Stjepan Gamulin,
Marushiq Matko,
Sllavko Kërvavica
dhe bashkëpunëtorët

FISPATOLOGJIA

Botimi i tretë i plotësuar

Prishtinë, 2001

Titulli i origjinalit:

Stjepan Gamulin,
Marushiq Matko,
Sllavko Kërvavica
dhe bashkëpunëtorët

PATOFIZIOLOGJIA

trece, obnovljeno i dopunjeno izdanje

Përkthyes:
Prof. Dr. *Mazllum Belegu*: Kapitujt: 1, 2, 3, 7, 11, 12, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 31, 32, 33.
Prof. Dr. *Halil Ahmetaj*: Kapitujt: 10, 14, 22, 27, 30.
Prof. Dr. *Behxhet Canhasi*: Kapitujt: 9, 15
Ass. Dr. *Ymer Mekaj*: Kapitujt: 6, 8, 16, 17.
Ass. Dr. *Hakif Hoxha*: Kapitujt: 4, 5, 28.
Ass. *Neshet Rizvanolli*: Kapitujt: 13, 29

Autorët

ANDREIS, dr.sc. IGOR, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për fiziologji, FM, Zagreb.

BAGI, dr. sc. ÇEDO, jaht vendit

BAKRAN, dr. sc. IVAN., profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundje të brëndshme, FM dhe QKU, Zagreb

BANFIQ, dr. sc. HËRVOJE, profesor inordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universizetit në Zagreb, Enti për fiziologji, FM, Zagreb

BELINA, dr. DRAZHEN, mjek në specializim, Klinika për kirurgji FM dhe QKU, Zagreb

BOHAÇEK dr. sc. NENAD, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb

BOTA, dr. sc. BOZHO, asistent i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Reparti për fispatologji, SK Split

BRADAMANTE, dr. sc. ZHELIMIR, profesor inordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për histologji dhe embriologji FM, Zagreb

BRADIQ, dr. sc. IVAN, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë, Klinika për kirurgji FM dhe QKU, Zagreb

BRUDNJAK, dr. sc. ZVONIMIR, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, në pension

BUNETA, dr. sc. DRAGO, docent i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, në pension

DEANOVIQ, dr. sc. ZHIVAN, këshilltar shkencor, Instituti "Rugjer Boshkoviq", Zagreb, në pension

DEKARIS, dr. sc. DRAGAN, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Qendra referente për imunodiagnostikën celulare klinike, Zagreb

DEREZHIQ, dr. sc. DANIEL, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisëtë Universitetit të Zagrebit, Klinika për urologji FM dhe QKU, Zagreb

DOMLJAN, dr. sc. ZLLATKO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universi-tetit në Zagreb, Enti për sëmundje reumatike dhe rehabilitim FM dhe QKU, Zagreb

DRAZHANÇIQ, dr. sc. ANTE, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universi-tetit në Zagreb, në pension

DUMIQ dr. sc. MIRO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit tëe Zagrebit, Klinika për sëmundjet e fëmijëve FM dhe QKU, Zagreb

DURAKOVIQ, dr. sc. ZIJAD, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundjet e brendshme FM dhe QKU, Zagreb

DUSPER, mr. sc. BLLAZHENKA, Klinika për sëmundjet e brendshme, SK Dubrava, Zagreb

GAMULIN, dr. sc. STJEPAN, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për fispatologji FM dhe QKU, Zagreb

GASHPAROVIQ, mr. sc. VLLADIMIR, DOCENT I Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundje të brendshme FM dhe QKU, Zagreb

GJURASHIN, dr. sc. MIRKO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundjet e brendshme FM dhe QKU, Zagreb

GRUBIQ, mr. sc. GORAN, Klinika për gjinekologji SK "Sestre milosrdnice", Zagreb

HAJNSHEK, prof. dr. sc. FRANJO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb

IVANOVIQ, dr. med. DRAGUTIN, Klinika për sëmundjet e brendshme FN dhe QKU, Zagreb

JAKOVLJEVIQ, dr. sc. MIRO, docent i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për psikiatri FM dhe QKU, Zagreb

JAKUPÇEVIQ, dr. sc. MILENKO, asistent shkencor i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb

JELLAVIQ, dr. sc. NEVEN, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb

JONJIQ, dr. sc. STIPAN, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Rijekë, Enti për fiziologji dhe imunologji FM Rijekë

JURIN, dr. sc. MISLLAV, këshilltar shkencor, Instituti "Rugjer Boshkoviq", Biologjia dhe mjekësia eksperimentale

JUSHIQ dr. sc. ANICA, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, në pension

KANSKI, dr. sc. ALEKSEJ, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, në pension

KËRVAVICA, dr. sc. SLLAVKO, akademik, profesor ordinar i Fakultetit të Veterinarisë të Universitetit në Zagreb, në pension

KNEZHEVIQ, dr. sc. NIKOLLA, bashkëpuntor profesional i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për fispatologji FM dhe QKU, Zagreb

KNEZHEVIQ, dr. sc. STEVO, jasht vendit

KOSTOVIQ dr. sc. IVICA, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për anatomi, Zagreb

KOVAÇ, dr. sc. ZDENKO, docent i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për fispatologji FM dhe QKU, Zagreb

KRAÇUN, dr. sc. IVAN, profesor inordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për kimi dhe biokimi FM dhe Enti për diagnostikëen kliniko-laboratorike FH dhe QKU, Zagreb

KRUZHIQ, dr. sc. ZLLATKO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për kirurgji FM dhe QKU, Zagreb

LLABAR, dr. sc. BORIS, profesor inordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundje të brendshme, FM dhe QKU, Zagreb

LLACKOVIQ, dr. sc. ZDRAVKO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për farmakologji, FM, Zagreb

LLINIQ-VLLAHOVIQ, dr. sc. VLLASTA, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Rijekë, në pension

LLUTKIQ, dr. sc. ALEKSANDAR, profesor ordinar i Fakultetit të Veterinarisë të Universitetit në Zagreb, Enti për kimi dhe biokimi i Fakultetit të Veterinarisë, Zagreb

MARDESHIQ, dr. sc. DUSHKO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në ZagrebKlinika për sëmundje të fëmijëve, FM dhe QKU, Zagreb

MARUSHIQ, dr. sc. ANA, docente e Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për anatomi, FM, Zagreb

MARUSHIUQ, dr. sc. MATKO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për fiziologji FM dhe Enti për diagnostikën kliniko-laboratorike FM dhe QKU, Zagreb

MILLKOVIQ, dr, sc, KARMELLA, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, në pension

MOHAÇEK, dr. sc. IVAN, docent i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, në pension

MOMÇILLOVIQ, dr. sc. BERISLLAV, jasht vendit

MONTANI, dr. sc. GJORGJE, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për kirurgji FN dhe QKU, Zagreb

MUBRIN, dr. sc. ZDENKO, Klinika për neurologji, SK, Dubravë, Zagreb

NARANSCIK, dr. sc. PAL, jasht vendiT

PAVLINIQ-DIMINIQ, mr. sc. VERA, Klinika për fispatologji FM dhe QKU, Zagreb

PEQINA, dr. sc. MARKO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për ortopedi FM dhe QKU, Zagreb

PEZEROVIQ, dr. sc. XHEMALL, DOCENT I Fakultetit të Stomatologjisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për fispatologji FM dhe QKU, Zagreb

PLLANINC, dr. med. DANIJELL, bashkëpuntor profesional i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundje të brendshme të SK "Sestre milosrdnice", Zagreb

PLLESHTINA dr. sc. RADOVAN, jahst vendit

POPOVIQ, mr. sc. ZDENKO, asistent shkencor i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, në pension

QOSOVIQ, dr. sc. ÇEDOMIR, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për kimi dhe biokimi, FM, Zagreb

QUK, dr. sc. MIRA, docente e Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Rijekë, Enti për fiziologji dhe imunologji FM, Rijekë

RADOSHEVIQ-STASHIQ, dr. sc. BISERKA, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit na Rijekë, Enti për fiziologji dhe imunologji FM, Rijekë

REINER, dr. sc. ZHELKO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për fispatologji FM dhe QKU, Zagreb

RELJA, dr. sc. MAJA, PROFESOR INORDINAR I Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për neurologji FM dhe QKU, Zagreb

RONÇEVIQ, dr. med. TOMISLLAV, Klinika për sëmundje të brendshme FM dhe QKU, Zagreb

RUDAR, dr. sc. MIJO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, në pension

RUMBOLDT, dr. sc. ZVONKO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundje të brendshme SK Split, Split

SABIONCELLO, dr. sc. ANTE, këshilltar shkencor, Enti imunologjik, Zagreb

SABLJAR-MATOVINOVIQ, dr. sc. MIRJANA, docente e Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundje të brendshme, SK "Merkur", Zagreb

SILLOBËRÇIQ, dr. sc. VLLATKO, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti imunologjik, Zagreb

SIROTKOVIQ, dr. sc. MAJA, asistent shkencor i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit na Zagreb, Klinika për fispatologji, FMdhe QKU, Zagreb

SOBOLL-DIMEC, prim. dr. med. JASNA, Fakulteti i Mjekësisë Universiteti në Rijekë, Klinika për sëmundje të brendshme, QKU. Rijekë

STAVLENIQ, dr. sc. ANA, profesor ordinar e Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për diagnostikën klinikolaboratorike FM dhe QKU, Zagreb

STOJANOV-POLIQ, mr. sc. LOVORKA, asistent shkencor i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Rijekë, Enti për fiziologji dhe imunologji, Rijekë

SHMALLCEL, dr. sc. ANTON, docent i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundje të brendshme FM dhe QKU, Zagreb

SHPRUNG, dr. sc. JURAJ, jasht vendit

SHVAJGER, dr. sc. ANTON, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për histologji dhe embriologji FM, QKU, Zagreb

TARADI, dr. sc. IVANA, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për kirurgji FM dhe QKU, Zagreb

TËRBOJEVIQ-ÇEPE, mr. sc. MILICA, Enti për diagnostikën klinikolaboratorike FM dhe QKU, Zagreb

ÇIKESH, dr. sc. NADA, profesor inordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundje të brendshme FM dhe QKU, Zagreb

VËRBANEC, dr. sc. DAMIR, docent i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për fispatologji, FM dhe QKU, Zagreb

VËRHOVAC, dr. sc. BOZHIDAR, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundjet e brendshme FM dhe QKU, Zagreb

VUCELIQ, dr. sc. BORISAV, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për sëmundje të brendshme FM dhe QKU, Zagreb

VUÇAK, mr. sc. IVICA, Spitali për sëmundjet e mushkërive dhe tuberkulozë, Zagreb

VUKIÇEVIQ, dr. sc. SLLOBODAN, profesor ordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Enti për anatomi FM, Zagreb

ZURAK, dr. sc. NIKSHA, profesor inordinar i Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Klinika për neurologji FM dhe QKU, Zagreb

ZHUSHKIN, dr. sc. EUGENIJA, profesor ordinar e Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb, Shkolla e shëndetit popullor "Andrija Shtampar", Zagreb

Përmbajtja

Hyrja

1. Shëndeti dhe sëmundja 21

Çrregullimet e përgjithshme të funksionit të organizmit

2. Çrregullimet e ndërtimit dhe funksionit të makromolekulave 51
3. Çrregullimet e funksionit të strukturave subcelulare 89
4. Çrregullimet e metabolizmit energjetik 117
5. Çrregullimet e metabolizmit të materieve themelore ushqyese 139
6. Çrregullimi i metabolizmit të substancave specifike metabolike 177
7. Çrregullimet e metabolizmit të ujit dhe elektroliteve 217
8. Çrregullimet e baraspeshës acido-bazike 261
9. Endokrinopatitë 281
10. Bashkëdyzimet endogjene biologjikisht aktive në proceset fispatologjike 317
11. Çrregullimet e rregullimit neurovegjetativ 359
12. Baza fispatologjike e dhembjes 375
13. Çrregullimet e termorregullacionit 387
14. Mekanizmat imunologjikë në procesin patologjik 397
15. Inflamacioni 435
16. Shoku cirkulator 449
17. Çrregullimet e vetëdijes 463
18. Çrregullimet e zhvillimit dhe të rritjes 475
19. Transformimi malinj dhe rritja 501

Faktorët etiologjik

20. Faktorët etiologjik fizik 529
21. Faktorët etiologjik kimik 561
22. Faktorët etiologjik biologjik 575

Çrregullimet e sistemeve funksionale të organizmit

23. Çrregullimet e ndërtimit dhe funksionit të indit lidhor dhe kockor 597
24. Çrregullimet e përbërjes, funksionit të gjakut dhe të organeve gjakformuese 615
25. Çrregullimet e punës së zemrës 651
26. Çrregullimet e shtypjes dhe qarkullimit të gjakut 701
27. Çrregullimet e frymëmarrjes 733
28. Çrregullimet e funksioneve të veshkëve 755
29. Fispatologjia e sistemit gastrointestinal 793
30. Çrregullimet e funksionit të sistemit hepatobiliar 815
31. Fispatologjia e lëkurës 847
32. Çrregullimet e funksioneve motorike dhe senzorike të sistemit nervor 859
33. Çrregullimet e funksioneve të trurit 891

Hyrje

1

Shëndeti dhe sëmundja

Përmbajtja

I. Fispatologjia (S. Gamulin) 21
II. Raporti midis shëndetit dhe sëmundjes (S. Gamulin) 22
A. DEFINICIONI I SHËNDETIT DHE SËMUNDJES 22
B. MBAJTJA E HOMEOSTAZËS DHE ÇRREGULLIMET E SAJ 23
1. Sistemet me lidhje të përkundërt negative 23
2. Lidhja e përkundërt pozitive 24
C. KUFIJT E LËKUNDJEVE TË VLERAVE FIZIOLOGJIKE 25
Ç. PËRSHTATJA (ADAPTIMI) 25
1. Përshtatja e llojit dhe e grupit 26
2. Përshtatja kulturore 26
3. Përshtatja e individit (adaptimi individual) 26
a) Mekanizmat e lindur të adaptimit 26
b) Mekanizmat e mësuar të adaptimit 26
D. REAKTIVITETI 26
E. STRESI 27
F. KONSTITUCIONI 29
G. PRINCIPET E VLERËSIMIT TË SISTEMEVE FUNKSIONALE 30
1. Vlerësimi i baraspeshës energjetike 30
2. Suficienca dhe insuficienca 31
3. Kompenzimi dhe dekompenzimi 31
III. Principet e mekanizmave patogjenike (S. Gamulin) 32
A. ETIOLOGJIA DHE PATOGJENEZA 32
1. Faktorët etiologjikë 32
a) Relativiteti i faktorit etiologjik 32
b) Specificiteti i faktorëvet etiologjikë 33
2. Zhvillimi i procesit patologjik 33
3. Analiza e etiologjisë dhe patogjenezës 34
4. Faktorët kohor në patogjenezë 36
B. TRASHËGIMIA, AMBIENTI DHE PROCESI PATOLOGJIK 38
1. Mesveprimi i faktorëve të trashëgimit dhe i atyre të jashtëm etiologjik 38
2. Faktorët e rrezikut 38
3. Dispozicioni 38
IV. Sëmundja (M. Jelaviq dhe S. Gamulin) 39
A. SËMUNDJA SI ENTITET NOZOLOGJIK 39
B. ECURIA E SËMUNDJES 40
1. Sëmundjet akute dhe kronike 40
2. Shkallët e sëmundjes 40
3. Fazat e sëmundjes 41
C. VARSHMËRIA E NDËRSJELLTË E SËMUNDJES, TË SËMURIT DHE MJEKUT 41
1. Uniteti nozologjik dhe mjekësor 41
2. Afrimi i mjekut pacientit 41
a) Afrimi shkencor 41
b) Afrimi humanitar 42
3. Efikasiteti diagnostik dhe terapeutik 42
V. Vdekja (M. Gjurashiq dhe D. Ivanoviq) 43
A. PROBLEMI I DEFINICIONIT TË VDEKJES 43
B. GJENDJET TERMINALE 44
C. REANIMIMI 44
VI. Testet funksionale për vlerësimin e gjendjes së organizmit (A. Llutkiq dhe S. Gamulin) 45
A. PRINCIPET E PËRGJITHSHME TË VLERËSIMIT TË SISTEMEVE BIOLOGJIKE 45
B. TESTET KLINIKE LABORATORIKE 45
1. Vlerat referente 45
2. Përcjellja e rezultateve mjekut 45
3. Përdorimi i testeve laboratorike 46
a) Diagnoza 46
b) Mbikëqyrja e përpunimit dhe mjekimit 46
c) Hulumtimi 46
4. Shpjegimi i testeve laboratorike 46

I. Fispatologjia

Sëmundja mund të shikohet si gjendje me procese të çrregulluara biologjike, të cilat shpiejnë kah çrregullimet e funksionit dhe të ndërtimit të organizmit. Me studimet e proceseve abnormale biologjike merret pato-biologjia.

Sikur biologjia, edhe pato-biologjia hulumton vetitë strukturore dhe funksionale të qenieve të gjalla. Disiplinat shkencore, të cilat në biologji merren me hulumtimin e strukturës, janë anatomia dhe histologjia. Funksionet i studion fiziologjia. Andaj, në pato-biologji mund të dallojmë anatominë patologjike dhe patohistologjinë, përkatësisht fispatologjinë (Fig. 1-1).

Me zhvillimin e shkencës, gjithnjë e më tepër humben kufijtë midis hulumtimit të ndërtimit dhe të funksionit. Në nivelin ultrastrukturor, ndërtimi dhe funksioni janë të pandashëm, meqë funksionet e organeve dhe makromolekulave patjetër janë të lidhura me ndryshimet strukturore, konformative.

Nga aspekti shkencoronatyror, mjekësia është biologjia aplikative e njeriut. E aplikuar është, meqë qëllimi i mjekësisë është ruajtja dhe përmirësimi i

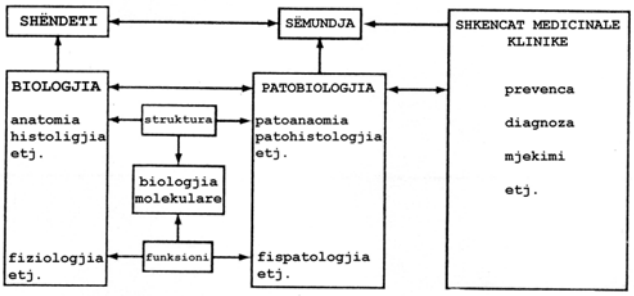


Figura 1-1. *Pozita e fispatologjisë në shkencat biomedicinale*

shëndetit, pengimi i sëmundjes dhe përtrirja e të shëruarëve. Andaj, mjekësia përfshin format somatike, psikike dhe sociale të jetës së njeriut të shëndoshë dhe të sëmurë.

