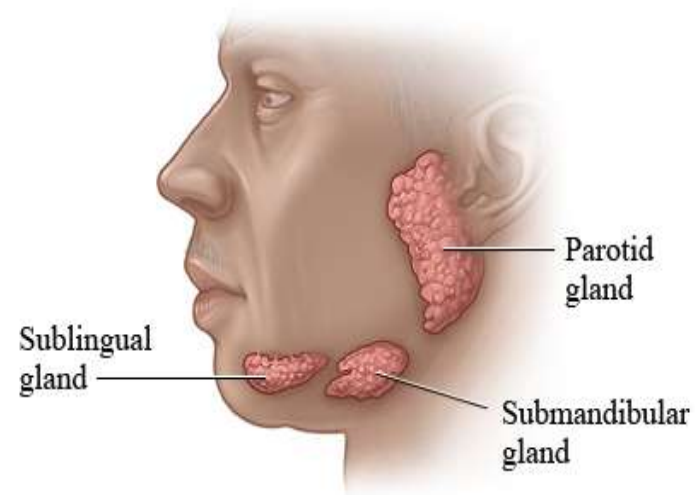


# **Патофизиологија гастроинтестиналног система**

Институт за Патолошку физиологију

# ПОРЕМЕЋАЈИ СЕКРЕЦИЈЕ У УСНОЈ ДУПЉИ

- Пљувачка (*saliva*) секреторни продукт пљувачних жлезда и битан је чинилац одржавања оралне хомеостазе.
- Варење угљених хидрата почиње у усној дупљи под дејством птијалина или  $\alpha$ -амилазе
- Заштитно антимикробно дејство---лизозим



# Сијалореја (птијализам)

- Стање када је повећано лучење пљувачке

- Етиологија:

- 1) Појачан тонус парасимпатикуса
- 2) Запаљенски процеси у усној дупљи
- 3) Трауме
- 4) Абнормалности зуба
- 5) Мождани удар или Паркинсонова болест

# Аптијализам

- Стање када је лучење пљувачке смањено или одсутно
- Етиологија:
  - 1) Повећан тонус симпатикуса
  - 2) Дијабетес, уремија
  - 3) Инфекције пљувачних жлезда
  - 4) Примена лекова (атропин, антихистаминици)

# *Sjögrenov sindrom*

- Прогресивна деструкција екзокриних жлезда због интензивне инфилтрације Т лимфоцита и имунских комплекса.
- Аутоимунско обољење
- Манифестује се сувоћом слuzнице уста- *xerostomia*  
сувоћом коњуктива- *keratoconjunctivitis sicca*
- Јављају се и артритиси, гломерулонефритиси, интерстицијална пнеумонија, хемолитичка анемија

# ПОРЕМЕЋАЈИ ЖЕЛУДАЧНЕ СЕКРЕЦИЈЕ

- **ГАСТРИЧНЕ ЖЛЕЗДЕ**
  - Мукозне ћелије (луче слуз)
  - Главне ћелије (луче пепсиноген)
  - Паријателне ћелије (луче HCl и унутрашњи фактор)
- **ПИЛОРУСНЕ ЖЛЕЗДЕ** – секретују велику количину слузи и гастрина (гастринске ћелије)

