prave sinapsu sa mitralnim i *tufted* ćelijama (ćelije sa čuperkastim dendritima) u glomerulima.

Nakon toga, signal se prenosi kroz *tractus olfactorius* ka:

- primarnoj olfaktornoj kori (*area prepiriformis*),
- amigdali,
- hipokampusu, i
- hipotalamusu.

Ovo je jedino čulo koje zaobilazi talamus pre nego što stigne do korteksa. Time se objašnjava neposredna povezanost mirisa sa emocijama i sećanjem (npr. miris kolača može odmah probuditi sećanje na detinjstvo, jer put ide direktno do centara za emocije i pamćenje).



Slika 12.8. Čulo mirisa

Svojstva čula mirisa

- Brza adaptacija na poznate mirise
- Diskriminacija > 10.000 mirisa
- Glomerulska obrada i bočna inhibicija (proces u kome aktivacija jednog neurona inhibira susedne neurone, čime se povećava kontrast između signala i poboljšava oštrina percepcije) pojačavaju selektivnost

Klinička korelacija: Poremećaji mirisa

- Anosmija – potpuni gubitak čula mirisa (trauma, infekcije, neurodegeneracija)
- Hiposmija – smanjen miris
- Parosmija – iskrivljeno prepoznavanje mirisa
- Fantomosmija – percepcija mirisa bez stimulansa (npr. tumor)

Testiranje mirisa (*n. olfactorius*) koristi se u neurološkom pregledu uz poznate mirise (npr. kafa, vanila, lavanda), pri čemu je važno pomenuti da je tokom pandemije COVID-19 aromaterapija (naročito upotreba etarskih ulja poput ruže, eukaliptusa, karanfilića i limuna) bila korišćena za stimulaciju čula kod pacijenata sa poremećajem mirisa (anosmijom i hiposmijom), ali i za poboljšanje raspoloženja i olakšanje stresa.

12.4. ČULO UKUSA

Čulo ukusa (gustatorni sistem) omogućava detekciju hemijskih supstanci rastvorenih u pljuvački, i ima ključnu ulogu u prepoznavanju hrane, zaštiti od potencijalno štetnih materija (npr. gorčina, kiselost) i u kontroli varenja kroz refleksne mehanizme (lučenje pljuvačke, enzima i insulina).

Ljudsko čulo ukusa može da razlikuje pet osnovnih kvaliteta:

- slatko,
- slano,
- kiselo,
- gorko, i
- umami (ukus glutamata, npr. soja sos).

Anatomija i raspored receptora

Receptori za ukus nalaze se u ukusnim pupoljcima (*caliculi gustatorii*) smeštenim u:

- jezičkim papilama (najviše na jeziku),
- mekom nepcu, i
- ždrelu i epiglotisu.

Na jeziku razlikujemo tri vrste papila koje sadrže pupoljke:

1. *papillae fungiformes* – vrh i bočne strane jezika,
2. *papillae foliate* – bočne strane zadnjeg dela jezika, i
3. *papillae vallatae* – oblik obrnutog slova V na bazi jezika.

Svaki ukusni pupoljak sadrži:

- gustatorne (senzorne) ćelije,
- potporne ćelije, i
- bazalne ćelije (regenerativne, obnavljaju receptore svakih ~ 10 dana).

Ukusne ćelije imaju mikrovile koje izviruju u tzv. ukusnu poru, gde dolazi do kontakta sa molekulima iz hrane.

Mehanizam transdukcije ukusa

Ukusne supstance moraju da se rastvore u pljuvački i difunduju do receptora na mikrovilima.

Mehanizmi transdukcije po tipu ukusa:

Tip ukusa	Mehanizam
Slano	Ulazak Na+ jona → depolarizacija
Kiselo	Ulazak H+ jona → depolarizacija
Slatko	G-protein (gustducin) → cAMP → zatvaranje K+ kanala
Gorko	G-protein → IP3 → otpuštanje Ca2+ iz depoa
Umami	Receptor za glutamat → G-protein → depolarizacija

Depolarizacija gustatorne ćelije dovodi do otpuštanja neurotransmitera na sinapsi sa aferentnim vlaknima.

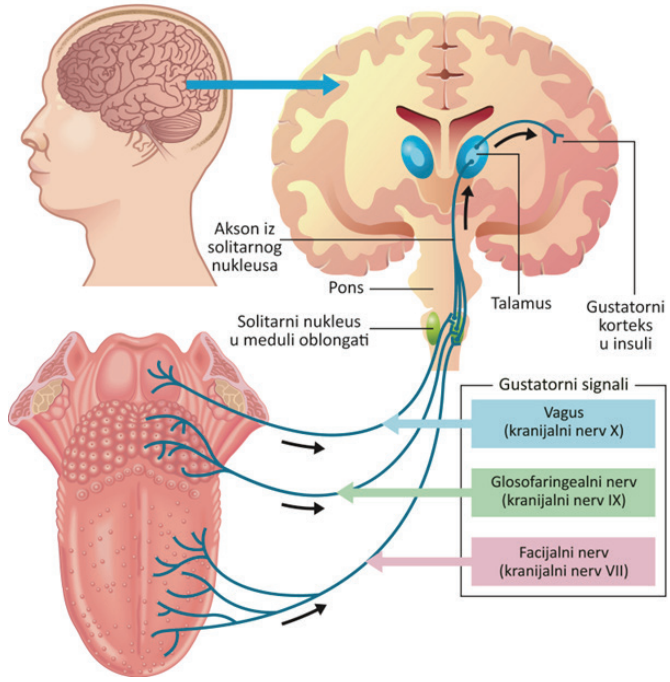
Prenos signala do gustatorne kore

Impulsi iz pupoljaka putuju putem:

- *n. facialis* (VII) – prednje 2/3 jezika,
- *n. glossopharyngeus* (IX) – zadnja 1/3 jezika, i
- *n. vagus* (X) – grlo, epiglotis.

Konvergiraju u *nucleus tractus solitarii*, zatim preko talamusa (*nucleus ventralis posteromedialis*) stižu do:

- primarne gustatorne kore (insula i operkulum parijetalnog režnja).



Slika 12.9. Čulo ukusa

Interakcija sa mirisom i dodirom

Doživljaj ukusa je kombinacija ukusa, mirisa i dodira (temperatura, tekstura). Zato kod prehlade ili anosmije, hrana „nema ukus". Ljute ili pepermint supstance stimulišu trigeminalna vlakna (*n. trigeminus*), a ne receptore ukusa. Važno je naglasiti da se ljuto ne smatra zasebnim ukusom, jer kapsaicin (sastojak čili paprike) ne aktivira gustatorne receptore, već stimuliše nocireceptore i termoreceptore u trigeminalnim vlaknima. Ovaj osećaj je kombinacija bola, toplote i hemijskog nadražaja, i često se naziva hemestezija.

Klinička korelacija:

- Ageuzija – potpuni gubitak ukusa (npr. oštećenje *n. facialis*)
- Hipogeuzija – smanjen osećaj ukusa
- Disgeuzija – izmenjen, neprijatan ukus (npr. kod COVID-19, hemioterapije)
- Parageuzija – doživljaj ukusa bez stimulansa (npr. epilepsija insule)

Gubitak ukusa i mirisa bio je čest simptom infekcije SARS-CoV-2, često reverzibilan, ali i dugotrajan.

SAŽETAK ZA PAMĆENJE

- Oko je složeni optički i neurofiziološki aparat koji omogućava prepoznavanje oblika, boja, pokreta i dubine.
- Građa oka obuhvata tri osnovna sloja (sklera, horoidea, retina) i više providnih struktura koje učestvuju u prelamanju svetlosti: rožnjača, očna vodica, sočivo i staklasto telo.
- Intraokularni pritisak održava se produkcijom i drenažom očne vodice kroz Šlemov kanal; poremećaj drenaže dovodi do glaukoma.
- Svetlosni zraci se prelamaju i fokusiraju na mrežnjaču – u normalnim uslovima na foveu centralis. Akomodacijom sočivo menja oblik i omogućava jasan vid na različitim rastojanjima.
- Najčešći refrakcioni poremećaji su miopija (slika ispred mrežnjače), hipermetropija (iza mrežnjače) i astigmatizam (nepravilno prelamanje).
- Retina sadrži fotoreceptore – štapiće za noćni i čepiće za dnevni i kolorni vid. Centralni deo retine sadrži samo čepiće.
- Rodopsin u štapićima i opsini u čepićima pretvaraju svetlosni signal u električni kroz proces fototransdukcije koji uključuje transducin i cGMP.
- U mraku su Na^+ kanali otvoreni i dolazi do stalnog lučenja glutamata; svetlost ih zatvara i inicira hiperpolarizaciju, što omogućava prenos signala.
- Adaptacija na svetlo i mrak uključuje promene u pupili i sintezu/razgradnju rodopsina. Štapići imaju mnogo veću sposobnost adaptacije od čepića.
- Ganglijske ćelije retine generišu akcione potencijale koji se preko optičkog nerva i hijazme prenose do lateralnog kolenastog tela i dalje u primarnu vidnu koru.
- Ukoliko se prekine signal na bilo kom nivou (n. opticus, hijazma, traktus, korteks), dolazi do specifičnih gubitaka u vidnom polju – hemianopsije, kvadrantanopsije, skotoma.
- Zvuk je mehanička vibracija koja se pretvara u električni signal u pužu unutrašnjeg uva.
- Uvo se sastoji od tri dela: spoljašnjeg (prijem zvuka), srednjeg (mehaničko pojačavanje), i unutrašnjeg uva (transformacija).
- Srednje uvo sadrži tri koščice (čekić, nakovanj, uzengija) i mišiće koji regulišu jačinu zvuka.
- Kortijev organ se nalazi na bazilarnoj membrani u pužu i sadrži receptore (dlačaste ćelije) za sluh.