Fispatologjia mjekësore merret me studimin e proceseve të çrregulluara tek njeriu, shkaqet e tyre dhe mekanizmat, të cilët i inkuadrojnë. Duke bërë këtë, kjo tenton të shpjegojë mesveprimin e faktorëve shkaktarë të sëmundjes dhe të organizmit, duke u nisur nga çrregullimet molekulo-biologjike dhe subcelulare, përmes ndryshimeve biokimike qelizore dhe humorale e deri te çrregullimet e shprehura funksionale të sistemeve të veçanta funksionale dhe të organizmit në përgjithësi. Nga kjo del se fispatologjia studion çrregullimet të cilat janë të përbashkëta për sëmundjet e shumta dhe kështu vë në plan të parë afrimin e tërësishëm të të sëmuarit e jo vetëm organit në të cilin ka filluar procesi patologjik

Problemet në të cilat fiziologjia patologjike duhet të përgjigjet dalin nga përvoja e madhe e disiplinave klinike; me këto, andaj, fiziologjia patologjike është e lidhur pandashëm. Dallimi qëndron aty, pse bazat fillestare të hulumtimit në disiplinat klinike janë sëmundjet e veçanta, ndërsa në fiziologjinë patologjike këto janë proceset e çrregulluara, të cilat janë të përbashkëta për shumë sëmundje. Këtu është edhe kufiri midis fispatologjisë së përgjithshme dhe asaj speciale. Derisa e përgjithshmja merret me proceset abnormale të cilat dëmtojnë funksionet e sistemeve të veçanta funksionale dhe të organizmit në përgjithësi, fiziologjia patologjike speciale studion funksionet e çrregulluara te sëmundjet e veçanta.

Për t`i shpjeguar mekanizmat me të cilët fillojnë dhe vijojnë proceset patologjike, fiziologjia patologjike zbaton të dhënat nga disiplinat shkencore bazike biomedicinale me të dhënat që dalin nga praktika klinike. duke bashkuar kështu disiplinat bazike dhe klinike medicinale, fispatologjia në hulumtime shërbehet me punën eksperimentale dhe observimet klinike dhe me veprimin e vet lehtëson bashkëpunimin e disiplinave bazike dhe klinike mjekësore. Me ndihmën e fispatologjisë dhe pjesëve tjera të patobiologjisë, mjekësia klinike nxit dhe drejton hulumtimet bazike biomedicinale dhe të arriturat e tyre i ndërton në praktikë. Në pajtueshmëri me këtë, qëllimi përfundimtar i veprimit të fiziologjisë patologjike është zbërthimi shkencor i shkaqeve dhe i zhvillimit të sëmundjes dhe shpjegimi i manifestimit të simptomeve, gjë kjo e cila bënë të mundur diagnostikimin racional si dhe pengimin dhe mjekimin e sëmundjes.

II. Raporti midis shëndetit dhe sëmundjes

A. DEFINICIONI I SHËNDETIT DHE I SËMUNDJES

Sipas definicionit të Organizatës Botërore të Shëndetësisë, shëndeti është "gjendja e mirëqenies së plotë fizike, shpirtërore dhe sociale e jo vetëm mungesa e sëmundjes dhe raskapitja". Definicioni është në pajtueshmëri me qëllimet e OBSH për ruajtjen dhe ngritjen e shëndetit të njeriut në planin më të gjerë, por nuk na flet për ngjarjet themelore në shëndet dhe në sëmundje. Është vështirë të definohet nocioni i shëndetit dhe i sëmundjes, ndërsa në format kaluese të përkufizohet, meqë shëndetin optimal dhe sëmundjen e shprehur e lidhin në një sërë gjendjesh në të cilat mund të jetë organizmi. Në qendër të fiziologjisë patologjike është studimi i ngjarjeve themelore, të cilat e çrregullojnë shëndetin dhe shpiejnë kah sëmundja. Proceset patologjike shkaktojnë çrregullime të shëndetit. Me zanafillën dhe zhvillimin e këtyre, shëndeti mund të çrregullohet në mënyra dhe shkallë të ndryshme. Çrregullimet mund të jenë të parëndësishme dhe të eliminohen shpejt, për shkak të aftësisë së organizmit që ta mbajë tërësinë funksionale dhe t`i adaptohet ndikimeve të ndryshme. Kur kjo nuk ka sukses, çrregullimet shkaktojnë gjendjen e sëmundjes, kurse në përfundimin më të rëndë edhe vdekjen. Andaj, shohim se fispatologjia në lëmitë kufitare përfshin edhe mekanizmat me të cilët organizmi iu kundërvihet çrregullimeve.

Duke shqyrtuar ngjarjet themelore në organizmin e shëndoshë dhe të sëmurë, definicionit të shëndetit mund t`i qasemi nga disa aspekte. Duke shikuar sistemet rregullatorë nga aspekti kibernetik, shëndetin mund t'a definojmë si jetë me aftësi të drejtimit dhe të mbajtjes së rendit, kurse sëmundjen si jetë me çrregullim të rendit dhe të drejtimit. Meqë me rend kuptohet homeostaza, kurse me drejtim mekanizmat, të cilët e mbajnë homeostazën, shëndeti mund të definohet si jetë me homeostazë të mbajtur, kurse sëmundja si gjendje me homeostazë të çrregulluar.

Nëse proceset jetësore i kuptojmë si procese, të cilat në organizëm sëndertojnë rend dhe kështu zvogëlojnë

entropinë, atëherë termodinamikisht, shendeti do të ishte jeta me entropi të zvogëluar, ndërsa sëmundja me entropi të rritur. Definicionet e dhëna janë shumë të dobishme në rastin e studimeve të proceseve themelore jetësore në shëndet dhe sëmundje, meqë sygjerojnë raportet themelore në energjetikën dhe në rregullimin e funksioneve të qenieve të gjalla. në përgjithshmërinë e tyre, ato nuk theksojnë specificitetet e njeriut me jetën e tij shpirtërore dhe sociale. Për të theksuar këta faktorë, do të japim definicionin e Hofit (Hoff): "Shëndeti është baraspesha harmonike e ndërtimit dhe funksionit të organizmit dhe të përjetimit shpirtëror, gjë që është parakusht për aftësinë e plotë për punë, e me këtë edhe për knaqësinë e plotë të jetës. Sëmundja është pengesë e kësaj baraspeshe harmonike me zvogëlim të aftësisë për punë dhe të knaqësisë së jetës, si dhe me ngarkesë shpirtërore.

Në bazë të definicioneve të dhëna, në gjendjet kufitare është vështirë, kur të ballafaqohemi me personin e caktuar, ta ndajmë shëndetin nga sëmundja. Vlerësimi i shëndetit bazohet në vlerësimin e baraspeshës dinamike të organizmit, të rregullimit normal dhe të harmonizimit të funksioneve, aftësisë së mbajtur të adaptimit në ndikime të jashtme dhe të brendshme, si dhe në vetitë normale që janë karakteristike për moshë, gjini dhe bashkësi etnike.

B. MBAJTJA E HOMEOSTAZËS DHE ÇRREGULLIMET E SAJ

Proceset jetësore, mund të vijojnë vetëm me integritet të ruajtur, në kufijt e ngushtë të parametrave fiziko-kimike. Çrregullimet e tërësisë së organizmit, për shembull dëmtimi i lëkurës me temperaturë të lartë (djegie) apo çrregullimi i përshkueshmërisë së membranës glomerulare, shkaktojnë çrregullime të rënda të homeostazës, p.sh. të përmbajtjes së lëngjeve të trupit.

Kushtet më të përshtatshme fiziko-kimike janë realizuar me mbajtjen e stabilitetit të ambientit të brendshëm (frëngj. millieu interieur). Nocionin e ambientit të brendshëm e ka futur në përdorim Kllod Bernar (Claude Bernard), duke theksuar se detyra më e rëndësishme e funksioneve jetësore është mbajtja e kushteve të përhershme të jetës në ambientin e brendshëm. Homeostaza, nocion ky të cilin e ka futur në përdorim Kanon (Canon), kupton mbajtjen e gjendjes së përhershme në ambientin e brendshëm dhe inkuadron mbikqyrjen dhe harmonizimin e të gjitha proceseve të cilët e mbajnë këtë përhershmëri.

Homeostaza është më se e nevojshme për jetën e të gjitha qelizave. Në organizmin shumëqelizor, çdo qelizë, pos funksioneve themelore, i kryen edhe funksionet e specializuara, të cilat marrin pjesë në vijimin e funksioneve jetësore të organizmit si tërësi dhe në ruajtjen e homeostazës. Harmonizimi dhe mbikqyrja e këtyre funksioneve të shumëta, nuk vijon vetëm përmes sistemit nervor dhe endokrin, por edhe në të gjitha nivelet e organizimit, prej atij molekular e deri në organizmin si tërësi.

1. Sistemet me lidhje të përkundërt negative

Principi themelor i punës së mekanizmave homeostatikë, më së shpeshti është sistemi me lidhje të përkundërt negative. Në sistem të tillë, çrregullimi shkakton një varg ngjarjesh, të cilat me kundërveprim anulojnë çrregullimin dhe e kthejnë sistemin në gjendje të mëparme. Pjesët themelore të sistemit të tillë (Fig. 1-2A) janë vlera e rregulluar, senzori, integratori, sinjali i gabimit dhe efektori. Ndryshimet e vlerës së rregulluar i heton senzori. Këtë vlerë integratori e krahason me vlerën e dhënë, në të cilën është rregulluar sistemi dhe përmes sinjalit të gabimit ndikon në punën e efektorit. Efektori me aktivitetin e vet ndikon në vlerën e kontrolluar dhe e mban në kufijt e ngushtë rreth vlerës së dhënë. Në këtë mënyrë, pengohen lëkundjet e sistemit të gjithëmbarshëm. Çrregullimet e sistemit mund të ngjajnë në secilën pikë të tij.

Si shembull do të shqyrtojmë rregullimin e PCO_2 në lëngjet e trupit, që mbahen në kufijt e ngushtë rreth 5.3 kPa. Mbajtja e homeostazës së PCO_2 është shumë e rëndësishme, meqë është pjesë e rregullimit të ekuilibrit acido-bazik. Në sistemin e shqyrtuar, PCO_2 është vlera e kontrolluar, kemoreceptorët qendrorë dhe periferikë për PCO_2 dhe pH janë senzorët, qendra respiratore është intergratori, impulset nga qendra janë sinjalet e gabimit, ndërsa mushkëritë janë efektorët (Fig. 1-2B). Ndryshimet e PCO_2 i regjistrojnë kemoreceptorët. Prej tyre, impulsi vie në qendrën respiratore, e cila i krahason me vlerën e dhënë gjenetikisht dhe me impulset nervore ndikon në punën e mushkërive. Kështu, ngritja e PCO_2 shkakton hiperventilim, gjë që shkakton largimin e shtuar të PCO_2, dhe vlera e tij bie (lidhja e përkundërt negative). Në rastin e rënies së PCO_2, rrjedha e ngjarjeve ka kahje të kundërt. Në sëmundjet, të cilat zvogëlojnë ventilimin e mushkërive (çrregullimi i efektorit), rezultat është hiperkapnia (rritja e PCO_2 në gjak). Dobësimin e punës së qendrës respiratore (integratorit) mund të shkaktojnë medikamentet (morfina, barbituratet) apo proceset e ndryshme patologjike, gjë që shkakton hipoventilim. Në të kundërtën, ngacmimi i tepërt i qendrës me proceset në sistemin qendror nervor dhe me shqetësime emotive, shkakton hiperventilimin dhe zvogëlimin e vlerës së PCO_2.

Puna e sistemit mund të çrregullohet me ndërprerjen apo ngadalësimin, në rrugën me të cilën pengohet sinjali i gabimit si impulset nervore prej qendrës respiratore deri në muskujt e frymëmarrjes. Disharmonia kohore në sistem, i rritë lëkundjet e sistemit. Kur p.sh. është zgjatur koha e nevojshme që gjaku nga mushkëritë të arrijë në tru, atëherë vie deri te disharmonia kohore (dallimi) midis vlerave të PCO_2 që regjistrojnë kemoreceptorët qendrorë dhe vlerës së PCO_2 që është në kapilarët e mushkërive. Disharmonia e tillë rezulton në lëkundjet e

shtuara të vlerave të PCO_2 dhe vëllimit të frymëmarrjes, që manifestohet si frymëmarrje periodike e tipit të Çejn-Shtoksit (Cheyne-Stokes) (shih kapit. e 27-të, Fig. 27-13).

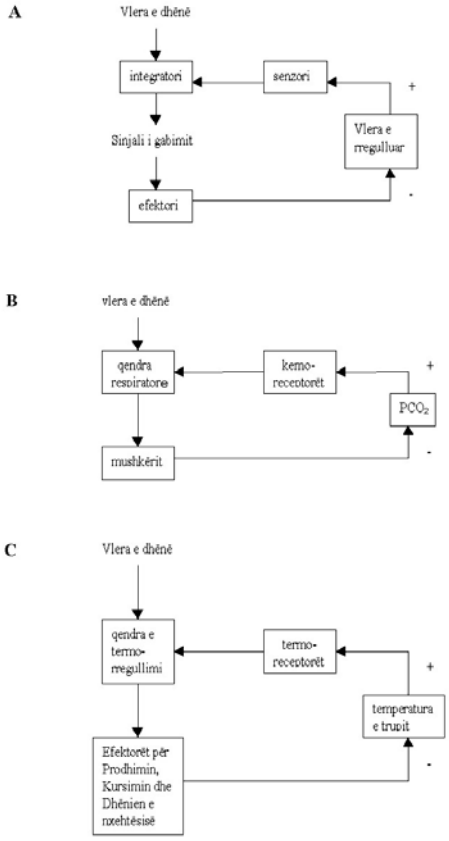


Figura 1-2. *Sistemet rregulluese me lidhjen e përkundërt negative: A- pjesa themelore; B - rregullimi i PCO_2 ; C - termorregullimi.*

Shembulli tjetër është termorregullacioni (Fig. 1-2C). Temperaturën e trupit e regjistrojnë termoreceptorët. Informatat nga termoreceptorët, qendra termorregullative e hipotalamusit i integron me vlerën e dhënë, për të cilën është harmonizuar. Kur temperatura e trupit ngritet, atëherë aktivizohen efektorët, të cilët shtojnë dhënien e nxehtësisë (vazodilatimi, djersitja), ndërsa kur temperatura bie, aktivizohen efektorët, të cilët kursejnë dhe prodhojnë nxehtësinë (vazokonstriktorët, dridhja, nxitimi i metabolizmit). Kur, për shkak të veprimit të pirogjenit, harmonizimi i qendrës termorregullative ngritet në nivel më të lartë të temperaturës, zë fill hipertermia (shih kapit. e 13-të).

Siç kemi thënë, sistemet rregulluese me lidhje të përkundërt negative, veprojnë në të gjitha nivelet e organizmit, prej nivelit molekular ku punojnë në bazë të ndryshimeve konformative, deri në atë makroskopik. Për shembull, në nivelin subcelular, fosforilizimi oksidativ është i rregulluar me raportin midis ADP dhe ATP. Këto bashkëdyzime veprojnë në mitohondrie në atë mënyrë që ATP frenon, ndërsa ADP nxiton oksidimin (kontrolli akceptor). Në këtë mënyrë, shpenzimi i energjisë, i cili e shkakton rritjen e koncentrimit të ADP-së, nxitë fosforilizimin oksidues, i cili ADP-në e shndërron në ATP, me çka ndërpritet edhe puna e mitokondrieve. Kur nuk ka oksigjen, nuk është e mundur sinteza e ATP-së me fosforilizimin oksidativ; atëherë fillon glikoliza, meqë ADP shton, kurse ATP zvogëlon aktivitetin e fosfofruktokinazës. Në rastin e çrregullimit të lidhjes midis oksidimit dhe fosforilizimit, është çrregulluar ky mekanizëm: energjia e liruar me oksidim nuk varet nga ADP dhe nuk krijohet ATP, kështu që përqëndrimi i ulët i ATP-së dhe përqëndrimi i lartë i ADP-së, vazhdimisht stimulojnë oksidimin joefikas (shih kapit. e 4-të).

2. Lidhja e përkundërt pozitive

Për dallim nga sistemet me lidhje të përkundërt negative, në të cilët lëkundja e vlerës së rregulluar me kundërveprim të sistemit kthehet në vlerën e mëparme, në sistemet me lidhje të përkundërt pozitive, me veprimin e sistemit, lëkundja e vlerës së kontrolluar rritet. Janë të rralla sistemet e tilla në kushtet fiziologjike. Në anën tjetër, në kushtet patologjike, me çrregullimin e rregullimit, sistemet me lidhjen e përkundërt negative mund të kalojnë në sisteme me lidhje të përkundërt pozitive. Atëherë, lëkundja patologjike shtohet me reakcione vargore dhe procesi patologjik keqësohet. Rrjedhën e tillë të ngjarjeve e quajmë *circulus vitiosus*, apo rrethi magjik.

Si shembull të sistemeve që në kushtet fiziologjike punojnë në bazë të lidhjes së përkundërt pozitive kemi rregullimin e tajimit të gonadotropinës dhe hormoneve seksuale gjatë ciklit menstrual dhe të lindjes.

Pas menstruacionit shtohet tajimi i FSH-së, i cili stimulon zhvillimin e folikulit ovarial dhe tajimin e estrogjeneve. Estrogjenet frenojnë tajimin e FSH-së kurse në përqëndrimet më të larta nxitojnë tajimin e LH. LH pastaj stimulon zhvillimin e folikuleve dhe tajimin e estrogjeneve (lidhja e përkundërt pozitive). Estrogjenet ngrisin shpejtë nivelin e tajimit të LH, që shkakton ovulacionin dhe krijimin e trupit të verdhë, i cili tajon progesteronin. Progesteroni frenon tajimin e LH dhe kështu ndërprenë lidhjen e përkundërt pozitive. Në shembullin e lindjes, duke dalur, fryti zgjeron qafën e mitrës, me çka shton kontraktilitetin e saj dhe shtytjen e frytit; kështu lindja përparon.

Nëpër tërë librin, shumë skema të zhvillimit të procesit patologjik paraqesin sistemet me lidhje të përkundërt pozitive, të cilat shkaktojnë keqësimin e çrregullimit themelor (shih p.sh. zhvillimin e shokut, kapit. i 16-të).

Në këtë kapitull, do të shqyrtojmë tani zanafillën e lidhjes së përkundërt pozitive në sistemin e rregullimit të PCO_2 dhe termorregullimit. Nëse hiperkapnia zgjatë më shumë kohë, vlera e dhënë e integratorit ndryshon ashtu që qendra respiratore adaptohet në vlera të ngritura të PCO_2. Në raste të këtilla, hipoksia përcjellëse është

stimulimi i vetëm i respiracionit, kështu që, nëse eliminohet hipoksia me dhënien e pakujdesshme të oksigjenit, mund të shkaktohet dobësimi i frymëmarrjës, gjë që ka për pasojë grumbullimin e mëtejmë të CO_2 (shih kapit. e 27-të).