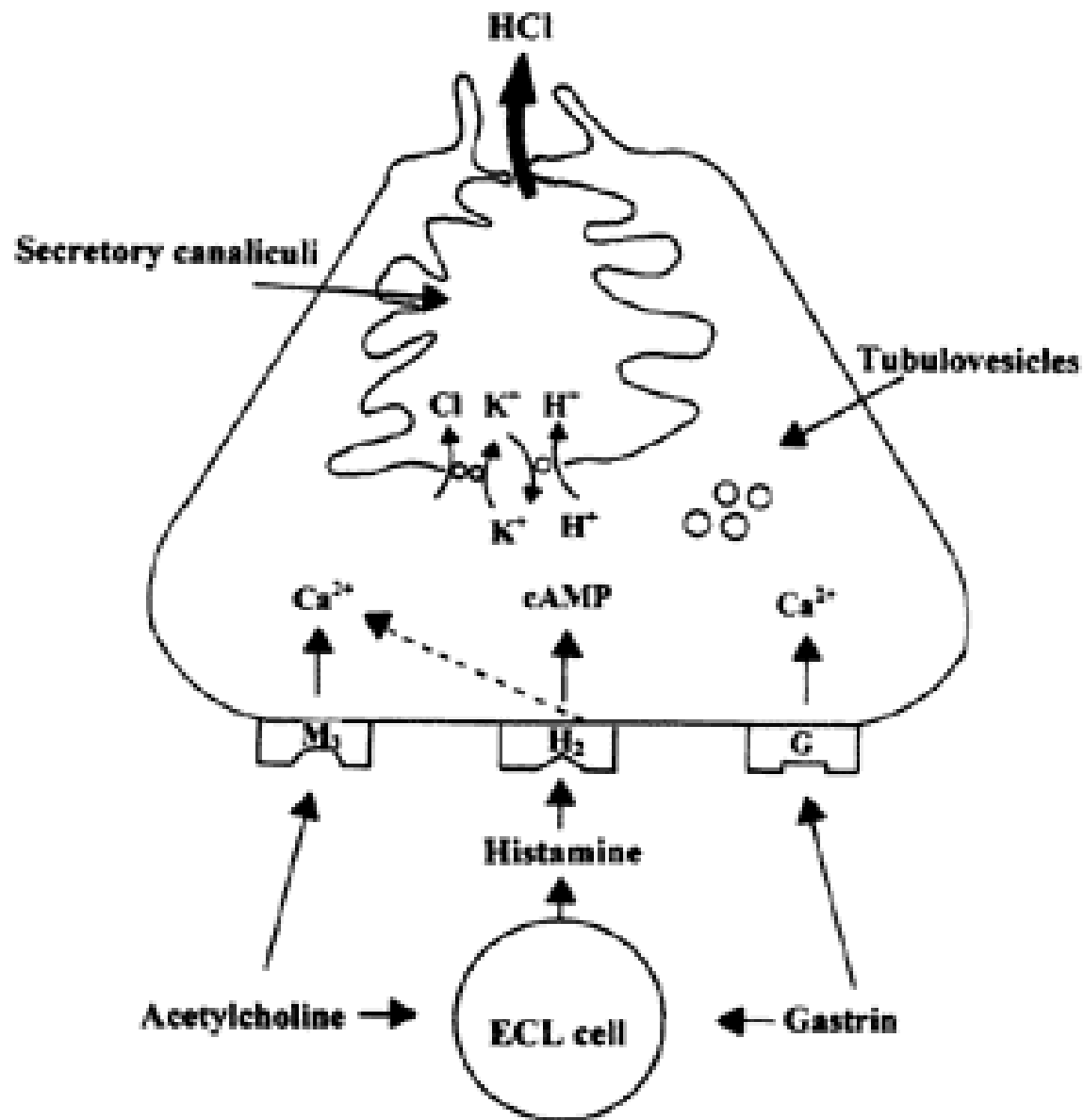
# ЛУЧЕЊЕ ПЕПСИНОГЕНА

- Лучење неактивне форме
- Активирање у контакту са HCl или претходно насталим пепсином
- Оптимални pH 1.8 – 3.5
- Постаје неактиван при pH > 5

# РЕГУЛАЦИЈА ЖЕЛУДАЧНЕ СЕКРЕЦИЈЕ

- Најзначајнији фактори који директно стимулишу секрецију желудачних жлезда су:
  1. **Ацетилхолин** – стимулише секрецију свих жлезда у одговору на различите стимулусе као што су:
    - растезање желуца
    - HCl
  2. **Гастрин** – секретују га G ћелије пилорусних жлезди у одговору на ацетилхолин, ресорбује се у крв, а потом снажно стимулише секрецију HCl
  3. **Хистамин** - делује на H<sub>2</sub> рецепторе
    - H<sub>2</sub> блокатори