- Otvaranjem mehanički osetljivih jonskih kanala dolazi do depolarizacije i oslobađanja neurotransmitera.
- Slušni put vodi od puža preko moždanog stabla i talamusa do primarne slušne kore u temporalnom režnju.
- Ljudski sluh obuhvata frekvencije 20–20.000 Hz; govorni opseg je 300–3500 Hz.
- Oštećenja sluha mogu biti konduktivna, senzorneuralna ili centralna.
- Vestibularni aparat (sakulus, utrikulus i polukružni kanali) nalazi se u unutrašnjem uvu i omogućava detekciju položaja, ubrzanja i rotacije glave.
- Otoliti u makulama detektuju pravolinijsko ubrzanje, dok kupule u polukružnim kanalima detektuju rotaciju.
- Signali se prenose preko vestibularnog živca do moždanog stabla i dalje do očiju, kičmene moždine i malog mozga.
- Najčešći poremećaji uključuju vrtoglavicu (vertigo), Meniereovu bolest i BPPV.
- Receptori se nalaze u olfaktornoj regiji i redovno se obnavljaju.
- Mirisni molekuli aktiviraju receptore preko G proteina i cAMP.
- Impulsi se prenose bez sinapse u talamusu do kore i limbičkih struktura.
- Mirisi imaju emocionalnu i memorijsku komponentu.
- Poremećaji uključuju anosmiju, parosmiju i bitni su pokazatelji neuroloških bolesti.
- Receptori se nalaze u pupoljcima jezika, nepca i ždrela.
- Postoji 5 osnovnih ukusa: slatko, slano, kiselo, gorko, umami.
- Transdukcija koristi jonske kanale (slano, kiselo) i G-proteine (ostalo).
- Prenos ide putem VII, IX i X n. kranijalnih živaca do gustatorne kore.
- Ukus je kombinacija ukusa, mirisa i trigeminalne stimulacije.
- Poremećaji: ageuzija, hipogeuzija, disgeuzija, parageuzija.

LITERATURA

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje, Beograd: Data Status; 2019.

Ganong William. Ganongov pregled medicinske fiziologije, prvo izdanje na srpskom jeziku. Vladimir Jakovljević glavni redaktor. Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac 2015.

Costanzo LS. Physiology. 7th ed. Elsevier; 2022.

Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 4th ed. Elsevier; 2022.

Julius D. TRP channels and pain. Annu Rev Cell Dev Biol. 2021;37:593–618.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

612(075.8)

ДИКИЋ, Ненад, 1962-
Fiziologija / Nenad Dikić, Marija Anđelković. - 1. izd. - Beograd : Univerzitet Singidunum, 2026 (Beograd : Caligraph). - XI, 319 str. : ilustr. ; 24 cm

Tiraž 400. - Bibliografija uz svako poglavlje.

ISBN 978-86-7912-860-7

1. Анђелковић, Марија, 1980- [autor]
a) Физиологија

COBISS.SR-ID 199237129

© 2026
Sva prava zadržana. Nijedan deo ove publikacije ne može biti reprodukovan u bilo kom vidu i putem bilo kog medija, u delovima ili celini bez prethodne pismene saglasnosti izdavača.

www.singidunum.ac.rs

9 788679 128607

Nenad Dikić
Marija Anđelković

Fiziologija

Ovaj udžbenik je nastao iz jednog jednostavnog, upornog pitanja koje smo godinama slušali od studenata: „Šta tačno treba da učimo?" Posle više krugova preispitivanja kroz nekoliko generacija studenata, dobili smo knjigu koja nudi baš ono što je potrebno: jasan minimum znanja iz fiziologije za studente farmacije – dovoljno da se razume osnova predmeta, polože kolokvijumi i ispit osmišljeni Bolonjskom deklaracijom, i, još važnije, da se bez teškoća nastavi sa patofiziologijom, farmakologijom i farmakoterapijom.

Namerno smo izbegli enciklopedijski pristup i složenost Gajtona, Ganonga i drugih. Umesto toga, svako poglavlje je kratko i funkcionalno: istaknute su ključne poruke, šeme i tabele vode kroz mehanizme, a pitanja za brzu proveru pomažu da se zadrži ono najvažnije. Slike nisu ukras nego vodič – svaka stoji uz koncept koji pomaže da se brže shvati i duže zapamti.

Druga strana medalje je upravo taj vizuelni sloj. Zahvaljujući licencama za originalne ilustracije preuzete sa Shutterstock-a, sav vizuelni materijal u udžbeniku je legalan, dosledan i pažljivo uklopljen u tekst. Svesni smo da nova, „vizuelno pismena" generacija brže uči preko slike nego preko dugačkog pasusa; zato su dijagrami i šeme osmišljeni tako da „otključaju" razumevanje u nekoliko sekundi i podupru pamćenje ključnih ideja.

Ovo je zato „Z-udžbenik" fiziologije – organizovan da se čita u malim celinama, sa jasnim ishodima učenja i označenim „obaveznim znanjem". Cilj nije da pročitate što manje, već da iz svake stranice izvučete maksimum razumevanja uz minimum vremena. Ovaj tekst je mapa, a ne lavirint. Ako posle tri meseca možete da objasnite suštinu homeostaze, prenosa signala, funkcije organa i osnovne kliničke implikacije – postigli smo cilj.

Univerzitet Singidunum