Me rastin e ngritjes së temperaturës së trupit mbi 42 °C apo rënies nën 35 °C, qendra termorregullative humb aftësinë e rregullimit të temperaturës së trupit. Për këtë arsye, në atakun hipertermik dhe në hipotermi, temperatura e trupit përcaktohet me lidhjen e përkundërt pozitive. Në atakun hipertermik, me ngritjen e temperaturës së trupit nxitohen proceset metabolike, të cilët lirojnë më shumë nxehtësi, gjë që edhe më tepër ngritë temperaturën. Në hipotermi, ngjarja është e kundërt (shih kap. 13).

C. KUFIJT E LËKUNDJES SË VLERAVE FIZIOLOGJIKE

Me mekanizmat homeostatikë, vlerat fiziologjike mbahen në kufij të ngushtë optimal, me lëkundje, të cilat varen nga lëkundjet e sistemeve rregulluese. Vlerësimi i vlerave normale dhe lëkundjet e tyre bazohet në analizën statistikore të popullatës përkatëse të grupacionit të caktuar etnik, të gjinisë dhe të moshës. Vlerat normale brenda grupacioneve, për grupacionet e tjera mund të jenë patologjike. Për shembull, shtati i pigmejëve është karakteristikë gjenetike e këtij grupacioni etnik, kurse në grupacionet tjera do të merrej si ngecje në rritje. Frekuenca e punës së zemrës zvogëlohet me moshë, prej 120 në fëmijërinë e hershme, në rreth 70 në min. në moshën e rritur. Koncentrimet e hormoneve seksuale dukshëm ndryshojnë, varësisht nga mosha me dallime të mëdha mes gjinisë. Për hormonet seksuale në femra ekziston edhe lëkundja e madhe mujore (lunare) gjatë ciklit menstrual. Ritmi ditor (diurnal, cirkadian) është karakteristikë e shumë funksioneve fiziologjike, p.sh. funksionet e sistemit nervor qendror ndryshojnë në ritmin e gjumit dhe të zgjimit. Ritëm diurnal kanë temperatura e trupit, tajimi i hormoneve të rritjes, prolaktinës, ACTH, kortizolit, kateholamineve etj. Çrregullimi i ritmit diurnal, ndonjëherë është shenjë e hershme e ngjarjeve patologjike (psh. çrregullimi i ritmit ditor të tajimit të kortizolit në sindromin e Kushingut (Cushing).

Me rastin e çrregullimeve të funksioneve, vlerat e tyre ndryshueshëm largohen nga ato normale, kështu që vlerat normale dhe patologjike në vlerat kufitare të sëmundjes dhe shëndetit mbulohen mes veti (Fig. 1-3). Siç është vështirë në këto vlera kufitare të dallohet gjendja e shëndetit dhe sëmundjes, po ashtu është vështirë që vlerat fiziologjike dhe lëkundjet natyrale të dallohen nga lëkundjet patologjike.

Veprimet statistikore të bëra me marrëveshje për përcaktimin e kufijëve "normalë" të vlerave që aplikohen formalisht, shpesh lënë pas dore lëkundjet patologjike, të cilat ekzistojnë te një numër i madh personash. Nëse p.sh. formalisht analizohet varshmëria e shtypjes së gjakut nga mosha, fitojmë të dhënën e njohur se shtypja e gjakut ngritet me moshë dhe se shtypja sistolike e gjakut është (në mmHg) 100 + vitet e moshës. Kjo ngritje e shtypjes është e lidhur me shumë faktorë, duke përfshirë zhvillimin e aterosklerozës, kështu që edhe pse gjendet në shumicën e njerëzve, nuk mund ta marrim si vlerë normale. Kufijt e shtypjes së gjakut sipas marrëveshjes, mbi të cilat diagnostikohet hipertensioni, janë fituar me hulumtimin e frekuencës së simptomeve dhe pasojave të hipertensionit dhe ato janë 21,3/12,7 kPa (160/95 mmHg).

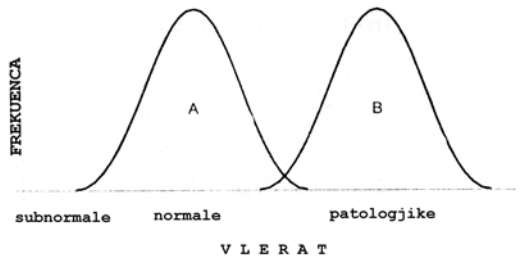


Figura 1-3. *Mbulimi i vlerave normale dhe patologjike gjatë krahasimit të grupit të njerëzve të shëndoshë (A) dhe të sëmurë (B). Në figurë vlerat e pritura janë prezentuar si patologjike, por njësoj patologjike mund të janë edhe vlerat e zvogëluara. Si kufi i vlerave normale është marrë deviacioni i dyfishtë standard.*

Me analizën statistikore të përqëndrimit të kolesterolit në plazmë janë fituar kufijtë normale ndërmjet 3.63 dhe 6.7 mmol/L. Përqëndrimi i kolesterolit në plazmë rritet me moshë dhe varet nga ushqimi, kështu që është më i ulët në njerëzit, të cilët ushqehen kryesisht me ushqim bimor. Zhvillimi i aterosklerozës është i lidhur me përqëndrimin e kolesterolit në plazmë. Hulumtimet epidemiologjike kanë treguar se gjatësia e mundshme e jetës është më e shkurtë kur përqëndrimi i kolesterolit në plazmë është më i lartë se 4,65 mmol/L, vlerë kjo e cila është brenda kufijëve "normalë", kështu që është zbatuar edhe kufiri i preferuar i lartë prej 5,7 mmol/L.

Në vlerat kufitare, kur është e zvogëluar rezerva funksionale (shih pasusin G), mekanizmat homeostatikë akoma mbajnë homeostazën në kushte bazale, por me rastin e ngarkimit, manifestohen lëkundjet patologjike. Shumë procedura diagnostike bazohen në ngarkimin e dozuar, me ç'rast, lëkundjet e fshehura (latente) patologjike bëhen të dukshme. Testet e tilla (p.sh. testi i tolerimit të glikozës, ergometria etj.) janë përshkruar në fund të secilit kapitull në këtë libër.

Ç. PËRSHTATJA (ADAPTIMI)

Përshtatja është proces i adaptimit të organizmit dhe funksioneve të tija faktorëve të jashtëm. Përfshinë përshtatjen e llojit, të grupacionit dhe të individit.

1. Përshtatja e llojit dhe e grupacionit

Përshtatja përfshinë adaptimin ndaj faktorëve të jashtëm në kushtet e ecurisë së evolucionit dhe atë përmes seleksionimit natyror. Në këtë mënyrë, janë zgjedhur ato veti gjenetike, të cilat llojit i kanë dhënë përparësi në luftë për ekzistencë. Në kushtet e caktuara të ambientit të jashtëm, edhe disa veti patologjike mund të paraqesin përparësi. Kështu shpjegohet frekuenca më e lartë e disa sëmundjeve trashëguese të eritrociteve në rajonet në të cilat sundon malaria (anemia e eritrociteve drapërore, talasemia, mungesa e glikozo-6-fosfat-dehidrogjenazës). Në eritrocitet e ndryshuara, plazmodiumi i malaries zhvillohet më vështirë, kështu që në rajonet e tilla është zgjedhur evolutivisht kjo veti, e cila ndryshe është patologjike.

2. Përshtatja kulturore

Përfshinë përshtatjen e shoqërisë kushteve jetësore në bazë të diturisë kolektive dhe civilizimit. Kjo formë e përshtatjes është karakteristikë për njeriun dhe është bazë për përparimin e llojit të njeriut. Përshtatja kulturore, e cila përfshinë edhe mjekësinë si shkencë dhe profesion gjatë historisë, ka ndryshuar dukshëm dhe përhershëm ndryshon raportin midis njeriut, ambientit dhe sëmundjes. Me përparimin e mjekësisë dhe të shkencës në përgjithësi, njeriu i ka njohur shkaqet dhe pasojat e shumë sëmundjeve dhe ka mësuar që t`i parandalojë dhe t`i mjekojë. Fatkeqësisht, në të njëjtën mënyrë, me veprimin e njeriut, janë prodhuar shumë faktorë të rinj të cilët dëmtojnë shëndetin.

3. Përshtatja e individit (adaptimi individual)

Përshtatja kushteve të jashtme jetësore është karakteristikë e rëndësishme e të gjitha krijesave të gjalla. Pos mekanizmave të lindur adaptabil, te njerëzit ekziston edhe përshtatja me dituri dhe përvojë të fituar (me mësim).

a) Mekanizmat e lindur të adaptimit

Procesi i përshtatjes kushteve të jashtme ngjanë në të gjitha nivelet e organizmit të krijesave të gjalla.

Qelizat përshtaten me ndryshime afatgjate në intenzitetin e funksionit ashtu që ndryshojnë numrin e njësive vepruese - të molekulave enzimatike, proteinave kontraktile dhe të ngjashme. Këto procese, bazohen në ndryshimet e aktivitetit të ekspresionit gjenetik dhe përfshijnë rritjen apo zvogëlimin e sintezës së enzimeve apo proteinave të tjera, preceset e hipertrofisë apo atrofisë etj. Për shembull, në rastin e punës së gjatë muskulare, muskujt hipertrofojnë, ndërsa në rast të pushimit të gjatë, atrofojnë (imobilizimi i ekstremitetit pas frakturës).

Aftësia e përshtatjes i bënë të mundshme kushtet më të volitshme të mbijetimit në diapazon të gjërë të kushteve të jashtme.

Ndonjëherë, megjithatë përshtatja nuk është e qëlluar dhe i kontribuon zhvillimit të procesit patologjik. Njeriu i cili ngritet në lartësi prej mbi 3000 m., pas disa ditëve të para të çrregullimeve hipoksike i përshtatet shtypjes së zvogëluar parciale të oksigjenit. Gradualisht rritet numri i eritrociteve dhe përqëndrimi i hemoglobinës në gjak, kurse rriten edhe kapaciteti ventilator i mushkërive dhe vëllimi minutor i zemrës. Mirëpo, te disa njerëz, me qëndrim më të gjatë në lartësi, humb tolerimi i shtypjes së ulët parciale të oksigjenit dhe zë fill pandieshmëria e qendrës së frymëmarrjes dhe hipoventilimi. Keqësohet hipoksia, e cila shkakton hipertension mushkëror dhe rritje të numrit të eritrociteve e me këtë rritet edhe viskoziteti i gjakut. Këto ndryshime e mbingarkojnë zemrën e djathtë. Dukurinë e tejndieshmërisë imunologjike, mund ta kuptojmë si përshtatje joadekuate, kur me krijimin e kundërtrupave në atigjene të ambientit krijohet baza për reaksionin alergjik. Indukcioni i enzimeve në mëlçi, të cilët përpunojnë materiet e huaja (monooksidazat polisubstrate), manifestohet si përshtatje në veprimin e shumë substancave të huaja (p.sh. fenobarbitonit). Kur detoksikohen këto materie të huaja në produkte jotoksike, përshtatja është e volitshme, por kur produkti i përpunimit është toksik, indukcioni i enzimit është i pavolitshëm për organizmin (shih kapit. e 21-të, II).

b) Mekanizmat e mësuar të adaptimit

Me mësim dhe me dituri të fituar, njeriu mund t`u përshtatet kushteve të ambientit të jashtëm, gjegjësisht, kushtet e pavolitshme të ambientit të jashtëm mund t`i ndryshojë në ato të volitshme. Te njeriu, përshtatja me eksperiencë dhe dituri të fituar është aq e rëndësishme, sa që në rast të pamundësisë së adaptimit të tillë, rrezikohet shëndeti dhe jeta. Për shembull nga të ftohtit, njeriu mbrohet me veshje të ngrohtë dhe me ngrohje të hapësirës në të cilën jeton dhe punon. Në këtë mënyrë, ai e ka zgjeruar në mënyrë racionale ambientin jetësor në rajonet më të ftohta, si dhe në kushtet nëndetare, të lartësisë, ato stratosferike dhe interplanetare. Gjatë çrregullimit të organizmit, i cili mundëson mbijetimin në kushtet e tilla jetësore, njeriu i ekspozohet kushteve të jashtëzakonshme në ambient andaj fillojnë proceset patologjike, specifike për kushtet e dhëna ekologjike (veprimi i temperaturës së ulët, shtypjes së ngritur dhe të zvogëluar atmosferike, nxitimit, rrezatimit, etj.).

Njeriu i përshtatet kushteve të ambientit social në të cilin jeton jo vetëm fizikisht, por edhe me ndjenja e mendje. Këtë e quajmë përshtatje psiko-sociale. Mossuksesi i adaptimit të tillë shkakton çrregullime neurotike dhe psikosomatike dhe kontribuon në zhvillimin e proceseve patologjike.

D. REAKTIVITETI

Me reaktivitet kuptojmë aftësinë funksionale - dinamike të organizmit që në momentin e caktuar të reagojë në ngacmimin e caktuar. Kjo është mundësia

potenciale dhe mënyra e reagimit të organizmit, e cila manifestohet me një varg përgjigjesh kualitative dhe kuantitative në veprimin e ngacmimit. Me ngacmim kuptojmë cilindo faktor, i cili shkakton përgjigje të organizmit, pa marrë parasysh a është normal apo patologjik.

Reaktiviteti i organizmit në momentin e caktuar është rezultat i veprimit të vetive të trashëguara e të fituara dhe përjetimit të gjithmbarshëm deri në atë moment (Fig.1.4).

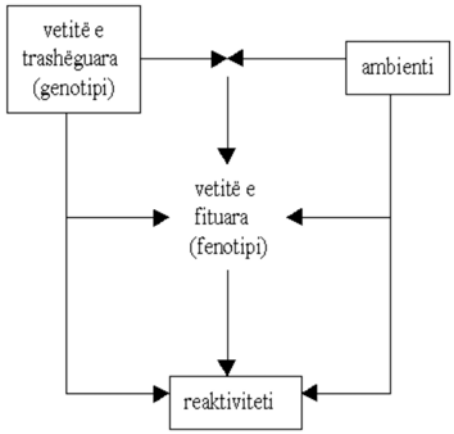


Figura 1.4. *Komponentet të cilat përcaktojnë reaktivitetin. Me mesveprimin e gjenotipit dhe ambientit zënë fill vetitë e fituara (fenotipi). Mesveprimi i fenotipit, gjenotipit dhe ambientit në momentin e caktuar jep reaktivitetin.*

Me mbarësimin dhe krijimin e zigotit, janë krijuar vetitë e trashëguara të organizmit - gjenotipi. Çfarë vetie (fenotip) do të manifestojë organizmi, varet nga interakcioni i gjenotipit dhe i faktorëve të ambientit, duke kuptuar me ambient të gjitha nivelet e tija në raport me sistemin e shqyrtuar (ambienti molekular pranë makromolekuleve, ambienti i brendshëm dhe faktorët e jashtëm ekologjikë). Ky interreakcion është i mundshëm vetëm atëherë kur faktorët në ambient janë brenda kufijëve të tolerueshëm të përshtatjes.

Gjerësia e përshtatjes së organizmit ambientit, quhet *norma reaktive.* Ajo mund të jetë e ngushtuar për shkak të vetive të trashëguara patologjike, kur shumë faktorë të ambientit bëhen të dëmshëm. Me largimin e këtyre faktorëve të dëmshëm, edhe pse pranë gjenotipit patologjik mund të evitohet aktivimi i procesit patologjik, apo të zvogëlohen pasojat e tij (shih pjesën III).

Moshat e veçanta tregojnë reaktivitet të ndryshëm. I sapolinduri tregon një varg të reflekseve primitive (psh. refleksi i kapjes, thithjes), të cilët me kohë humbin. Refleksi i Babinskit deri në vitin e dytë është fiziologjik, kurse në moshën e mëvonshme, bënë pjesë në reflekset patologjike.

Në moshën involutive të pleqërisë, organizmi manifeston ngadalësimin gradual të proceseve anabolike e të shërimit dhe të një varg funksionesh fiziologjike. Reaktiviteti në këtë moshë në përgjithësi është dobësuar, gjë që manifestohet me ecurinë tinzake të shumë sëmundjeve, të cilat tek të rinjët shkaktojnë reaksion të vrullshëm. Për shembull, apendiciti te pleqtë shkon vetëm me forcimin e theksuar të muskujve të barkut dhe me numër lehtë të rritur të leukociteve.

Shkurtimisht, në reaktivitet janë integruar vetitë e trashëguara dhe të fituara të individit, të përshtatura me interakcionin e përhershëm me faktorët nga ambienti. Reaktiviteti përcakton llojin e përgjigjes së organizmit në ndikim të jashtëm e po ashtu edhe në veprimin e faktorëve ekologjikë. Andaj, ai ka rol të rëndësishëm në zhvillimin e procesit patologjik duke i integruar të gjitha vetitë dhe karakteristikat e individit. Llojllojshmëria dhe individualiteti i reaktivitetit kushtëzojnë karakteristikat individuale të zhvillimit të procesit patologjik dhe përjetimit të sëmundjes. Andaj, afrimi i tillë individual të sëmurit është njësojë i nevojshëm në shqyrtimin e procesit patologjik, si dhe gjatë diagnostikimit e mjekimit.

E. STRESI

Organizmi, pandërprerë është i ekspozuar veprimit të faktorëve të jashtëm fizikë, psikikë dhe social, por edhe të atyre të brendshëm të cilët çrregullojnë baraspeshën dinamike të organizmit dhe nxisin mekanizmat homeostatikë për mbajtjen e homeostazës. Mbajtja e homeostazës kërkon adaptim të përhershëm të mekanizmave homeostatikë në të gjitha nivelet e organizmit: molekular, qelizor dhe organizmik, duke i përfshirë të gjitha format e jetës somatike, psikike dhe sociale. Kështu, njeriu mban baraspeshën e plotë somatike dhe psikike, por pranë kërcënimit të përhershëm që ajo të çrregullohet. Gjendja e kërcënimit të homeostazës quhet *stres*, kurse faktorët të cilët i kërcënohen hemostazës i quajmë *stresorë*, duke kuptuar homeostazën si baraspeshë të plotë psikosomatike të organizmit, kurse stresorët si faktorë fizikë dhe psikikë, të cilët i kërcënohen baraspeshës.

Stresorët pak a shumë nxisin përgjigje të veçantë të organizmit, që në anën tjetër, përcjell edhe përgjigjen e përgjithshme jospecifike stresore.

Kanoni (Canon), i cili e ka futur në përdorim shprehjen homeostaza, përgjigjen e organizmit në veprimin akut të stresorit e ka quajtur reaksion të luftës dhe ikjes, duke theksuar veprimet adrenergjike të këti reaksioni.

Sejli (Seyle), i cili e ka futur në përdorim shprehjen stres, në përgjigjen stresore dallon tri faza: alarmin, adaptimin dhe rraskapitjen (shterrjen) (Fig. 1-5).