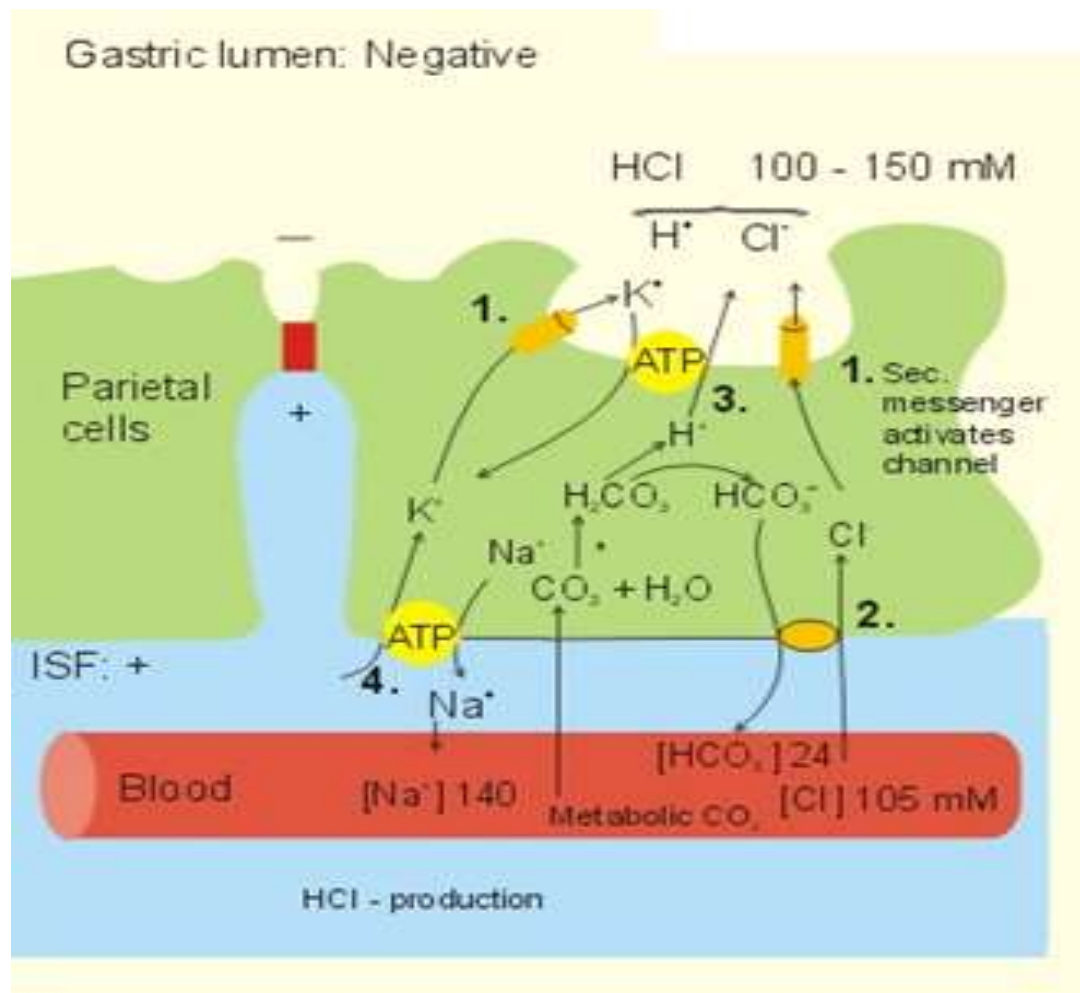




# РЕГУЛАЦИЈА ЖЕЛУДАЧНЕ СЕКРЕЦИЈЕ

- Инхибиција секреције у желуцу:
  - вишак HCl у антруму и дванаестопалачном цреву (преко инхибиције лучења гастрина)
  - масти у почетном делу црева (преко ослобађања холецистокинина и секретина) и
  - хипертонични раствори у дванаестопалачном цреву

## Gastric Acid Secretion



# ХИПОСЕКРЕЦИЈА

- Може да настане из више разлога:
  - психичка инхибиција
  - процес старења
  - органска оштећења слузокоже желуца
  - ресекција желуца
- Последице хипосекреције су:
  - размножавање бактерија
  - поремећено варење протеина
  - хипохромна анемија
  - пернициозна анемија

# ХИПЕРСЕКРЕЦИЈА

- Може да настане као последица:
  - стимулација прве цефаличне фазе (психички утицаји)
  - дејство хемијских супстанци
  - запаљенски процес
  - *Zollinger - Ellisonov Sy* ( $\text{BAO} > 15 \text{ mmol/h}$ )

# ГАСТРИЧНА СЕКРЕЦИЈА

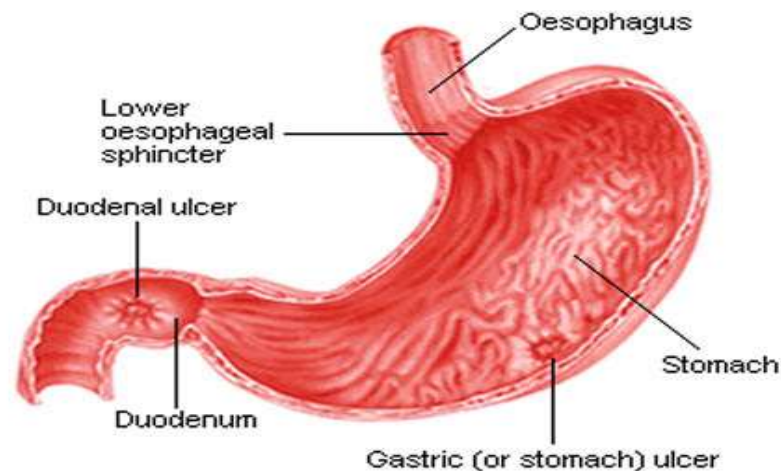
- **Базална секреција HCl-a (BAO)**
  - подразумева секрецију желуца која се одиграва под базалним условима, без икакве стимулације
  - нормалне вредности 2-4 mmol/h
- **Максимална секреција HCl-a (MAO)**
  - подразумева секрецију која се одиграва после стимулације (гастрин, хистамин...)
  - нормалне вредности 15 – 35 mmol/h

# УЛКУСНА БОЛЕСТ

- Представља фокални прекид континуитета мукозе гастроинтестиналног тракта, који захвата целу дебљину епитела, а који настаје као резултат деловања желудачног сока
- Може бити лоциран у било ком делу дигестивног тракта који је доступан деловању желудачног сока: *желудац, дуоденум, езофагус*, а након гастроентеростомије и *јејунум*
- Оштећења епитела која се не простиру даље од мукозе називају се *ерозије*