Alarmi, i cili i përgjigjet reakcionit të luftës dhe të ikjes, është përgjigje në veprimin akut të stresorit. Kur veprimi i stresorit është i zgjatur apo i përsëritur, pason faza e adaptimit të përgjithshëm. Në te organizmi me adaptim të mekanizmave homeostatikë, bëhet më i

qëndrueshëm në veprimin e stresorëve. Në rastin e veprimit më të gjatë të stresorit mekanizmat e përshtatjes shterren, organizmi bëhet më i paqëndrueshëm, kështu që pranë zhvillimit të sëmundjes, i nënshtrohet veprimit të stresorit. Për shembull, stresori nxitë veprime adrenergjike dhe kështu, stresi mund të bashkëveprojë në zhvillimin e hipertensionit arterial. Shtypja e ngritur arteriale e ngarkon zemrën, por mekanizmat adaptabil të zemrës dhe të sistemeve të tjera organike, përkundër këtij ngarkimi e mbajnë qarkullimin në baraspeshë dinamike. Kur mekanizmat adaptabilë shterren, atëherë dobësohet puna e zemrës dhe më në fund pacienti vdes për shkak të insuficiencës së zemrës.

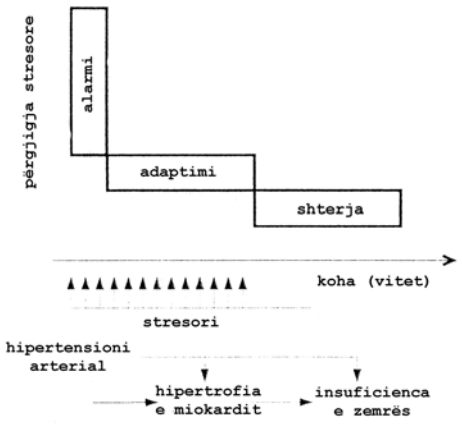


Figura 1-5. *Fazat e përgjigjes stresore. Në shembullin e hipertensionit arterial stresorët nxisin veprimet adrenergjike dhe kështu bashkëveprojnë në zanafillën e hipertensionit arterial (alarmi), i cili më kohë shkakton hipertrofinë e miokardit (përshtatja). Hipertensioni arterial që zgjatë shumë, më në fund shkakton insuficiencën e zemrës (shtrerrja).*

Përgjigja stresore vijon sipas formulës së përgjithshme, e cila nuk është specifike për stresorët. Manifestimi i përgjigjes stresore në individin është përfshirë me formulën e përgjithshme të stresit vetëm përafërsisht, e si do të vijon vërtetë është e paparashikueshme, meqë varet nga reaktiviteti i përgjithshëm i organizmit.

Formula e përgjithshme e përgjigjes stresore (stres-sindromi), përbëhet nga përgjigja e ndërlikuar somatike që është e drejtuar kah mbajtja e homeostazës dhe evitimi i rrezikimit të organizmit.

Ndryshimet somatike drejtojnë oksigjenin, burimet energjetike dhe materjet ushqyese kah organet vitale dhe rajoni i dëmtuar që qëllimisht e kufizojnë reakcionin imunologjik dhe inflamator, kurse ndryshimet psikike ngrisin gatishmërinë për reagimin përkatës. Ndryshimet somatike përbëhen nga ngritja e shtypjes arteriale të gjakut dhe frekuencës së zemrës, rritjes së shpejtësisë së respiracionit, nxitimit të glukoneogjenezës dhe lipolizës, si dhe suprimimit të reakcioneve imunologjike dhe inflamatore, kurse ato psikike në nxitjen e zgjuesisë, vëmendjes së orientuar dhe përmbajtësisë.

Mekanizmat e lidhjes së përkundërt, të cilat kontrollojnë reakcionin në stres, duke përfshirë edhe reakcionet imunologjike dhe inflamatore, bëjnë që përgjigja stresore të jetë e përshtatshme për stresorin dhe të mbajë homeostazën e organizmit.

Sistemet kryesore efektore të përgjigjes stresore janë sistemet endokrine dhe imunologjike. Në *sistemin neuroendokrin* (Fig. 1-6) rolin qendror në përgjigjen stresore e kanë sistemi noradrenergjik i lokus ceruleus. CRH e tajojnë neuronet e bërthamave paraventrikulare të hipotalamusit; ky në hipofizë nxitë tajimin e kortikotropinës (ACTH), kurse ACTH në koren e gjëndrës mbiveshkore nxiton tajimin e kortizolit. Neuronet, të cilët tajojnë CRH, janë të shpërndarë gjërësisht në tru, duke përfshirë edhe trungun trunor, sistemin limbik dhe koren. CHR stimulon aktivitetin e sistemit simpatik, zgjuesinë dhe vigjilencën, ndërsa suprimon instiktin për ushqim dhe reprodukcion.

Neuronet noradrenergjike po ashtu janë gjerësisht të shpërndarë në sistemin nervor qendror. Posaçërisht janë të dendur në palcën e zgjatur (medulla oblongata) në lokus ceruleus, kështu që bëhet fjalë për sistemin noradrenergjik të lokus ceruleusit. Pos që stimulon veprimet adrenergjike në periferi, aktivimi i kësaj strukture në sistemin nervor qendror, përmes neuroneve noradrenergjike ngrit zgjuesinë dhe vigjilencën.

Sistemi CRH dhe sistemi noradrenergjik i lokus ceruleus, janë të lidhur me lidhjen e përkundërt pozitive. Me fjalë tjera, neuronet të cilat tajojnë CRH në palcën e zgjatur, stimulojnë aktivitetin e sistemit noradrenergjik të lokus ceruleusit dhe, anasjelltas, neuronet noradrenergjike në bërthamat paraventrikulare nxisin tajimin e CRH. Kontrolli negativ i këtyre sistemeve vijon disa nivele. CRH në bërthamat paraventrikulare dhe noradrenalina në lokus ceruleus, e suprimojnë tajimin vetanak. Kjo është lidhja ultra e shkurtër e përkundërt negative. Neuronet-CRH nga bërthamat paraventrikulare stimulojnë neuronet pro-opio-melanokortinike (POMC, shih kapit. e 10-të, VII, D5) të bërthamës arkuate për të tajuar ACTH dhe β-endorfinë, të cilat suprimojnë tajimin e CRH në bërthamat paraventrikulare.

Rrethi i dytë i lidhjes së përkundërt negative që rregullon aktivitetin e sistemit CRH dhe noradrenergjik të lokus ceruleusit është veprimi suprimues i kortizolit.

Aktivitetet e sistemeve CRH dhe noradrenergjike të lokus ceruleusit përmes lidhjeve të degëzuara me rajonet e shumëta të trurit ndikojnë në gjendjen emotive, sjelljen dhe përjetimin. Për shembull, sistemi noradrenergjik i lokus ceruleusit përmes lidhjeve me sistemin limbik mezokortikal dopaminergjik stimulon gjendjen emotive, kurse përmes lidhjeve me hipotalamusin stimulon reakcionet e kushtëzuara të cilat vijojnë në bazë të përjetimit të mëparmë. CRH stimulon neuronet POMC në trungun trunor dhe rajonet tjera për të tajuar β-endorfinë. Në këtë mënyrë, në stres është suprimuar ndiesia e dhëmbjes.

Sistemi imunologjik dhe reakcioni inflamator me lidhje të përkundërt negative janë të lidhur në mënyrë rregullative me sistemin neuroendokrin (fig. 1-7).

Citokinet (posaçërisht interleukinet 1 dhe 6) pastaj faktori i nekrozës së tumorit (TNF), si dhe ndërmjetësuesit inflamatorë (prostaglandinet) dhe faktori i aktivimit të trombociteve në hipotalamus stimulojnë tajimin e CRH, e me gjasë edhe drejtpërdrejtë në hipofizë tajimin e ACTH. Këto stimulime përbëjnë harkun eferent të lidhjes së përkundërt negative midis sistemit imunologjik dhe reakcioneve inflamatore dhe sistemit neuroendokrin. Harku aferent, është tajimi i pastajmë i kortizolit dhe veprimi i tij suprimues në sistemin imunologjik dhe në reakcionet inflamatore.

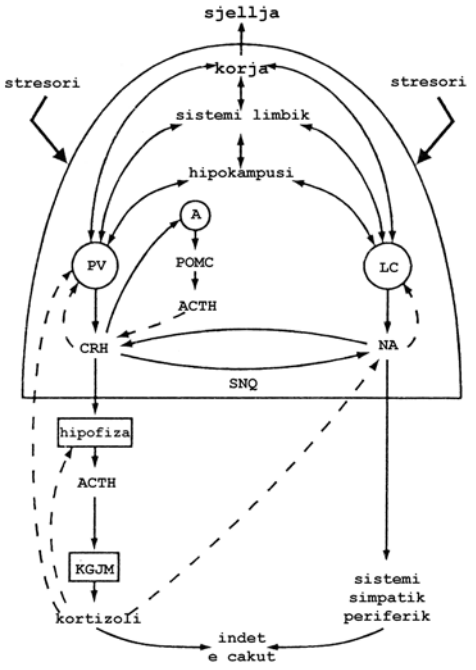


Figura 1-6. *Përgjigja neuroendokrine në stres. Vizat e plota tregojnë veprimin nxitues, ndërsa ato të ndërprerat veprimin suprimues. PV - bërthamat paraventrikulare të hipotalamusit. LC - locus ceruleus, A - bërthamat arkuate të hipotalamusit, CRH - hormoni i lirimit të kortikotropinës, POMC - pro-opio-melanokortina, NA - noradrenalina, ACTH - hormoni adrenokortikotrop, KGjM - korja e gjendrës mbiveshkore.*

Çrregullimet në sistemet rregullatore të përgjigjes stresore çrregullojnë përgjigjen gjegjëse (eustresi) dhe shkaktojnë përgjigjen e çrregulluar stresore (distresi). Përgjigja shumë e fortë apo shumë e dobët stresore, mund të bashkëveprojë në patogjenezën e shumë sëmundjeve të ndryshme. Për shembull, përgjigja e sforsuar stresore lidhet me patogjenezën e ulkusit të lukthit, hipertensionit arterial dhe infarktit të miokardit. Përgjigja e dobësuar stresore i konvenon zhvillimit të sëmundjeve kronike inflamatore (artriti reumatoid), në të cilat është e pamjaftueshme mbikqyrja, e cila suprimon aktivitetin e sistemit imunologjik dhe të reakcioneve inflamatore.

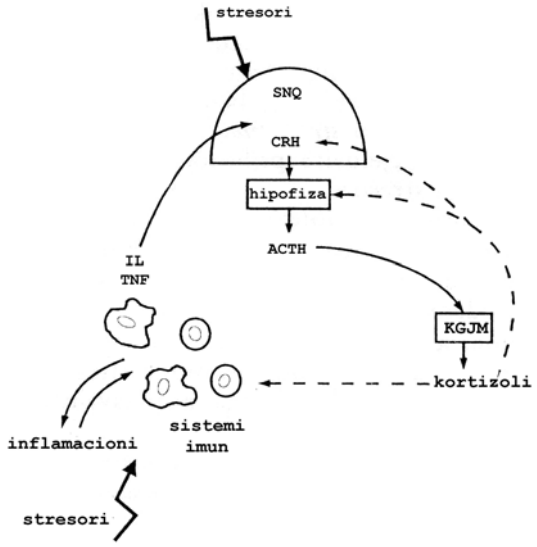


Figura 1-7. *Lidhjet rregullatore midis sistemit neuroendokrin dhe atij imun në stres. IL - interleukina, TNF - faktori i nekrozës së tumorit.*

F. KONSTITUCIONI

Me konstitucion, sot kuptohet tërësia e vetive funksionale dhe morfologjike të organizmit që janë të përcaktuara me reaktivitetin dhe ndërtimin e tij, në bazë të vetive të trashëguara dhe të fituara. Tipet e konstitucionit, para së gjithash bazohen në masat dhe indekset e skaluara antropometrike. Lidhshmëria e vetive të veçanta me këto vlera nuk është e kushtëzuar, por pak a shumë është statistikisht e pritur.

Në të gjitha ndarjet, gjithëherë janë përfaqësuar tri lloje themelore të konstitucionit, për të cilat ekzistojnë sinonime të shumëta. Këto, p.sh. sipas Kreçmerit (Kretchmer), janë tipi leptosom, piknik dhe atlet (Fig. 1-8). Mirëpo, në të vërtetë, më së shpeshti personat janë të konstitucioneve të përziera.

Tipi *leptosom* i konstitucionit ka shtat të lartë, të ngushtë dhe të ligsht, posaçërisht kafaz të gjatë dhe të ngushtë të kraharorit, qafë të gjatë e të hollë dhe profil zogu të fytyrës. Tipi *piknik* është person i trashë, me kafaz të gjerë të kraharorit, por me krih relativisht të ngushtë dhe me kocka gracile të ekstremiteteve, me qafë të shkurtër dhe fytyrë të gjerë. Personat e tipit *atlet* kanë skelet të fortë, muskuj të zhvilluar dhe kafaz të gjerë të kraharorit, krahasuar me komblikun. Në përcaktimin e tipit të konstitucionit, bëjnë pjesë bazat e trashëguara dhe faktorët e jashtëm, kështu që është i mundur ndryshimi i tipit gjatë jetës. Për shembull, fëmija gracil leptosom, i cili në ndërkohë merret me sport, mund të zhvillohet në personin me ndërtim atletik.

Mënyra e reagimit trupor dhe shpirtëror, si dhe frekuenca e sëmundjeve të veçanta janë të lidhura me tipet e veçanta të konstitucionit. Kështu, hipertensioni

arterial dhe sëmundja iskemike e zemrës janë më të shpeshta në piknikët, sesa në personat me ndërtim atletik apo leptosom. Personat leptosomë më shpesh vuajnë nga sëmundja e të thatit në lukth e duoden dhe anojnë kah hipotensioni arterial. Konkrementet biliare janë më të shpeshtë në personat e tipit piknik. Piknikët, më rrallë sëmuhen nga tuberkuloza e mushkërive sesa pjesëtarët e kostitucioneve tjera; në personat e tipit leptosom janë më të shpeshta format eksudative, kurse te ata të tipit atletik, format proliferative të kësaj sëmundjeje. Personat leptosomë janë më shpesh introvertë, shizoid, të cilët më shpesh sëmuhen nga shizofrenia, sesa piknikët. Piknikët rëndom janë persona ekstravertë ciklotime, në të cilët janë më të shpeshta psikozat maniako-depresive.

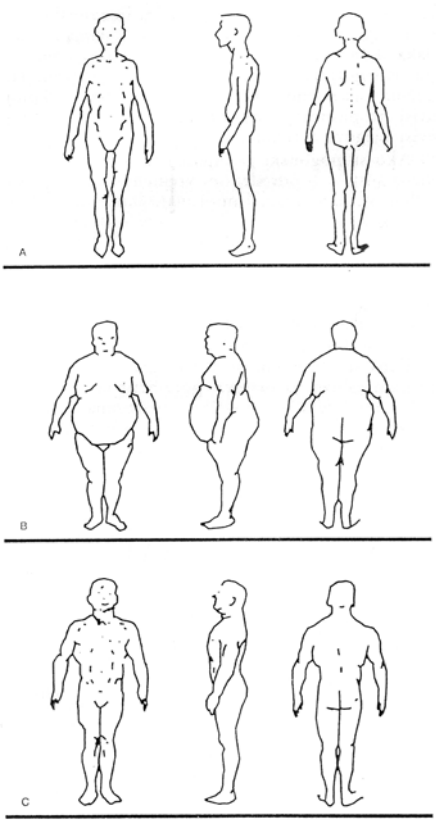


Figura 1-8. *Tipet themelorë të konstitucionit. (A) leptosomët, (B) piknikët dhe (C) atletikët.*

Lidhja midis konstitucionit dhe sëmundjes, konsiston vetëm në gjasën më të madhe apo më të vogël të manifestimit të sëmundjes, por jo edhe në kushtëzimin e sëmundjes apo të tipit të reagimit në tipin e veçantë të konstitucionit. Nga konstitucioni, nuk mund të parashikohet reaktiviteti i organizmit. Me rastin e vlerësimit të reaktivitetit, shërbehemi me testet në të cilat me ngacmime të caktuara me ngarkim, shkaktojmë reakcionin e organizmit, të cilin e vlerësojmë sipas masave statistikisht të aprovuara. Testet për vlerësimin e reaktivitetit të gjithëmbarshëm të organizmit nuk ekzistojnë, por në mënyrë të dirigjuar ekzaminojmë aftësinë funksionale të sistemeve të veçanta. Për shembull, në testin e ndieshmërisë në glikozë, vlerësojmë funksionin e mekanizmit i cili e mbanë homeostazën e glikozës, para se gjithash tajimi i insulinës, megjithëse në rezultat ndikon reaktiviteti i gjithëmbarshëm i organizmit dhe ai varet nga shumë faktorë, siç janë ushqimi, aktiviteti fizik, prania e ndonjë sëmundje, stresi fizik apo psikik, etj.

G. PRINCIPET E VLERËSIMIT TË SISTEMEVE FUNKSIONALE

Me rastin e vlerësimit të sistemeve funksionale të cilitdo nivel të organizmit (makromolekular, qelizor, të organit apo të organizmit si tërësi), duhet të vlerësojmë aftësinë e funksionit që sistemi mund të kryen dhe gjendjen në të cilën gjendet sistemi në raport me baraspeshën e energjisë. Meqë janë të aplikueshme pricipet e njëjta në sistemet funksionale në cilindo nivel të organizmit, këto principe do t`i shqyrtojmë nga aspekti i sistemeve termodinamike.

1. Vlerësimi i baraspeshës së energjisë

Sistemet, të cilat këmbejnë masën dhe energjinë me ambientin dhe e shndërrojnë energjinë nga një formë në tjetrën, konsiderohen si sisteme të hapura. Sisteme të hapura janë krijesat e gjalla, qelizat dhe makromolekulat e veçanta, të cilat në funksionin e vet përmbajnë karakteristikat e përmendura.

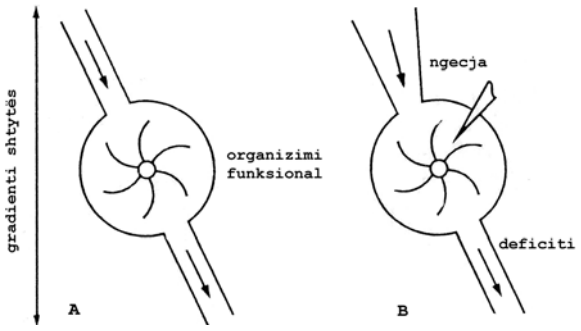


Figura 1-9. *Komponentet themelore të sistemit të hapur: a) në gjendje të baraspeshës dinamike dhe b) në gjendje të dekompenzimit. Dekompenzimi është karakterizuar me çrregullimin e funksionit, me stazë retrograde dhe mungesë anterograde.*

Për të vepruar sistemet e hapura, duhet të kanë organizim të rregulltë funksional dhe gradient shtytës (Fig. 1-9A) (gradientin e koncentrimit, gradientin e shtypjes, gradientin elektrokimik, etj.). Si shembuj më të thjeshtë, të përmendim rrjedhën e gjakut nëpër enë, difuzionin e materieve nëpër membranë dhe katalizën enzimatike. Gradienti shtytës në këto sisteme është dallimi i

shtypjes, gradienti i koncentrimit, gjegjësisht përqëndrimi i substratit, kurse organizimi funksional është diametri, gjatësia dhe elasticiteti i enës së gjakut, ndërtimi i membranës, nga i cili varet përshkueshmëria, gjegjësisht ndërtimi i enzimit nga i cili varet aktiviteti i tij.

Nëse gradienti shtytës dhe organizimi funksional i sistemit në kohën e dhënë janë stabil, sistemet e hapura kanë *gjendje të baraspeshës dinamike*. Kjo është gjendje e baraspeshës, në të cilën pran këmbimit të pandërprerë, shuma e komponenteve të sistemit është e përhershme. Në shembujt tanë, në njësinë kohore është i përhershëm qarkullimi i gjakut, numri i molekulave që kalojnë nëpër membranë, gjegjësisht numri i molekulave që ndryshohet me enzime, mirëpo në çdo moment kemi të bëjmë me molekulë tjetër.

Kur ndryshohet gradienti shtytës, apo organizimi funksional i sistemit, do të çrregullohet edhe baraspesha dinamike. Në sistemet biologjike, mekanizmat homeostatikë janë të drejtuar në mbajtjen e baraspeshës dinamike. Mossuksesi i tyre, shkakton çrregullimin e baraspeshës dinamike e me këtë edhe çrregullimin e homeostazës. Në këtë mënyrë, kemi arritur deri te karakteristikat themelore të sëmundjes, të cilat i kemi dhënë në definicionet e mëparme, çrregullimi i homeostazës dhe baraspeshës dinamike.

2. Suficienca dhe insuficienca

Në vlerësimin e sistemeve funksionale, suficienca kupton *aftësinë* e sistemit që të kryej funksionin brenda kufijve normalë të aftësisë. Kufijt normalë të aftësisë janë vlera të fituara me përpunimin statistikor të popullatës së shëndoshë. Kur sistemi nuk është i aftë që t`i kryej funksionet e dhëna në kufijt normalë, e quajmë insuficient. Nëse funksioni i sistemit është i pamjaftueshëm në kushtet bazale, flasim për *insuficiencën absolute*. Po qe se janë zvogëluar rezervat funksionale të sistemit, që normalisht përdoren gjatë ngarkimit, kështu që shenjat e paaftësisë manifestohen vetëm me rastin e ngarkimit më të madh apo më të vogël, flasim për *insuficiencën relative apo latente.*

Nocionet e përmendura më së lehti përshkruhen në shembullin e funksionit të zemrës. Zemra suficiente hudhë vëllimin minutor, i cili përmbush kërkesat e organizmit. Kur funksioni i zemrës është zvogëluar dhe ajo hudhë vëllimin minutor, i cili nuk përmbush nevojat e organizmit, flasim për insuficiencën e zemrës, por kjo do të thotë se vëllimi minutor i zemrës insuficiente është domosdo absolutisht më i vogël. Në qetësi, zemra relativisht insuficiente hudhë vëllimin e nevojshëm minutor, por pranë shtypjes së rritur në parabarkushën e djathtë (shfrytëzohet rezerva e Frank-Starlingut). Mirëpo, gjatë ngarkimit, zemra e tillë nuk mund të shtojë vëllimin minutor në vlerat që janë në harmoni me kërkesat e metabolizmit të shtuar. Zemra absolutisht insuficiente, as në qetësi me punën e vet nuk i përmbushë nevojat e organizmit (shih kapit. e 25-të, VIII).

3. Kompenzimi dhe dekompenzimi

Nocionet kompenzimi dhe dekompenzimi, përdoren me rastin e vlerësimit të gjendjes së sistemeve funksionale në kuptimin e mbajtjes apo çrregullimit të baraspeshës dinamike. Në rastin e insuficiencës së sistemit, mekanizmat homeostatikë me harmonizimin e funksioneve të shumta, mund ta mbajnë sistemin insuficientë në baraspeshën dinamike. Kur sistemi funksional përkundër insuficiencës është në gjendje të baraspeshës dinamike, themi se është *i kompenzuar*. *Dekompenzimi* është gjendje në të cilën është humbur baraspesha dinamike. Karakteristikat e rëndësishme të dekompenzimit janë ngecja e qarkullimit të energjisë dhe masës para, ndërsa zvogëlimi i tij pas pikës së çrregullimit, gjegjësisht staza retrograde dhe mungesa anterograde (Fig. 1-9,B). Në shembullin e zemrës, më së lehti është të shpjegohet gjendja e kompenzimit dhe dekompenzimit (shih kapit. e 25-të, VIII).

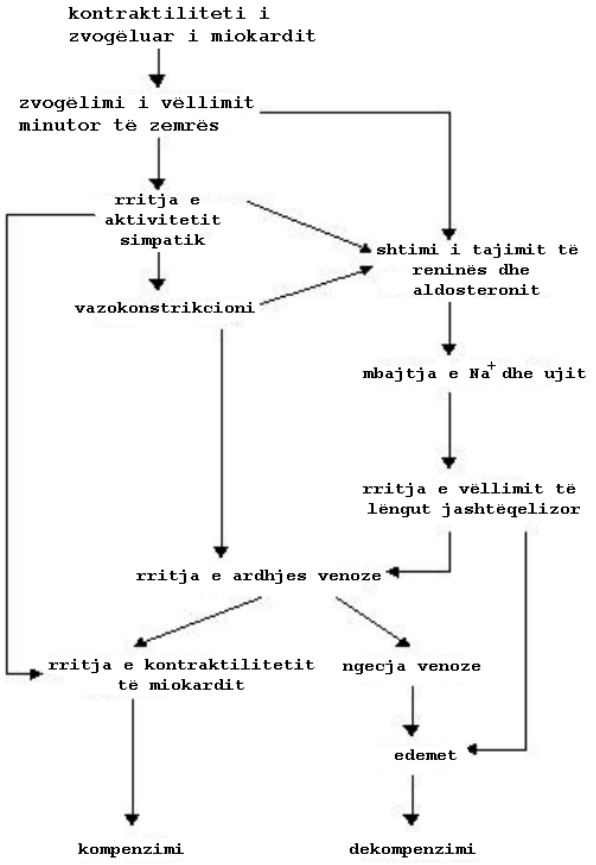


Figura 1-10. *Mekanizmat e kompenzimit dhe dekompenzimit të miokardit insuficient. Nëse mekanizmat kompenzatorë nuk e mbajnë vëllimin minutor në nivelin më se të duhur, atëherë zhvillohet dekompenzimi.*

Zemra, e cila është insuficiente për shkak të kontraktilitetit të zvogëluar të miokardit, nuk është doemos e dekompenzuar nëse mekanizmat kompenzatorë

mundësojnë të hudhet vëllimi minutor, i cili i përmbushë kërkesat e organizmit. Prej mekanizmave më të rëndësishëm kompenzatorë, janë rritja e tonusit të simpatikusit dhe përshtatja e funksionit të veshkëve. Simpatikusi shkakton vazokontrikcion dhe kështu mban shtypjen e gjakut në nivelin e duhur për perfuzionin e indeve me rëndësi vitale, ndërsa me rritjen e frekuencës së punës së zemrës dhe kontraktilitetit të miokardit, rritet vëllimi minutor. Funksionimi i veshkëve adaptohet në atë mënyrë, që pjesërisht përmes simpatikusit dhe pjesërisht përmes sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteron, ndalet kripa e uji dhe rritet vëllimi i lëngut jashtëqelizor. Me mekanizmat e përshkruara, rritet ardhja venoze e gjakut në zemër dhe kështu vëllimi minutor edhe përkundër kontraktilitetit të zvogëluar të miokardit, mbahet në nivelin më se të nevojshëm. Me përparimin e procesit patologjik, kontraktiliteti i zemrës zvogëlohet gjithnjë e më shumë, kështu që mekanizmat e përshkruar nuk mund të mbajnë vëllimin minutor në nivelin e duhur dhe zemra hyn në gjendjen e dekompenzimit. Në mënyrë retrograde, për shkak të ngecjes venoze, rritet shtypja hidrostatike në kapilarë, kurse në kuptimin anterograd, për shkak të zvogëlimit të qarkullimit të gjakut nëpër veshkë, në organizëm gjithnjë e më tepër ndalen kripa dhe uji e kjo shkakton edemën (Fig. 1-10).

Nocionet suficienca dhe insuficienca dhe kompenzimi e dekompenzimi, i përdorim për vlerësimin e aftësisë dhe gjendjes së cilitdo sistem dinamik në të gjitha nivelet e organizimit të organizmit.

Për shembull, mutacioni i gjenit ndryshon strukturën dhe ulë aktivitetin e enzimit të caktuar (Fig. 1-11). Si pasojë është rritja e përqëndrimit të substratit dhe rënia e koncentrimit të produktit. Mutacioni pra, ka shkaktuar insuficiencën e enzimit me dekompenzimin e rrugës përkatëse metabolike pran stazës retrograde (rritja e përqëndrimit të substratit) dhe deficitit anterograd (zvogëlimi i përqëndrimit të produktit).

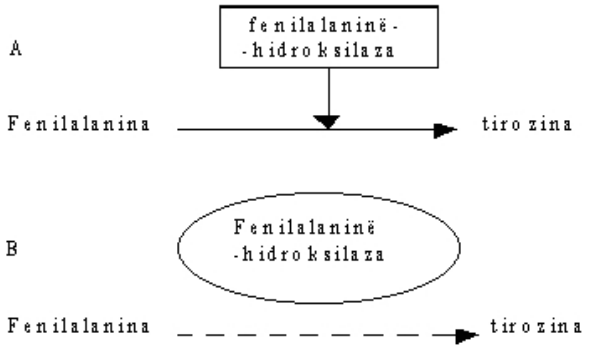


Figura 1-11. *(A) Enzimi fenilalaninë-hidroksilaza shndërron fenilalaninën në tirozinë. (B) Në rast të mutacionit të gjenit, i cili shkakton aktivitetin e zvogëluar të enzimit, insuficienca e enzimit shkakton dekompenzimin e rrugës metabolike. Përqëndrimi i rritur i fenilalaninës shkakton shndërrimin e saj në acidin fenilpiruvik. Tirozina bëhet aminoacid esencial, i cili duhet të merret me ushqim (shih kapit. e 2-të, V).*

III. Principet e mekanizmave patogjenike

A. ETIOLOGJIA DHE PATOGJENEZA

Gjatë hulumtimit të zanafillës dhe zhvillimit të procesit patologjik dhe të sëmundjes, duhet të shqyrtojmë *shkakun*, i cili ka filluar procesin patologjik dhe *mekanizmat* me të cilët zhvillohet procesi patologjik dhe sëmundja. Pjesa e fiziologjisë patologjike, e cila merret me shkaqet që shkaktojnë procesin patologjik, quhet *etiologjia.* Gjatë hulumtimit të faktorëve etiologjikë, është me rëndësi të veçohen vetitë e tyre, të cilat u japin kualitetet e inicuesve të procesit patologjik. Me fjalë të tjera, etiologjia shpjegon pse faktori i caktuar, duke vepruar në strukturën biologjike, inicon procesin patologjik.

Patogjeneza është pjesë e fiziologjisë patologjike e cila merret me studimin e mekanizmave të zhvillimit të procesit patologjik të inicuar me veprimin e faktorit të caktuar etiologjik.

1. Faktorët etiologjikë

Mund të ndahen në faktorë të brendshëm dhe ata të jashtëm, varësisht nga ajo se a kanë prejardhje nga vetë organizmi apo nga ambienti.

Faktorët endogjen etiologjikë janë dëmtimet e trashëguara gjenetike, ndërsa ekzogjen janë faktorët *ekologjikë* (meqë ekologjia e njeriut përfshinë të gjithë faktorët e ambientit në të cilin ai jeton). Faktorët ekzogjen etiologjikë mund t'i ndajmë në jo të gjallë, biologjikë dhe social (Fig. 1-12).

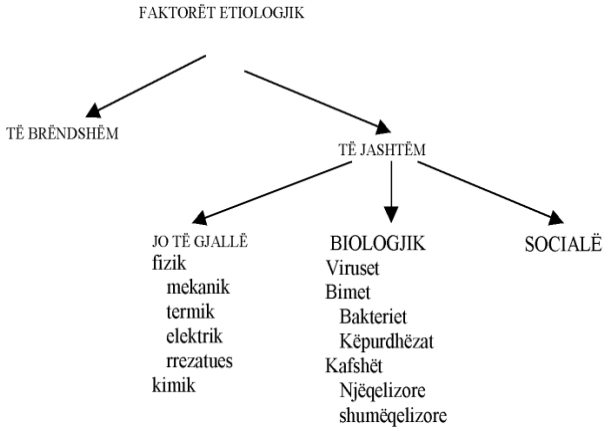


Figura 1-12. *Ndarja e faktorëve etiologjikë.*

a) Relativiteti i veprimit etiologjik

Faktori i veçantë etiologjik është i definuar jo vetëm me kualitetet e veta, por edhe me kuantitet. Shumica e faktorëve nga ambienti vetëm në sasi të caktuar fitojnë

rëndësinë e tyre etiologjike. Në sasi më të vogla, veprojnë si ngacmim dhe shpesh janë të nevojshëm për jetë. Në rast të tillë, edhe mungesa e tyre shkakton proces patologjik. Andaj, faktorët etiologjikë duhet t'i definojmë në kuptimin kualitativ dhe kuantitativ dhe në funksionin e kohës në të cilën veprojnë. Relativiteti i rëndësisë etiologjike të faktorëve të veçantë të ambientit është shprehur me ligjin e *Arnt-Shulcit* (Arndt-Schultz): ngacmimet e dobëta shtojnë aktivitetin fiziologjik, ngacmimet mesatare ngacmojnë edhe më fortë, të fortit inkibojnë, ndërsa shumë të fortit paralizojnë funksionet (me ngacmim kuptojmë veprimin e cilitdo faktor që shkakton përgjigje të organizmit). Faktorët e dëmshëm, të cilët inicojnë procesin patologjik quhen *noksa.*

Rëndësinë e raporteve kualitative në etiologji, do ta tregojmë me disa shembuj të thjeshtë. Forca e dobët mekanike shkakton ndjesinë e prekjes, ndërsa ajo e forta dëmtim të indeve. Forca mekanike e intensitetit të caktuar nuk shkakton dëmtime strukturore, por vetëm *frenon funksionin* e strukturës së caktuar biologjike. Kështu, në largësi të caktuar nga zona e nekrotizuar e plagës ekziston zona e tronditjes molekulare, në të cilën është frenuar funksioni i indeve. *Dëmtimet funksionale* të organeve të caktuara, apo të pjesëve të tyre me forcën mekanike janë të njohura si *tronditje, komocione.* Megjithëse këto dëmtime nuk janë të përcjella me dëmtime të dukshme strukturore, por vetëm me ato funksionale, për shkak të çrregullimit të funksionit të sistemeve të rëndësishme për jetë, ato shpesh rrezikojnë jetën.

Deri në intensitet të caktuar, valët e zërit i vërejmë si ndjesi të zërit. Mbi intensitet të caktuar, ndiejmë dhembje, kurse pas ekspozimit të valëve të zërit me intensitet edhe më të madh, zë fill dëmtimi i përkohshëm apo i përhershëm i të dëgjuarit. Nën dozën toksike, shumë bashkëdyzime kimike janë medikamente të dobishme; përkundrazi, shumë substanca tejet të nevojshme për jetë, në doza më të mëdha bëhen toksike, p.sh. vitaminat A dhe D, mineralet, hormonet, bile edhe uji. Në veprimin e temperaturës së ulët (p.sh. në rast të rënies në ujë të ftohtë), mund të dallojmë tri faza. Derisa temperatura e trupit është midis normales dhe 35 °C, organizmi i njeriut është në fazën stimulative me ngacmimin maksimal të mekanizmave termogjenetikë; në diapazon të temperaturës së trupit prej 35 deri në 30 °C, organizmi është në fazën depresive me zvogëlimin e metabolizmit, ndërsa kur temperatura e trupit bie nën 30 °C, hyn në fazën kritike.

b) Specificiteti i faktorëve etiologjikë

Veprimi i faktorëve etiologjikë mund të jetë ngushtë specifik deri në shumë jospecifik, varësisht nga ajo se a është i lidhur me ind të caktuar apo mund të veprojë në shumë struktura. Disa noksa, veprojnë në mënyrë specifike në receptorët dhe enzimet e caktuara apo sulmojnë qelizat dhe organet e caktuara. Për shembull, tubokurarina (alkaloidi kurare), lidhet për receptorët e acetilkolinës dhe pengon lidhjen e veprimin e acetilkolinës. Toksina e tetanusit lidhet për gangliozidet e mbaresave parasimpatike të interneuroneve spinale inkibitore dhe pengon lirimin e transmitorëve inkibitorë. Viruset dhe bakteret e veçanta, pak a shumë selektivisht sulmojnë llojet e veçanta të qelizave apo indeve (organotropizmi), ndërsa të tjerët mund të vendosen kudo qoftë në organizëm. Nga specificiteti i veprimit të faktorëve etiologjikë, del specificiteti i çrregullimit në organizëm, që manifestohet pak a shumë me procese karakteristike patologjike dhe sëmundje.

2. Zhvillimi i procesit patologjik

Mekanizmi i zhvillimit të procesit patologjik (patogjeneza), prej veprimit të faktorit etiologjik deri te çrregullimet e shprehura funksionale e strukturore dhe manifestimi i simptomeve, është tejet i ndërlikuar dhe përbëhet nga një varg ngjarjesh, të cilat janë të lidhura në mënyrë *shkaktari-pasoja.* Dinamika e procesit patologjik vijon në një varg të *reaksioneve zingjirore,* në të cilat pasojat e një reakcioni janë shkaktar për reakcionin tjetër. Gjatë vlerësimit të simptomeve të veçanta, tentojmë të vërejmë mekanizmin patogjenik, i cili ka shkaktuar manifestimin e tij; me këtë mekanizëm, lidhim simptomin me faktorin përkatës etiologjik. Çrregullimet fispatologjike, shpesh përmbajnë grupe të simptomeve të lidhura mes veti - *sindrome*; gjatë shqyrtimit të pasqyrës klinike, nuk guxojmë të kënaqemi me numërimin e thjeshtë të simptomeve, por duhet të kërkojmë lidhshmërinë e tyre funksionale.