# УЛКУСНА БОЛЕСТ

- Настаје када постоји несклад у односу између количине желудачне секреције и степена заштите коју пружа:
  - мукус и епителна баријера (у желуцу) или
  - мукус и неутралишуће деловање дуоденалних сокова (у дуоденуму)





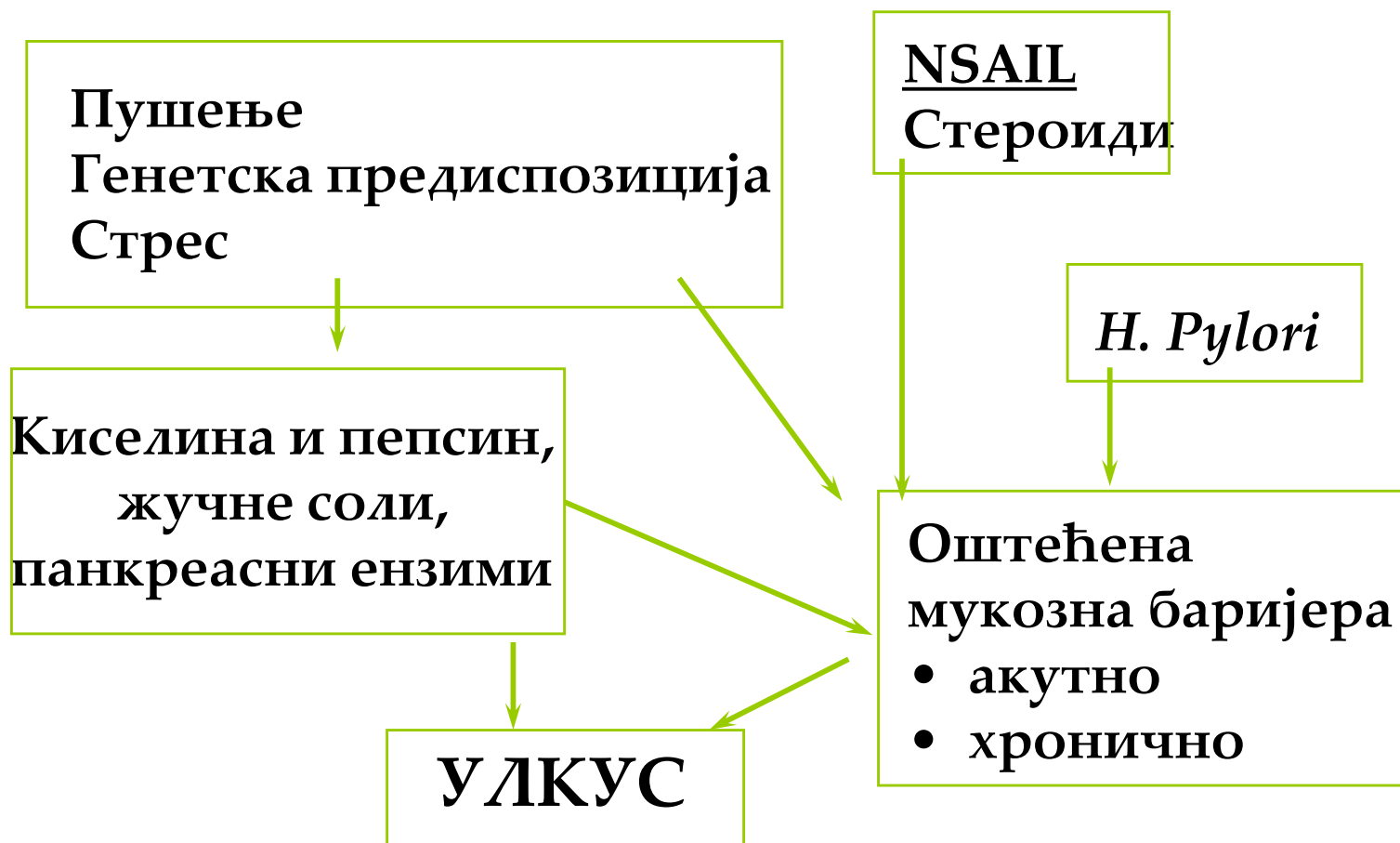
# Заштита желудачне слузокоже

- **лучење слузи**
- **епителне ћелије се обнављају свака 3 дана**
- **епителна баријера**
- ✓ **апикалне површине епителних ћелија слузокоже желуца су чврсто повезане тесним везама "tight junction", непропустљиве за јоне  $H^+$**
- ✓ **јони  $H^+$  који прођу кроз баријеру бивају неутралисани са јонима  $HCO_3^-$  који се налазе у екстрацелуларној течности**
- ✓ **добра васкуларизација омогућава стално обнављање  $HCO_3^-$**