Për shembull, në rastin e gjakderdhjes akute voluminoze, faktor etiologjik është forca mekanike, e cila ka shkaktuar ndërprerje të kontinuitetit të indeve dhe hapjen e enëve të gjakut. Për shkak të zvogëlimit të vëllimit të gjakut qarkullues, zvogëlohet mbushja diastolike venoze, vëllimi goditës dhe shtypja, për çka në mënyrë refleksive mbizotëron tonusi i pjesës simpatike të sistemit vegjetativ. Zënë fill vazokonstrikcioni dhe tahikardia dhe zbrazen rezervat venoze të gjakut. Me zhvendosjen e lëngjeve prej hapësirës intersticiale dhe me mekanizmat e kursimit të lëngut e me stimulim për marrjen e shtuar të kripës dhe ujit me tajim të shtuar të aldosteronit dhe hormonit antidiuretik, deri diku kompenzohet vëllimi i gjakut të humbur. Varësisht nga madhësia e gjakderdhjes, shpejtësia e ngjarjes së saj dhe aftësia reaktive e të lënduarit, këta mekanizma mund ta kompensojnë vëllimin e gjakut të humbur. Mirëpo, vazokonstrikcioni shkakton hipoksinë e indeve, lirimin e substancave toksike dhe shtimin e përshkueshmërisë së kapilarëve. Kjo shkakton zvogëlimin e mëtejmë të vëllimit të gjakut qarkullues. Për shkak të zvogëlimit të qarkullimit koronar, zvogëlohet kontraktiliteti i miokardit; me zvogëlimin e mëtejmë të vëllimit goditës, zhvillohet shoku (shih kapit. e 16-të). Kur e vështrojmë të plagosurin menjëherë pas gjakderdhjes, shohim se

është i zbehtë (vazokonstrikcioni), ankohet në dobësim dhe terr para syve (hipoksia e trurit), merr frymë sipërfaqësisht dhe shpejt, ndërsa pulsi është i shpejtuar dhe i mbushur dobët. Shtypja e gjakut rëndom është e zvogëluar, kurse mund të jetë normale nëse mekanizmat kompensatorë mbajnë raportin harmonik midis gjakut qarkullues dhe kapacitetit vëllimor aktual të sistemit kardiovaskular. Pas zhvendosjes së lëngut prej hapësirës intersticiale në plazmë, hematokriti zvogëlohet, kështu që gjatë gjakderdhjes akute, apo menjëherë pas saj, numri i eritrociteve është normal apo lehtë i zvogëluar.

Në këtë shembull relativisht të thjeshtë, ku faktori etiologjik ka shkaktuar pasojë të qartë - humbje të vëllimit të caktuar të gjakut, kemi tentuar të demonstrojmë tërë ndërlikueshmërinë e mekanizmave patogjenike, të cilat inicohen sipas principit të rendit shkak-pasojë, si një reakcion zingjiror në zvogëlimin e vëllimit të gjakut. Gjatë proceseve të inicuara patologjike, edhe fati i të plagosurit do të varet nga vetitë individuale – gjenetike, dhe të fituara, nga aftësia e reagimit në momentin e caktuar dhe nga rrethanat në të cilat ka ndodhur plagosja si faktorët e ambientit, kualiteti i ndihmës mjekësore, etj. Shohim se ecuria patogjenike është jashtëzakonisht e ndërlikuar dhe se duhet që secilin rast ta shqyrtojmë individualisht.

Proceset patologjike shoqërohen me dëmtime funksionale dhe strukturore. Mirëpo, dëmtimet funksionale nuk janë gjithëherë të shoqëruara me dëmtimet e dukshme (mikroskopike dhe makroskopike) strukturore. Dëmtimet e tilla mund të janë edhe shumë të rënda, si p.sh. tronditja e trurit, në të cilën pacienti humb vetëdijen, kurse në tru nuk ka ndryshime të dukshme morfologjike. Kufiri midis dëmtimeve funksionale dhe të atyre strukturore apo organike humb në nivelin subcelular dhe makromolekular, ku fare nuk mund të ndahet struktura nga funksioni. Reaksionet e tejndieshmërisë janë reakcione tipike funksionale patologjike. Gjatë zhvillimit të procesit patologjik, organizmi ndryshon funksionalisht e më së shpeshti edhe strukturalisht; kjo rezulton me ndryshimin e reaktivitetit, kështu që manifestohen reakcionet patologjike, të cilat mund të jenë joadekuate, shpesh edhe të parëndomta.

3. Analiza e etiologjisë dhe patogjenezës

Etiologjinë dhe patogjenezën e ndonjë sëmundjeje, duhet sqaruar duke shqyrtuar: interakcionin e faktorit etiologjik dhe organizmit; veprimet e drejtpërdrejta dhe interakcionet; reakcionet e pastajme vargore, të cilat me rendin shkaktar-pasojë lidhin çrregullimet fillestare me çrregullimet e gjithëmbarshme të organizmit dhe me shenjat e sëmundjes.

Përparimi i madh i biologjisë molekulare në dhjetë vjetët e fundit ka ndikuar në anën teorike dhe praktike të gati të gjitha lëmejëve të mjekësisë. Shpjegimi i etiologjisë dhe patologjisë së sëmundjes dhe veprimet diagnostike e terapeutike gjithnjë e më shumë bazohen në njohjen e çrregullimeve të ndërtimit dhe funksionit të makromolekuleve. Niveli themelor i të menduarit në mjekësi është zhvendosja prej atij qelizor, në nivelin molekular. Kështu, mjekësia hyn në periudhën e re, në *periudhën e mjekësisë molekulare.* Patologjinë e deritashme qelizore, e cila ka filluar nga mësimi i Virhovit (Virchow) (1858) se çrregullimet e ndërtimit dhe funksionit të qelizës janë çrregullime bazike në sëmundje, i zëvendëson patologjia molekulare. Ajo, etiologjinë dhe patogjenezën e sëmundjes i shpjegon si pasojë e çrregullimeve themelore të strukturës dhe të funksionit të makromolekulave.

Shpjegimi i etiologjisë dhe patologjisë së sëmundjes në kuptimin e çrregullimit të ndërtimit dhe funksionit të makromolekulave është shtyllë bazike, por vetëm e para në kuptimin e mekanizmave të proceseve patologjike. Shqyrtimi i tërësishëm i etiologjisë dhe patogjenezës së sëmundjes kërkon analizë graduale të çrregullimeve në nivelet e pastajme hierarkike të organizmit. Analiza e tillë vertikale i lidhë në vargun shkaktari-pasoja çrregullimet bazike të ndërtimit dhe funksionit të makromolekulave me çrregullimet nënqelizore dhe qelizore, çrregullimet biokimike të lëngjeve të trupit dhe çrregullimet e organizmit, të cilat në tërësinë e organizmit manifestohen me shenjat e sëmundjes. Me procedurë të tillë të të menduarit vertikal në mënyrën më të përshtatshme, lidhim dituritë e reja të arritura me hulumtimet në nivelin molekular me mjekësinë klinike.

Niveli themelor i organizimit të organizmit është struktura e makromolekulave, acideve nukleinike dhe proteinave. Me ndërtimin e ADN janë dhënë vetitë gjenetike të organizmit, kurse me ndërtimin dhe funksionin e proteinave këto veti manifestohen. Meqë shifra gjenike është e njëkuptimshme, në nivelin makromolekular proceset janë të përcaktuara me specificitet të lartë. Renditja e nukleotideve të rajonit të kodit të gjenit njëkuptimshëm përcakton radhitjen e aminoacideve të polipeptidit përkatës. Në harmoni me këtë, ndryshimi i shifrës gjenike me mutacion njëkuptimshëm ndryshon edhe radhitjen e aminoacideve në polipeptid. Andaj zbulimi i mutacioneve me analizën e ADN jep rezultate të sigurta.

Ngritja me shtyllat vertikale të organizimit hierarkik të organizmit zbulon që sistemet bëhen më të ndërlikuar, që numri i proceseve të mundshëm rritet, kurse parashikueshmëria (saktësia) e të ndodhurave zvogëlohet. Struktura parësore e proteinave njëkuptimshëm është e përcaktuar me shifrën gjenetike, por strukturat më të larta, dytësore, tretësore (dhe katërsore) nuk varen vetëm nga struktura parësore, por edhe nga ekologjia molekulare, rrethi i drejtpërdrejtë në të cilin gjendet molekula e proteinës. Faktorët e rrethit ndikojnë në strukturë të molekulës ashtu që e ndryshojnë ndërtimin e saj parësor apo shkaktojnë ndryshime konformative duke vepruar në funksionin e saj. Ndryshimet e tilla janë fiziologjike në kuadër të mekanizmave rregullatore apo patogjenike kur janë të shkaktuara me faktorët gjenetikë.

Çrregullimet e makromolekulës së caktuar rëndom shkaktojnë një varg çrregullimesh të funksioneve qelizore, kështu që qysh në nivelin qelizor shumëzohet

çrregullimi themelor makromolekular. Çrregullimet qelizore manifestohen në mënyrë të ndryshme në indet e ndryshme, varësisht nga diferencimi funksional i qelizave. Kështu mekanizmat patogjenikë në nivelin e organizmit bëhen të shumtë dhe të llojllojshëm. Në vijimin e tyre bashkëveprojnë gjithnjë e më shumë faktorë, kështu që mundësia e ndërveprimit gjithnjë e më shumë zvogëlon parashikueshmërinë e ngjarjes.

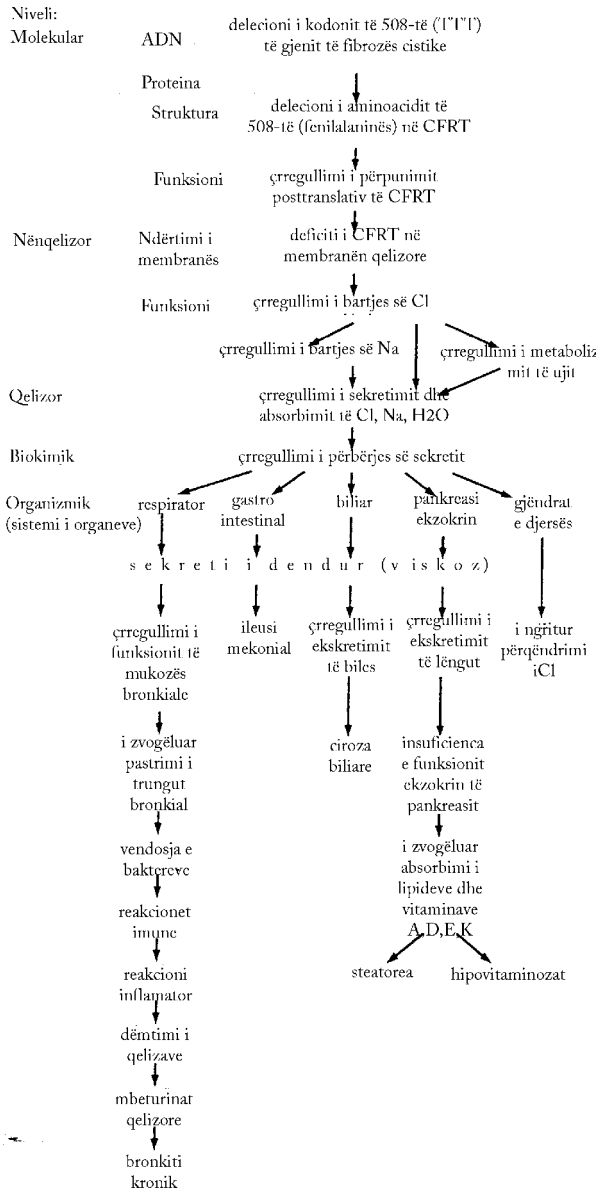


Figura 1-13. *Analiza vertikale e patogjenezës së fibrozës cistike.*

Analiza vertikale e etiologjisë dhe patogjenezës së sëmundjes posaçërisht është përpunuar në sëmundjet ë trashëguara monogjenike me struktura të njohura të gjeneve përkatëse dhe me çrregullime të cilat, shkaktojnë sëmundjen. Sëmundjet e shumëta të fituara janë pasojë e dëmtimeve të veçanta fillestare të proteinave të caktuara. Shumë sëmundje, për shembull, tumoret malinje dhe sëmundjet kronike degjenerative, janë të shkaktuara me ndërveprimin e faktorëve të shumtë të trashëguar dhe të jashtëm, kështu që etiopatogjeneza e tyre është shumë e ndërlikuar.

Në figurën 1-13 dhe 1-14 janë treguar analizat vertikale të patogjenezës së fibrozës cistike dhe kolerës. E para është sëmundje e trashëguar monogjenike, kurse e dyta sëmundje ngjitëse.

Fibroza cistike është përshkruar hollësisht në kapitullin e 2-të. Çrregullim themelor është mutacioni i gjenit të fibrozës cistike. Deri tash janë përshkruar më se 400 mutacione të ndryshme, të cilat në mënyra të ndryshme ndryshojnë strukturën e gjenit dhe ndërtimin përkatës të proteinës. Proteina të cilën e programon gjeni i fibrozës cistike është kanali transmembranor i kloridit, përshkueshmërinë e të cilit e rregullon ATP dhe cAMP. Emëri i proteines është rregullatori cistiko-fibrotik transmemranor i përshkueshmërisë (CFRT). Gjendet në membranat e qelizave epiteliale të trungut bronkial, zorrëve, pjesës ekzokrine të pankreasit, kanaleve biliare, gjëndrave të djersës. Mutacioni më i shpeshtë është delecioni i kodonit të 508-të (TTT) i cili shkakton delecionin e fenilalaninës në nivelin e 508-të të vargut aminoacidik të proteinës CFRT (ΔF508-mutacioni). Pasojë e mungesës së fenilalaninës së 508-të në CFRT është ngecja në pjekurinë e tij kështu që CFRT nuk paraqitet në membranën e qelizave. Për këtë arsye, zvogëlohet përshkueshmëria për kloride. Si pasojë e kësaj, për shkak të mbajtjes së elektroneutralitetit, zvogëlohet kalimi i Na^+, kurse për mbajtjen e izoosmolaritetit, zvogëlohet edhe kalimi i ujit. Varësisht nga funksioni i qelizës, çrregullohet sekrecioni apo absorbimi i kripërave dhe ujit, gjë që në organe të ndryshme shkakton çrregullime të ndryshme. Për shkak të sekretit të dendur dhe viskoz të shumë gjëndrave, sëmundja quhet edhe mukoviscidoza. Në zorrë, sekreti i dendur shkakton ileusin mekonial (mbylljen e zorrëve me fecesin e dendur të të sapolindurit, mekoniumit). Sekreti i dendur i pankreasit shkakton insuficiencën kronike të funksionit ekzokrin të pankreasit, e ajo më tej çrregullon digjestionin dhe si pasojë absorbimin e lipideve dhe vitamineve të tretshme në lipide. Fekaliet janë të yndyrshme për shkak të lipideve të paabsorbuara (steatorea). Sekreti i dendur e vështirëson zbrazjen e kanaleve biliare dhe shkakton cirozën biliare. Në gjëndrat e djersës është vështirësuar reabsorbimi i klorideve, kështu që djersa përmban përqëndrim të rritur të klorideve, që është kontribut në diagnozën e fibrozës cistike. Pasojat më të rënda janë në sistemin respirator. Sekreti në trungun bronkial është i dendur, kështu që është i vështirësuar veprimi i cilieve. Kjo i konvenon vendosjes (kolonizimit) të baktereve. Bakteret shkaktojnë reakcion imun, i cili shkakton inflamim; kjo dëmton qelizat, gjë që edhe më tej e keqëson gjendjen. Pjesët e qelizave, posaçërisht ADN, rrisin dendësinë e sekretit, që

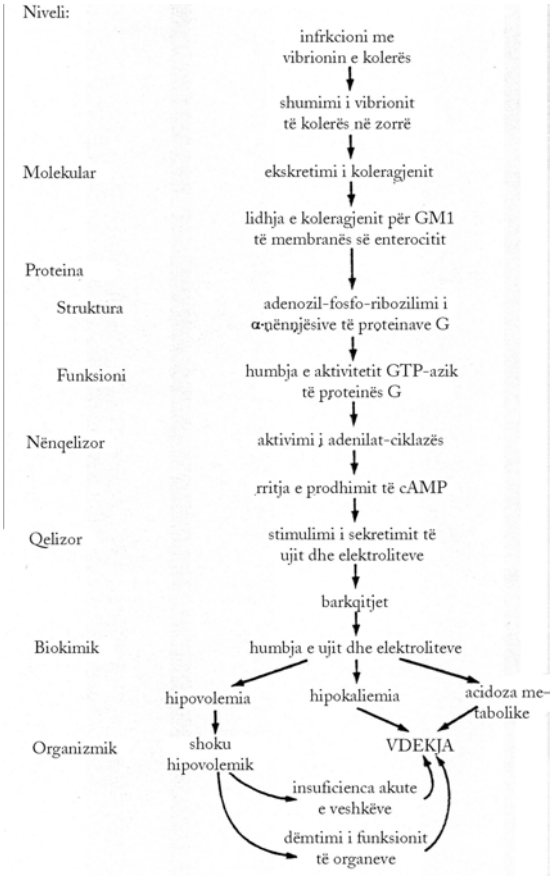


Figura 1-14. *Analiza vertikale e patogjenezës së kolerës.*

edhe më shumë vështirëson largimin e baktereve dhe kështu mbyllet rrethi magjik i ngjarjeve, i cili shkakton bronkit të rëndë kronik. Vijimi i sëmundjes varet nga faktorë të shumtë, për shembull, nga reaktiviteti imunologjik, nga ambienti në të cilin pacienti jeton, nga mjekimi i infekcionit etj.

Si shembull të dytë të marrim kolerën (Fig. 1-14) të cilën e shklakton *Vibrio cholere.* Ky zhvillohet në lumenin e zorrëve dhe nuk hyn në mukozë, kurse dëmtimet i shkakton ekzotoksina e tij, koleragjeni. Kjo është proteinë e ndërlikuar e cila përbëhet nga gjashtë nënnjësi, një A dhe pesë B. Nënnjësitë B lidhen për monosialogangliozidin GM1 në murin luminal të membranës së enterocitit. Nënnjësia A është enzim ADP-ribozil-transferazë që bartë ADP-ribozën nga NAD në nënnjësinë e G-proteinës së sistemit adenilat-ciklazës të receptorëve membranor hormonal, të cilët gjenden në membranën bazolaterale të enterociteve. G-proteina e adenil-fosforiboziluar humb aktivitetitn GTP-azik, kështu që adenilat ciklaza është vazhdimisht aktive. Prodhimi i shtuar i cAMP shton sekretimin e ujit dhe elektroliteve, kështu që pacieti me barkqitje humb sasi të mëdha të ujit dhe elektroliteve: Na^+, K^+, Cl^- dhe HCO_3^-. Pasojë është dehidratimi, hipovolemia, hipokaliemia dhe acidoza metabolike. Nëse nuk plotësohet humbja e ujit dhe elektroliteve (20 deri 30 L në ditë), zhvillohet shoku hipovolemik me pasoja të shumëta të çrrregullimit të përmbajtjes elektrolitike. Për shkak të hipovolemisë, dështon funksioni i veshkëve me zhvillimin e nekrozës akute tubulare. Pason insuficienca akute e veshkëve me çrregullime elektrolitike që shkaktojnë vdekjen.

Dy shembuj të përshkruar tregojnë se si çrregullimi i caktuar makromolekular shkakton sëmundje të ndërlikuar. Analiza vertikale tregon se si çrregullimi në secilën degë të shkallës hierarkike bëhet më i ndërlikuar dhe përfshinë gjithnjë e më shumë sisteme deri te zhvillimi i plotë i pasqyrës së sëmundjes. Njohja e çrregullimit në nivelet e veçanta hierarkike mundëson edhe aplikimin e metodave përkatëse diagnostike dhe procedurave (deri tash shpesh hipotetike) të mjekimit.

4. Faktorët kohorë në patogjenezë

Duke shqyrtuar mekanizmat patogjenikë në lëndën e kaluar, kemi parë se ata janë të integruar në kuptimin hapësinor në organizëm. Njësoj janë të integruar edhe në kuptimin kohor. Ecuria kohore e proceseve patologjike varet nga mesveprimi i faktorëve kohorë të mekanizmave patogjenikë dhe zbulon rëndësinë e tyre për kuptimin e zhvillimit të sëmundjes dhe zgjedhjes adekuate të procedurave diagnostike.

Në figurat 3-7, 3-8 dhe 3-9, kapit. i 3-të, V.B janë paraqitur ndryshimet e metabolizmit energjetik dhe këmbimit të elektroliteve dhe ujit në gjak gjatë iskemisë. Krahasimi i këtyre kurbave kohore tregon ngjarjet e gjithëmbarshme në fazën e hershme të infarktit të miokardit. Hipoksia e nxitë glikolizën anaerobe, e cila manifestohet me rritjen e përqëndrimit të acidit laktik derisa të mos arrihet një rrafsh, i cili kupton inkibimin e metabolizmit të mëtejm anaerob. Ky metabolizëm nuk është i mjaftuar për furnizimin e nevojave energjetike të miokardit, andaj zvogëlohet përqëndrimi i ATP. Hipenergoza e frenon punën e pompës Na-K, kështu që rritet përqëndrimi brendaqelizor i Na^+, kurse zvogëlohet i K^+. Rritja e përqëndrimit të Na^+ shkakton futjen e ujit në miocite. Në fazën e mëtejme dëmtohet membrana e miocitit dhe enzimet brendaqelizore dalin në hapësirën jashtëqelizore. Përcaktimi i aktivitetit të tyre dhe qëndrimi në plazmë është e dhënë e vlefshme në diagnozën e infarktit të miokardit. Paraqitja e enzimit në plazmë varet nga masa e tyre molekulare dhe gjysmëkoha e qëndrimit në qarkullim (t/2 e qëndrimit).

Tabela 1-1. *Gjysmëkoha e prezencës në qarkullimin e gjakut të enzimeve të miokardit me rëndësi diagnostike pas infarktit të miokardit*

ENZIMI	Pm	t/2 në qarkullim (orët)
MB-CPK	85.000	15
AST	120.000	20
LDH-1	140.000	100

Këto të dhëna për izoenzimin MB kreatinë-kinazën (MB-CPK), izoenzimin 1 laktat-dehidrogjenazën (LDH-1) dhe aspartat-aminotransferazën (AST) janë paraqitur

në tabelën 1-1, kurse në figurën 1-15 është treguar aktiviteti i tyre enzimatik plazmatik në funksionin e kohës pas infarktit të miokardit. Shohim se së pari rritet aktiviteti i MB-CPK, i cili zvogëlohet shpejtë në normale, pastaj rritet aktiviteti i AST i cili qëndron diç më gjatë, kurse më së voni rritet aktiviteti i LDH, i cili edhe zgjatë më shumë. Përcaktimi i MB-CPK shfrytëzohet më së shumëti në diagnozën e infarktit të miokardit, meqë ky enzim ka specificitet më të madh për miokardin. Mirëpo, duhet ditur se aktiviteti normal i MB-CPK në plazmë para 12 apo pas 24 orëve prej infarktit nuk përjashton infarktin e miokardit.

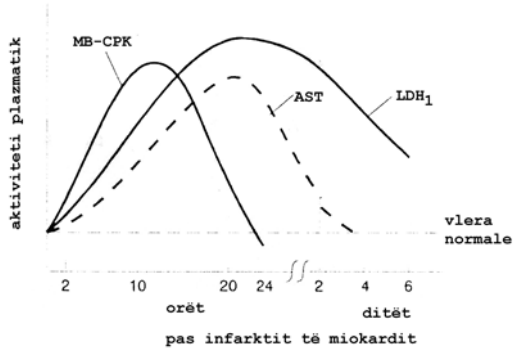


Figura 1-15. *Aktiviteti i enzimeve të miokardit në plazmë pas infarktit të miokardit. MB-CPK - MB izoenzimi i kreatinë kinazës, AST - aspartat-aminotransferaza, LDH_1 - izoenzimi 1 laktat-dehidrogjenaza.*

Çrregullimet të cilat i shkakton rrezatimi momental jonizues, fillojnë me veprimin në nivelin atomik dhe molekular. Kur rrezatimi është intensiv, zënë fill dëmtimet e rënda të organizmit, të cilat manifestohen si sëmundja akute e radiacionit. Renditja dhe kohëzgjatja e këtyre ngjarjeve janë të paraqitura në tabelën 20-9, kapit. i 20-të, IV. B1 ashtu që sugjerojnë kur mund të priten çrregullimet e veçanta. Vdekja e qelizave mund të jetë pasojë e dëmtimit me ndërprerje të mitozës apo e veprimit të drejtpërdrejtë të rrezatimit. Me mekanizmin e parë vdesin qelizat gjakformuese, kurse me të dytin limfocitet. Në fig. 20-20, kapit. i 20-të, IV, B3 janë paraqitur ndryshimet e numrit të qelizave të gjakut pas rrezatimit. Numri i limfociteve zvogëlohet shpejtë për shkak të vdekjes së drejtpërdrejtë të tyre, kurse numri i qelizave të tjera zvogëlohet gradualisht në pajtim me t/2 të jetës së tyre. Meqë t/2 e eritrociteve është 60 ditë, anemia mund të pritet vetëm pas disa jave prej rrezatimit.

Në sëmundjet ngjitëse faktorët e kohës të cilët përcaktojnë ecurin e sëmundjes janë gjatësia e ciklusit gjenerativ të shkaktarit, koha e nevojshme për përhapjen e shkaktarit në organizmin e shtëpiakut dhe koha e prodhimit të kundërtrupave, leukociteve dhe mekanizmave të tjerë mbrojtës. Me mesveprimin e këtyre faktorëve kohorë, manifestohen karakteristikat kohore të sëmundjeve ngjitëse. Ecuria e disa sëmundjeve ngjitëse është shumë karakteristike. Për shembull, në malarien, përsëritja e temperaturës në interval pak a shumë të rregullt, varet nga kohëzgjatja dhe sinkronizimi i ciklit reproduktiv të llojeve të veçanta të plazmodiumit të malaries.

Ecuria e reakcioneve të tejndieshmërisë imunologjike varet nga konstantat kohore të krijimit të kundërtrupave dhe kohëzgjatja e qëndrimit të antigjenit në organizëm. Në fig. 1-16 janë paraqitur përqëndrimet e proteinës së huaj pasi është futur në organizëm me rrugë parenterale dhe kundërtrupave e imunokomplekseve në funksion të kohës. Shohim se imunokomplekset e tretshme krijohen kur është antigjeni në tepricë dhe atëherë shkaktojnë sëmundjen e serumit.

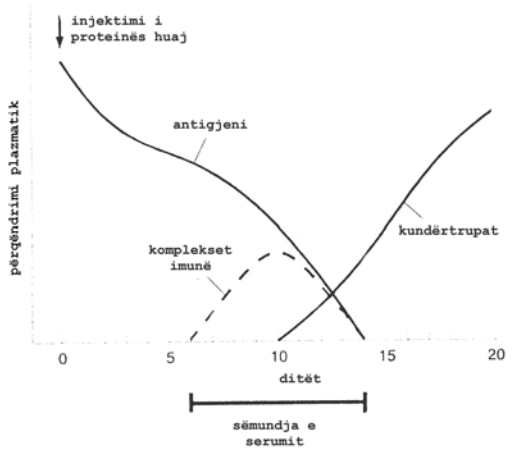


Figura 1-16. *Përqëndrimi plazmatik i proteines së huaj (antigjenit), kundërtrupave dhe imunokomplekseve të tretshme dhe shfaqja e sëmundjes së serumit pas injektimit të antigjenit.*

Kohën e rritjes së tumorit e shënon koha për të cilën dyfishohet numri i qelizave tumorale. Koha e dyfishimit të tumoreve të ndryshme te njerëzit është paraqitur në tabelën 19-5. Në fig. 19-12 është paraqitur kurba e rritjes së kancerit të gjirit me kohën e dyfishimit prej 50 ditësh. Kur të shqyrtojmë se çfarë domethënie ka koha e dyfishimit, shohim se ajo përcakton progresionin gjeometrik të rritjes së tumorit të cilin e përshkruan kurba eksponenciale e rritjes. Për shkak të kësaj mënyre të rritjes tumorët kanë periudhë të gjatë latente (paraklinike) të rritjes kur janë aq të vegjël sa që vështirë mund të zbulohen, kurse pason periudha e shkurtër e manifestimit të sëmundjes.

Shembujt e dhënë nga lëmitë e ndryshme të fispatologjisë sugjerojnë se njohja e karakteristikave kohore të proceseve patologjike është e obligueshme për kuptimin e dinamikës së tyre. Në momentin kur e shqyrtojmë procesin patologjik, duhet të kuptojmë ngjarjen e deriatëhershme e cila ka shkaktuar manifestimin e çrregullimit të cilin e vërejmë në momentin e vështrimit dhe të parashikojmë ngjarjen e mundshme në njësinë e mëtejme kohore. Kuptimi i zhvillimit të proceseve patologjike në funksion të kohës

na mundëson zgjedhjen adekuate të procedurave diagnostike, prognozën e sëmundjes dhe drejtimin e procedurave të prevencës dhe mjekimit.

B. TRASHËGIMI, AMBIENTI DHE PROCESI PATOLOGJIK

1. Mesveprimi i faktorëve të trashëgimit dhe të atyre të jashtëm etiologjikë

Faktorët e organizmit, të cilët bëjnë pjesë në patogjenezë, përfshijnë vetitë e trashëguara dhe të fituara, mesveprimi i të cilave me ambientin në momentin e dhënë, përcakton reaktivitetin e organizmit. Faktorët nga ambienti mund të veprojnë drejtpërdrejtë si noksa, apo duke ndryshuar procesin patologjik në mënyrë të volitshme apo të pavolitshme.

Mesveprimi i faktorëve të trashëguar dhe të jashtëm, jep një spektër të gjërë të sëmundjeve, prej atyre, të cilat në radhë të parë janë kushtëzuar gjenetikisht, deri te ato, të cilat para së gjithash janë të shkaktuara me faktorin e jashtëm. Grupin e faktorëve të jashtëm dhe gjenetik i lidhë vargu i pandërprerë i sëmundjeve, në etiologjinë dhe patogjenezën e të cilëve këta faktorë janë të përfaqësuar në mënyra të ndryshme (Fig. 1-17).

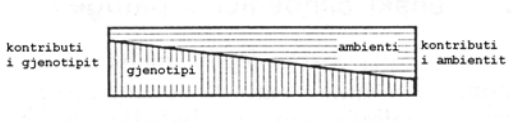


Figura 1-17. *Shkallëzimi i pjesëmarrjës së faktorëve të brendshëm (gjenetik) dhe të jashtëm (të ambientit) në zanafillën e sëmundjes.*

Shembulli i parë i sëmundjeve gjenetikisht të kushtëzuara është *fenilketonuria*, e cila është pasojë e mungesës së aktivitetit të fenilalaninë-hidroksilazës. Me ndryshimin e faktorëve nga ambienti, gjegjësisht me kufizimin e fenilalaninës në ushqim, mund të pengohet manifestimi klinik i sëmundjes. Me përshtatjen gjegjëse të ushqimit (eliminimin e qumështit), arrihet e njëjta gjë edhe në rastin e *galaktozemisë*, e cila është pasojë e mungesës së enzimeve që galaktozën e shndërrojnë në glukozë.

Një varg i sëmundjeve të kushtëzuara me trashëgim, manifestohen me bashkëveprim me faktorët e ambientit. Për shembull, çrregullimi i aktivitetit të glukozo-6-fosfat-dehidrogjenazës në eritrocite shkakton hemolizën, e cila bëhet më e shprehur kur në organizëm rritet sasia e substancave me veprim oksidativ (disa medikamente dhe substanca të tjera, infekcionet etj, shih kapit. e 2-të V).

Shembujt e dhënë tregojnë se si është e mundur që me adaptimin e ambientit të ndikohet në manifestimin dhe ecurinë e sëmundjeve të kushtëzuara gjenetikisht. Ushqimi, i cili nëse evitohet, bënë që përkundër gjenotipit patologjik, të evitohet manifestimi i sëmundjes (gjegjësisht arrihet gjenotipi normal), quhet *ushqimi eufenik.*

Sëmundjet në zanafillën dhe zhvillimin e të cilave, në rend të parë marrin pjesë faktorët e ambientit janë lëndimet e ndryshme, sëmundjet ngjitëse, proceset patologjike të inicuara me substancat e ndryshme kimike, mungesa e përbërësve ushqimorë të rëndësishëm për jetë, etj. Faktorët gjenetikë dukshëm mund të ndikojnë në ecurinë e këtyre sëmundjeve. Për shembull, çrregullimet e trashëguara të koagullimit do të ndikojnë në ecurinë e lëndimeve, kurse gjendjet e imunodeficiencës së lindur shkaktojnë ndieshmëri të shtuar në infekcione.

Prej sëmundjeve të trashëguara, të lindura apo hereditare, duhet dalluar sëmundjet kongjenitale. Sëmundjet kongjenitale janë ato, të cilat ekzistojnë në lindje. Mund të janë të trashëguara, kur janë të shkaktuara me dëmtimin e trashëguar gjenetik, apo të fituara, kur janë pasojë e dëmtimit që zë fill gjatë zhvillimit të frytit. Për shembull, hiperplazioni kongjenital adrenal (shih kapit. e 2-të, V, A1 dhe të 9-të, VIII A. 1c), është sëmundje e trashëguar e shkaktuar me mutacionin e gjenit për enzimin 21-hidroksilaza, i cili bënë pjesë në sintezën e kortizolit, kurse deformitetet e frytit, të shkaktuara me infekcion me virusin e rubeolës, apo me veprimin e dëmshëm të medikamenteve, janë malformime të fituara kongjenitale (shih kapit. e 18-të, II).

2. Faktorët e rrezikut

Faktorët të cilët shtojnë gjasat për manifestimin e ndonjë sëmundje i quajmë *faktorët e rrezikut.* Mes faktorëve të rrezikut psh. për aterosklerozën janë pirja e duhanit, hipertensioni, hiperlipidemia, trashësia (të majmurit), sëmundja e sheqerit dhe trashëgimia. Ndërlikueshmërinë e mesveprimit të faktorëve të përmendur nuk e tregon vetëm varshmëria e tyre (p.sh. të diabetit dhe hiperlipidemisë), por edhe ndërlikueshmëria e etiopatogjenezës së secilit prej tyre, meqë edhe ata veç e veç kanë faktorët e tyre të rrezikut.

3. Dispozicioni

Mesveprimi i vetive të trashëguara dhe të fituara, mund t`i jap organizmit afinitet apo dispozicion për zhvillimin e sëmundjeve të veçanta. Dispozicionet mund të jenë *të grupit* - etnike, gjiniore apo moshore dhe *individuale.* Për shembull, pigmenti i lëkurës, i cili varet nga shpërndarja dhe sasia e melanozomeve, është karakteristikë e shprehur e grupeve të veçanta etnike. Pigmenti i shtuar i lëkurës i jap zezakëve pandieshmëri të shprehur në ndikimin e rrezeve të diellit, e kështu edhe në veprimin karcinogjen të tyre. Te të bardhët, grupet e ndryshme etnike kanë afinitet të ndryshëm për zhvillimin e karcinomit të lëkurës për shkak të rrezatimit të diellit; për shembull, mes kolonistëve në Australi, pasardhësit e Keltëve, të cilët kanë tenj më të zbehtë, në përqindje më

të madhe lëngojnë nga karcinoma e lëkurës sesa përfaqësuesit e popujve Mediterian, të cilët janë rëndom me tenj më të mbyllët.

Karakteristikat gjinore kufizojnë disa sëmundje në gjini të caktuar. Në anën tjetër, mbeturinat e indeve mund të janë vend i zhvillimit të procesit patologjik, psh. edhe meshkujt mund të lëngojnë nga karcinoma e gjirit. Karakteristikat metabolike të gjinisë ndikojnë në afinitetin për disa sëmundje. Ateroskleroza është më e rëndë, kurse pasojat e saj janë më të shpeshta te meshkujt sesa te femrat. Kështu është për shkak të ndikimit të faktorëve të jashtëm (duhani) dhe për shkak të dallimeve gjinore në metabolizmin e lipoproteinave.

Afiniteti për manifestimin e sëmundjeve ndryshon gjatë jetës. Të sapolindurit dhe motakët janë posaçërisht të ndieshëm në infekcione, për shkak të papjekurisë së sistemit imunologjik. Kjo ndieshmëri është më e madhe në muajin e tretë të jetës, kur motakët kanë shpenzuar kundërtrupat që i kanë fituar nga nëna, kurse akoma nuk janë të aftë të prodhojnë kundërtrupa vetanake.

Në moshën e pleqërisë mbizotërojnë sëmundjet e lidhura për procese involutive dhe për pasojat e proceseve të gjata kronike. Këtu bëjnë pjesë osteoporoza dhe sëmundjet që janë pasojë e aterosklerozës.

Dispozicionet individuale janë të lidhura për shumë veti të trashëguara dhe të fituara, p.sh. vetitë konstitucionale, gjenotipi i sistemit kryesor të pajtueshmërisë indore dhe dëmtimet e ndryshme trashëguese. Për shembull, çrregullimi i korigjimit të ADN, që manifestohet me sëmundjen xerodermia pigmentosum, jap dispozicion gati absolut për tumorët malinj të lëkurës. Mungesa e receptorëve për lipoproteinat e dendësisë së vogël jep dispozicion për aterosklerozë dhe manifestimin e hershëm të infarktit të miokardit.

Diateza shënon afinitetin për procese të veçanta patologjike; p.sh. diateza hemoragjike shënon afinitetin për gjakderdhje, kurse diateza alergjike afinitetin për reagim alergjik. Me njohurinë e etiologjisë dhe patogjenezës së sëmundjeve të veçanta, ky nocion hiqet nga përdorimi.