# Заштита дуоденалне слузокоже

- **Отпорност зида дуоденума** на дигестивно деловање желудачног сока заснива се на:
- **секрецији алкалног мукуса** (pH 8) који секретују Bruner-ове жлезде
- **секрецији алкалног панкреасног сока** (богат  $\text{HCO}_3^-$ ), који инактивише пепсин
- **рефлексном смањењу секреције у желуцу и смањењу перисталтике**, након уласка вишка желудачне киселине у дуоденум
- **ослобађању секрета** из цревне мукозе, који крвотоком одлази у панкреас и стимулише секрецију сока који је богат  $\text{HCO}_3^-$

# ЕТИОПАТОГЕНЕЗА ПЕПТИЧКОГ УЛКУСА

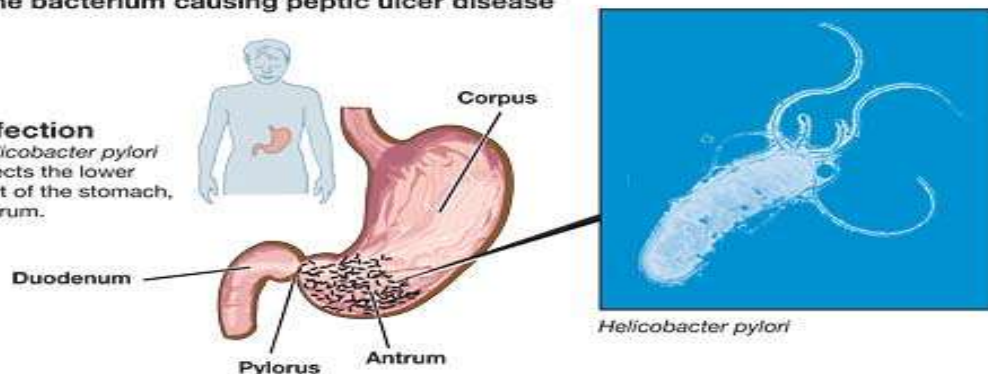


# Helicobacter pylori

— the bacterium causing peptic ulcer disease

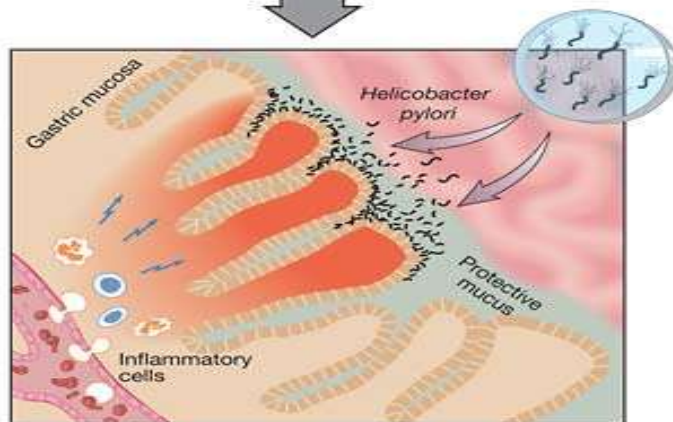
## Infection

*Helicobacter pylori* infects the lower part of the stomach, antrum.



## Inflammation

*Helicobacter pylori* causes inflammation of the gastric mucosa (gastritis). This is often asymptomatic.



## Ulcer

Gastric inflammation may lead to duodenal or gastric ulcer. Severe complications include bleeding ulcer and perforated ulcer.



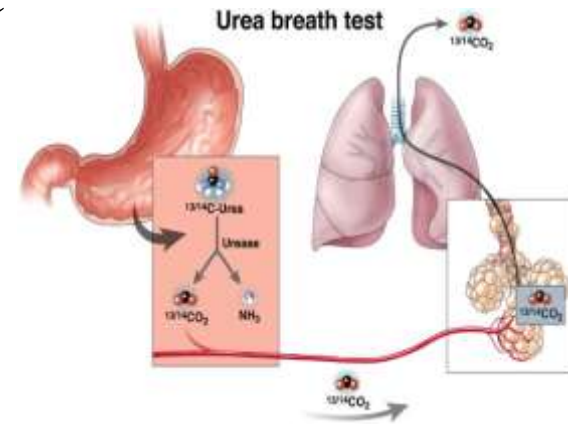
- изазива акутни гастритис
- изазива хронични гастритис
- потпомаже настанак улкуса
- има улогу у настанку карцинома желуца

# HELICOBACTER PYLORI

- Атхерира за гастрични епител
- Живи у мукозном гелу
- Насељава гастричне жлезде
- Продукује цитотоксине
- Изазива цитолизу епитела и кида међућелијске везе
- Повећава пропустљивост мукуса за јоне  $H^+$  и пепсин
- Избегава имунски одговор домаћина
- Секретује уреазу (ствара амонијак, који је штити од желудачне киселине)

# ДИЈАГНОЗА *H. PYLORI*

- **Инвазивне методе**, које се заснивају на анализи биоптичног материјала који је добијен у току ендоскопског прегледа
- **Неинвазивне методе**, за које није потребна ендоскопија и биопсија (серолошки тестови, издисајни тестови са обележеном уреом и тест на антигене у столици)
  - омогућава доказивање асимптоматске инфекције
  - доказивање присуства *H. pylori* у улкусној болести
  - провера успешности ерадикације *H. pylori*

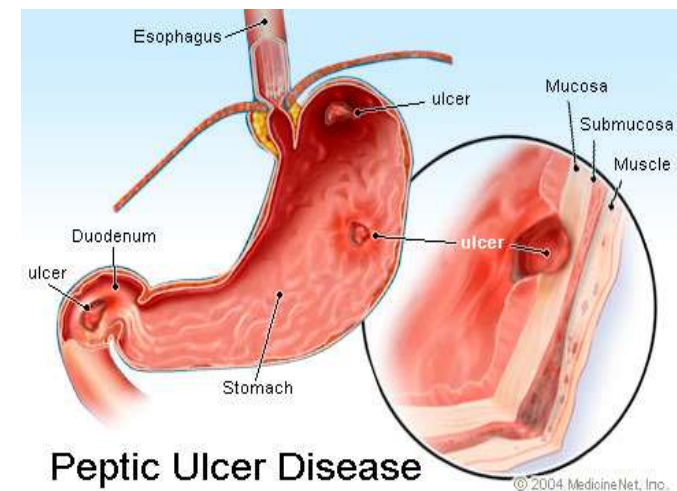


# УЛКУС ЖЕЛУЦА

- На малој кривини (преласку тела у антрум)
  - настаје при нормалној или сниженој секрецији HCl
  - настаје услед снижене отпорности желудачне слузокоже, и код пацијената који су унели веће количине аспирина или алкохола
- У пилоричном делу желуца
  - настаје као резултат поремећаја у перисталтици дуоденума који условљава повратак дуоденалног садржаја богатог жучним солима, алкалијама и лизолецитином
  - настаје оштећење желудачне баријере са повећањем њене пропустљивости за  $H^+$

# УЛКУС ДУОДЕНУМА

- Настаје код особа које секретују повећане количине киселине и пепсина услед:
  - повећања броја секреторних ћелија у желудцу
  - преосетљивости секреторних ћелија на дејство уобичајених стимулуса (хистамина, гастрина, ацетилхолина)
  - повећања секреторне способности паријеталних ћелија
  - генетске предиспозиције
  - начина исхране





# Дуоденални улкус

- код особа које секретују **нормалне количине** киселине и пепсина, услед
  - секреције **абнормалног мукуса**, смањеног протективног дејства,
  - **смањене секреције мукуса**,
  - инсуфицијенције **дуоденално-желудачног "feedback" механизма** који контролише брзину желудачног пражњења у дуоденум
  - инсуфицијенције **секретинско-панкреасног "feedback" механизма** који обезбеђује довољну секрецију алкалног панкреасног сока да неутралише желудачни сок по уласку у дуоденум

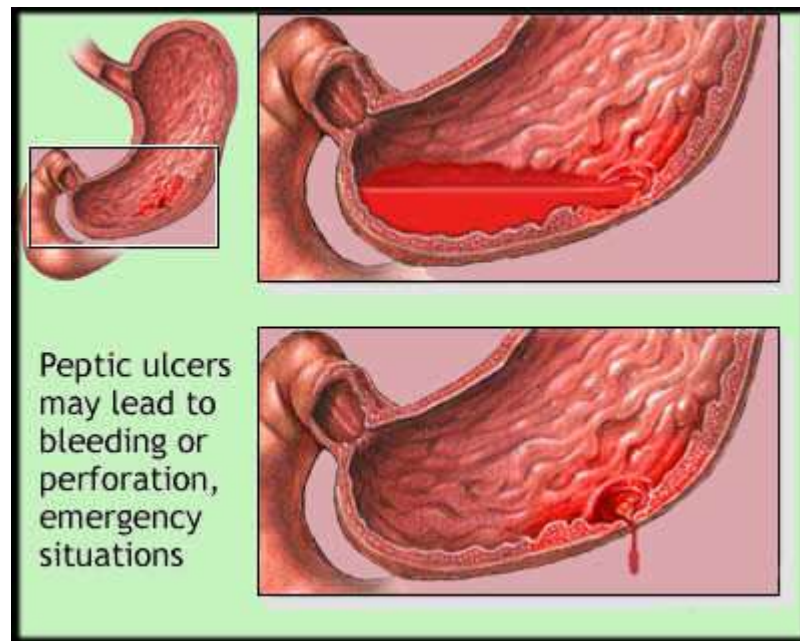
# СТРЕС УЛКУС

Стрес улкус представља посебан тип улкуса, у коме је дошло до ерозије слузокоже желуца или дуоденума, као последица продуженог психичког или физичког стреса:

- хиповолемијски шок након трауме
- повреде или хируршке интервенције
- сепса
- хипоксија
- тешке опекотине (*Curlingov* улкус)
- моздане трауме (*Cushingov* улкус)

# КОМПЛИКАЦИЈЕ УЛКУСА

1. Крварење
2. Перфорација
3. Пенетрација
4. Стеноза пилоруса
5. Малигна алтерација



# *Zollinger Ellisonov sindrom-Gastriном*

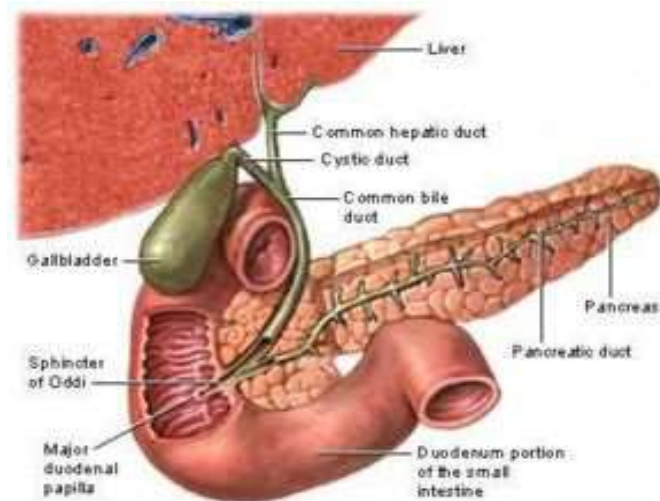
- тумор  $\delta$  ћелија које луче гастрин,
- најчешће: у желуцу, панкреасу и дуоденуму
- под утицајем излученог гастрина:
- ✓ хиперплазија желудачне слузокоже
- ✓ лучење велике количине HCl, која изазива настанак бројних улкуса у желуцу и дуоденуму
- Zollinger и Ellison су 1955. године описали синдром који је обухватио:
  - ⊗ улцерације слузокоже у јејунуму
  - ⊗ хиперсекрецију желудачне слузокоже
  - ⊗ тумор не-бета ћелија панкреаса

# *Zollinger Ellisonov sindrom- Гастроном*

- Постоје два типа Zollinger-Ellison-овог синдрома:
  - ❖ **спорадични тип – 80%**
  - ❖ **повезан са мултиплом ендокрином неоплазијом тип 1 (MEN 1) – 20% (панкреас, хипофиза, параштитасте жлезде, ...)**

# ПОРЕМЕЋАЈИ СЕКРЕЦИЈЕ ПАНКРЕАСА

- Панкреас лучи око 20 ензима
- Панкреасни сок садржи:
  - зимогене облике панкреасних протеаза
  - амилолитичке ензиме
  - липолитичке ензиме
  - бикарбонантни сок

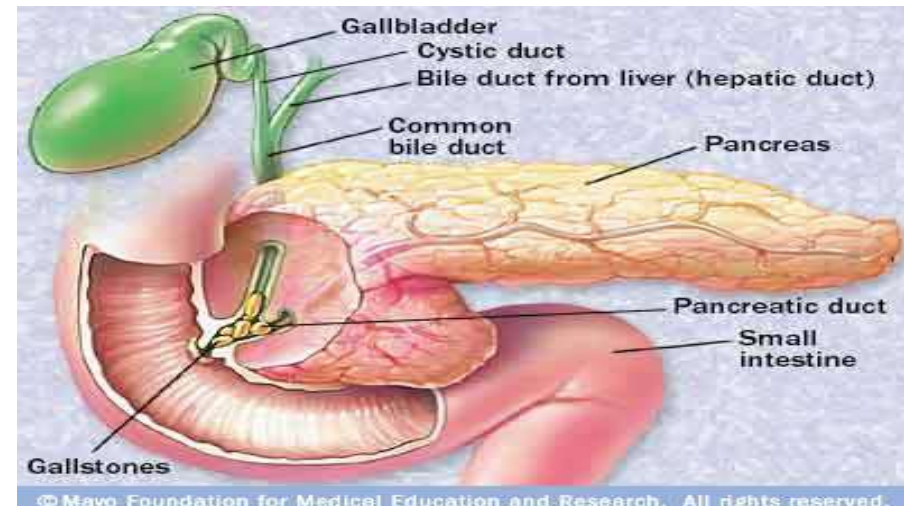


# ПОРЕМЕЋАЈИ СЕКРЕЦИЈЕ ПАНКРЕАСА

- Дешавају се углавном у правцу смањивања секреције и то најчешће у три патофизиолошка стања:
  - 1) Акутном панкреатитису
  - 2) Хроничном панкреатитису
  - 3) Цистичној фибрози

# АКУТНИ ПАНКРЕАТИТИС

- Етиологија
  1. Обољења билијарног тракта
  2. Алкохолизам
  3. Улкус дуоденума
  4. Стеноза и едем ампуле *Vateri*
  5. Хипертриглицеридемије
  6. Хиперпаратироидизам
  7. Траума
  8. Тумор
  9. Медикаменти





# АКУТНИ ПАНКРЕАТИТИС

- Аутодигестија панкреаса
- Активирани *протеолитички ензими* разарају беланчевине:
  - *еластаза* оштећује везивно ткиво крвних судова
  - *фосфолипаза* ослобађа лизолецитин који лизира ћелијске мембране
  - *липазе* разграђују триглицериде и ослобађају масне киселине
  - распадни продукти привлаче леукоците и настаје запаљењска реакција

# АКУТНИ ПАНКРЕАТИТИС

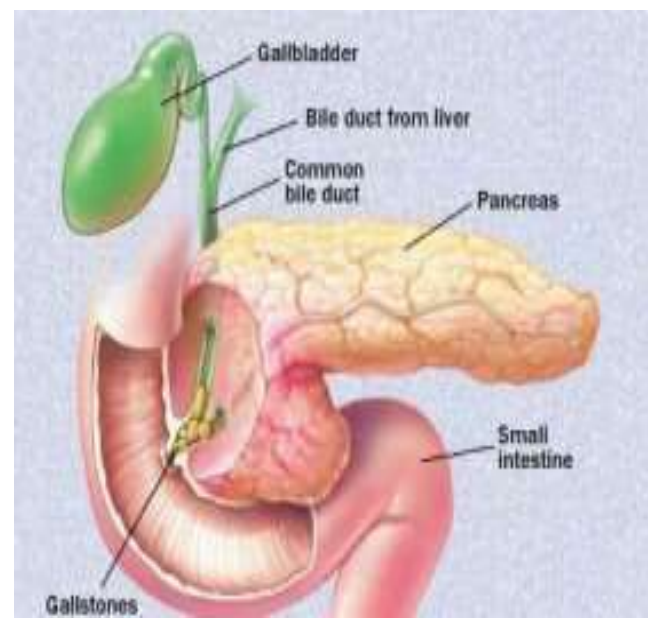
- Из ћелија панкреаса ослобађају се *ензими* који прелазе у екстраћелијску течност и у крв
- Из оштећених ћелија излази калијум и настаје хиперкалијемија, али ако се К губи повраћањем, долази до развоја *хипокалијемије*
- У некротичном ткиву панкреаса улази калцијум, који са масним киселинама гради нерастворљиве соли, са последичном *хипокалцемијом*
- Из крвних судова излази плазма или крв----*хиповолемија* и смањење крвног притиска---ШОК

# Главне компликации панкреатитиса

- **Кардиоваскуларне** – хипотензија/шок (због хиповолемије)
- **Хематолошке** – анемија (губитак крви, ДИК, леукоцитоза због генерализоване инфламације или секундарних инфекција)
- **Респираторне** – ателектазе, пнеумонија, плеурални излив, ARDS
- **Гастроинтестиналне** – крварење
- **Реналне** – олигурија, акутна некроза тубула
- **Метаболичке** – хипергликемија, хипокалцемија

# ХРОНИЧНИ ПАНКРЕАТИТИС

- Хронична инсуфицијенција панкреаса услед сегментног или дифузног оштећења жлезданог паренхима, а појавом иреверзибилне интра- и интерлобуларне атрофије, склерозе и фиброзе.
- Најчешће алкохолне етиологије
- Последица:
- Поновљених акутних панкреатитиса
- Дуготрајног запаљења панкреаса  
(<10% настају симптоми инсуфицијенције екзокриног панкреаса, стеатореја)



# ХРОНИЧНИ ПАНКРЕАТИТИС

- Непопустљиви бол који се појачава неколико сати после јела
- Паренхимске и дукталне калцификације
- Дисторзија канала и фиброза--- TGF- $\beta$  из моноцита и макрофага, цитокини
- Последице:
- Недостатак панкреасних ензима (инсуфицијенција панкреаса)
- **Поремећаји варења** угљених хидрата, масти и беланчевина
- **Губитак** несварених састојака хране столицом (уз појаву пролива)
- Поремећај нутриције (**малнутриција**)

# ПАНКРЕАСНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА

- Карактерише се смањењем или потпуним престанком лучења панкреасног сока
- Може настати услед:
  - органских обољења панкреаса (хронични панкреатитис, цистична фиброза)
  - панкреатектомије

# ПАНКРЕАСНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА

- Манифестује се као:

*Стеатореја* – због недостатка панкреасне липазе

*Креатореја* – због недостатка протеолитичких  
ензима

*Амилореја* – присуство несварених скробних зрнаца