IV. Sëmundja

A. SËMUNDJA SI ENTITET NOZOLOGJIK

Në shqyrtimin e deritashëm, me nocionin e sëmundjes kemi nënkuptuar çrregullimin e shëndetit në kuptimin e gjërë. Sëmundja në kuptimin më të ngushtë është entitet nozologjik (nga greqishtja *nosos* = sëmundje) me etiologji dhe patogjenezë të caktuar dhe me dëmtime karakteristike qelizore e indore dhe me pasqyrë klinike. Ky definicion është i idealizuar, meqë etiologjia dhe patogjeneza e shumë sëmundjeve ende janë të paqarta.

Me grumbullimin e njohurive më të reja është treguar se shumë sëmundje, të cilat janë konsideruar si entitete nozologjike unike, në të vërtetë janë *grupe* sëmundjesh, të cilat kanë të përbashkëta gjendjet e caktuara patologjike. Për shembull, hipertensioni arterial (shih kapit. e 26-të, II) paraqitet si pasojë e çrregullimeve të veshkëve, gjëndrave dhe enëve të gjakut, kurse mund të jetë edhe shenjë e hipertensionit esencial, sëmundje kjo me etiologji dhe patogjenezë ende të panjohur. Pra, diagnoza e hipertensionit arterial është diagnozë pune, e cila na udhëzon në procedurën diagnostike me të cilën do të konstatojmë se a është shtypja e rritur pasojë e ndonjërit nga çrregullimet e përmendura. Kur këto sëmundje i eliminojmë, mbetet diagnoza e hipertensionit esencial. Studimet e hipertensionit esencial tregojnë se kemi të bëjmë me grupin e çrregullimeve tejet heterogjene, por ende pamjaftueshëm të njohura që të radhiten në sëmundje të veçanta. Në anën tjetër, sëmundja e sheqerit është e radhitur në më shumë tipe, të cilët kanë etiologji dhe patogjenezë të ndryshme, gjegjësisht janë entitete të veçanta nozologjike, të cilat i lidhë sindromi i diabetes mellitus (shih kapit. e 5-të, I).

Fillimi, zhvillimi dhe manifestimi i sëmundjes varet nga bashkëveprimi i shumë faktorëve, të cilët mund t'i vendosim në tri grupe: faktorët etiologjikë, faktorët e organizmit dhe faktorët e ambientit. Meqë këta faktorë etiologjikë dhe patogjenikë janë pandashëm të lidhur, ata përbëjnë *unitetin nozologjik.*

A do të inicojë faktori i caktuar etiologjik zhvillimin e sëmundjes dhe si do të vijojë procesi i manifestimit të sëmundjes, varet nga vetitë e organizmit në të cilin faktori i dhënë etiologjik vepron dhe nga ambienti në të cilin ndodh interakcioni i faktorit etiologjik dhe organizmit. Kushtet nga ambienti modifikojnë veprimin e faktorit etiologjik dhe reaktivitetin e organizmit. Për shembull, mungesa e acidit askorbik në ushqim, do të shkaktojë hipovitaminozën C vetëm në organizmat, të cilët nuk mund të sintetizojnë acidin askorbik (njeriu dhe primatet tjerë, kavia), kurse llojet tjera të kafshëve nuk janë të ndieshme në mungesën e kësaj vitamine.

Është i mirënjohur patogjeniteti i ndryshueshëm i mikroorganizmave për llojet e veçanta të kafshëve. Bakteret, të cilat janë posaçërisht patogjene për njeriun janë *Salmonela typhi, Corynebacterium diphteriae, Vibrio cholerae, Treponema pallidum* dhe shumë viruse. Këto në njeriun shkaktojnë sëmundje karakteristike (tifon e zorrëve, difterinë, kolerën, sifilisin, sëmundjet përkatëse virale). Me disa nga këta mikroorganizma, është e mundur që në kushtet laboratorike të infektohen kafshët eksperimentale, por në to nuk zhvillohet sëmundja tipike si në njeriun.

Në anën tjetër, shumë mikroorganizma janë patogjen për kafshët, por në njeriun nuk shkaktojnë sëmundje, apo sëmundja është e lehtë. Për shembull, virusi mortajës së shpezëve (sëmundja Newcastle) në shpezë shkakton sëmundje të rëndë të sistemit nervor qendror, kurse te njerëzit vetëm inflamacionin e konjuktivave të syrit.

Kemi thënë se faktorët e ndryshëm nga ambienti mund të ndikojnë në mesveprimin e faktorëve etiologjik dhe organizmit. Kështu p.sh. zogjtë janë rezistent në bacilin e antraksit, kurse bretkocat në veprimin e toksinës së tetanusit. Mirëpo, në ambientin e ftohtë, apo kur janë të paushqyeshëm, zogjtë sëmunren nga antraksi, kurse bretkocat në ambientin e ngrohtë bëhen të ndieshme në toksinën e tetanusit. Sëmundjet e shkaktuara me baktere anaerobe zhvillohen kur në inde ekzistojnë kushtet anaerobe që janë të volitshme për zhvillimin e këtyre baktereve apo për prodhimin e toksinave të tyre. Megjithëse plagët janë shpesh të kontaminuara me klostridie, të cilat janë bakterie anaerobe, për këtë arsye sëmundjet përkatëse (tetanusi, gangrena gazore) janë relativisht të pakëta. Kur nën ndikimin e faktorëve të ndryshëm (p.sh. ushqimi i dobët, rrezatimi), zvogëlohet rezistenca e organizmit, bakteret të cilat në organizëm janë si saprofite, mund të bëhen të dëmshme dhe të shkaktojnë sëmundje të rënda (shih kapit. e 22-të).

B. ECURIA E SËMUNDJES

1. Sëmundjet akute dhe kronike

Sipas ecurisë dhe kohëzgjatjes, dallojmë sëmundjet akute dhe kronike. *Sëmundjet akute* fillojnë shpejtë, shpesh me simptome të shprehura vrullshëm, zhvillohen shpejtë dhe kanë kohëzgjatje të shkurtër rëndom një deri në dy javë. Shumica e sëmundjeve ngjitëse janë akute (influenca, tifoja e zorrëve, fruthi, etj.). Kur ecuria e sëmundjes është shumë e rëmbyeshme dhe e vrullshme, themi se sëmundja është *perakute.*

Sëmundjet kronike, rëndom zhvillohen ngadalë dhe kanë kohëzgjatje të gjatë, me muaj dhe vite apo përjetshëm (tuberkulozi, inflamacionet e ndryshme kronike dhe sëmundjet degjenerative të nyjeve, ateroskleroza, tumorët malinj). Sëmundjet kronike mund të zhvillohen edhe si vazhdimësi e sëmundjeve akute, për shembull, sifilisi apo glomerulonefriti kronik. Në anën tjetër, gjatë sëmundjeve kronike mund të zërë fill akutizimi, keqësimi i rëmbyeshëm me simptome të vrullshëm të sëmundjes, p.sh. ataku akut i inflamacionit të nyjeve gjatë artritit reumatoid. Në kalimin prej sëmundjes akute kah ato kronike, janë sëmundjet subakute dhe subkronike.

2. Shkallët e sëmundjes

Sëmundja në mënyra të ndryshme mund të çrregullojë shëndetin e njeriut (Fig. 1-18). Edhe përkundër shumëllojshmërisë së madhe të gjendjeve të sëmundjes, çrregullimet e shëndetit formalisht mund t'i ndajmë në pesë shkallë. Me këtë rast, duhet të kemi parasysh që edhe sëmundjet shumë të rënda, herë herë, në fazën e caktuar, munden vetëm lehtë të çrregullojnë shëndetin e njeriut (p.sh. tumoret malinje).

1. Sëmundja është *subklinike* atëherë kur çrregullimi i shëndetit është i padukshëm për pacientin dhe mjekun. Në këtë shkallë, sëmundja mund të diagnostikohet me ekzaminime laboratorike, psh. me ngritjen e titrit të kundërtrupave ndaj antigjeneve të mikroorganizmave. Sëmundjen e pavërejtur e quajmë *inaparente apo latente.*

2. Sëmundja e *shkallës së lehtë* manifestohet me simptome të lehta. Çrregullimi i shëndetit në këtë shkallë nuk kufizon aktivitetin e pacientit, andaj shpesh themi se pacienti e kalon sëmundjen "në këmbë". Në këtë fazë sëmundja quhet edhe ambulatore (nga latinishtja ambulans = duke ecur).

3. Në shkallën vijuese, simptomet e sëmundjes janë të *shprehura* qartë. Aktiviteti i pacientit është i kufizuar ashtu që ai pjesërisht është i lidhur për shtrat.

4. Shkalla *e sëmundjes së rëndë*. Funksionet e organizmit janë shprehimisht patologjike dhe simptomet e sëmundjes janë të shprehura në formë të rëndë. Aktiviteti i pacientit është dukshëm i zvogëluar, kështu që është i lidhur për shtrat. Në formën ekstreme të kësaj shkalle, është e rrezikuar edhe jeta e pacientit.

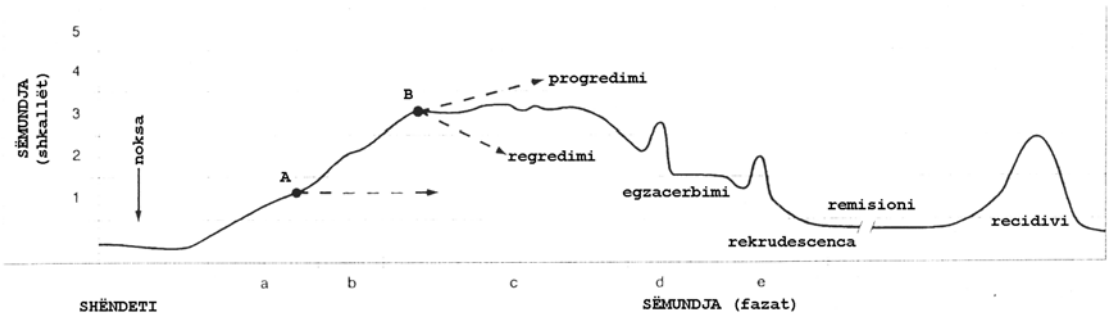


Figura 1-18. *Shkallët dhe fazat e sëmundjes. Me veprimin e noksës (faktorit etiologjik) fillon sëmundja, e cila kalon nëpër faza të ndryshme, në të cilat manifestohet në shkallë të ndryshme. a) Faza fillestare apo latente, b) Faza hyrëse apo prodromale, c) Faza e sëmundjes së shprehur, d) Faza e tërheqjes apo regresionit të sëmundjes, e) Përtëritja apo rekonvaleshenca. Në çdo moment sëmundja mund të merr ecuri të ndryshme: A) Sëmundja ka ecuri të padukshme, B) Sëmundja keqësohet (progredimi), apo përmirësohet (regresioni).*

5. *Shkalla terminale* e sëmundjes është kufizuar midis jetës dhe vdekjes. Në këtë shkallë, pacienti është moribund.

Shkallët e përshkruara të sëmundjes janë principiele dhe jo të qarta; për shumë sëmundje është përpunuar shkallëzimi specifik (p.sh. shih kapit. e 25-të, IX). Shumë shkallëzime të tilla të sëmundjes principielisht janë në harmoni me ato të përshkruara, por me shumë ndryshime të cilat dalin nga specificiteti i tyre.

Gjatë sëmundjes ndryshon diapazoni dhe intenziteti i procesit patologjik, shprehja e simptomeve dhe gjendja e pacientit. Kur këto parametra keqësohen, flasim për përparimin (*progredimin*), kurse në të kundërten, për tërheqjen (*regresionin*) e sëmundjes. Kur shenjat e sëmundjes për një kohë janë të pandryshuara, themi se sëmundja është stabilizuar.

3. Fazat e sëmundjes

Përkundër ndryshueshmërisë së madhe të sëmundjes, në zhvillimin dhe ecurinë e saj mund t`i dallojmë fazat e caktuara. Këto faza më së miri janë të shprehura në sëmundjet ngjitëse.

a). *Faza fillestare* apo *latente* e sëmundjes. Më veprimin e faktorëve etiologjikë, fillon procesi patologjik i cili do të manifestohet vetëm atëherë kur të arrihet diapazoni dhe intensiteti i caktuar. Në sëmundjet infektive, faza fillestare është inkubacioni. Faza latente mund të ketë gjatësi të ndryshme, prej disa orëve, disa ditëve, javëve, muajve pra edhe viteve (p.sh, tumorët malinj). Megjithëse sëmundja në këtë fazë është në shkallën latente, këto dy nocione (fazën kohore dhe shkallën e shprehjes) nuk guxojmë t`i zëvendësojmë, meqë sëmundja e përparuar mund të jetë e pavërejtur (latente) pa marrë parasyshë fazën.

b) *Faza hyrëse* apo *prodromale*. Në këtë fazë paraqiten kryesisht simptomet jospecifike, gjegjësisht simptomet që nuk janë karakteristikë për sëmundjen e caktuar, p.sh. ligshtësia, kokëdhembja, tuga etj.

c) *Faza e sëmundjes së shprehur*. Sëmundja në këtë fazë rëndom manifestohet me simptome tipike, intensiteti i të cilave varet nga shkalla e sëmundjes. Sëmundja mund të jetë progreduese deri në vdekje (*exitus letalis*) apo regreduese kah shërimi.

d) *Faza e regresionit* të sëmundjes. Kjo është fazë në të cilën më shpejtë apo më gradualisht qetësohen simptomet e sëmundjes. Keqësimi i simptomeve quhet *ekzacerbimi*, kurse keqësimi i sëmundjes *rekrudescenca*.

e) *Faza e përmirësimit* apo *rekonvaleshencës* i paraprinë shërimit. Shërimi mund të jetë i plotë (*sanatio ad integrum*), apo me pasoja të sëmundjes (*residua morbi*), të cilat më pak apo më shumë e dëmtojnë shëndetin. Sëmundjet akute mund të shndërrohen në kronike. Humbja e simptomeve të sëmundjes me shërim në dukje është *remision*, ndërsa manifestimi i sërishëm *recidiv* apo *relaps*.

C. VARSHMËRIA E NDËRSJELLË E SËMUNDJES, TË SËMUARIT DHE MJEKUT

1. Uniteti nozologjik dhe mjekësor

Sëmundja është nocion, i cili definohet me etiologji, patogjenezë dhe pasqyrë klinike karakteristike. Pasqyra klinike nxirret me vështrimin e një numri të madh të të sëmurëve, kurse sëmundja bëhet konkrete vetëm në të sëmurin.

Ecuria e sëmundjes dallon shumë prej pacientit në pacient, meqë nuk varet vetëm nga karakteristikat etiologjike dhe patogjene të sëmundjes por edhe nga veçoritë e të sëmuarit si individ biologjik e social, si dhe nga ambienti në të cilin i sëmuari gjendet. Në rrethin e civilizuar, faktori më i rëndësishëm i ambientit është mbrojtja mjekësore e bazuar në veprimtarinë e mjekut dhe personelit tjetër mjekësor.

Faktorët e rëndësishëm të karakteristikave të përgjithshme të sëmundjes, siç është thënë më parë, përbëjnë *unitetin nozologjik*:

faktori etiologjik - organizmi - ambienti

Të aplikuar në manifestimin konkret të sëmundjes, këta faktorë përbëjnë *unitetin mjekësor:*

sëmundja - i sëmuari – mjeku

2. Afrimi i mjekut pacientit

Nga aspekti fispatologjik, faktorët e rëndësishëm të pacientit të cilët ndikojnë në ecurinë e sëmundjes së tij janë të bashkuar në *reaktivitetin* e tij. Ecuria e sëmundjes dhe fati i pacientit varën pra nga karakteristikat e përgjithshme të sëmundjes, reaktiviteti i të sëmurit dhe nga dituria e mjekut dhe mundësia që të njeh, parandalon dhe mjekon sëmundjen. Afrimi i mjekut pacientit sëndërtohet në dy principe themelore, atë shkencor dhe humanitar.

a) Afrimi shkencor

Bazë për afrimin shkencor është *përcaktimi shkencor*. Në kushtet e caktuara, shkaktari i caktuar do të rezultojë me pasojë të caktuar. Dallimet e mëdha individuale të pacientëve, ndryshimet biologjike, psikike dhe sociale, si dhe ato të kushteve në të cilat ata jetojnë, e kufizojnë përcaktimin shkencor dhe secilin pacient e bëjnë si problem të veçantë punues. Andaj, afrimi pacientit duhet të jetë gjithësesi *individual*. Pacienti *me gjasë të caktuar* do të jetë i përfshirë në formulimin e përgjithshëm të formulës - patogjeneza, pasqyra klinike, ecuria e sëmundjes dhe suksesi në mjekim. Për këtë, rruga për diagnozë nuk është numërimi i thjeshtë i simptomeve dhe rezultateve të fituara të procedurave të ndryshme

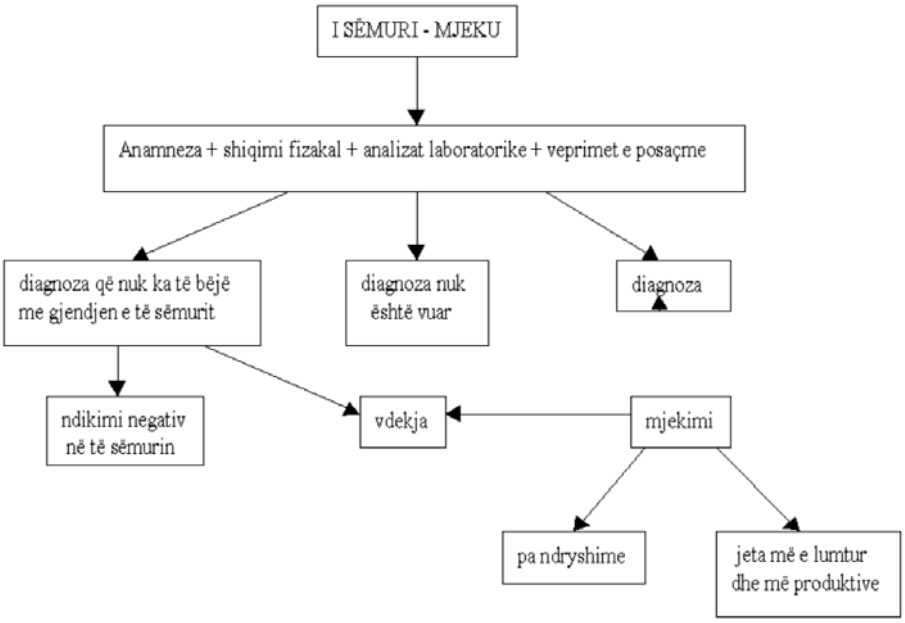


Figura 1-19. *Rrugët e mesveprimit të pacientit dhe mjekut gjatë përcaktimit të diagnozës dhe mjekimit.*

diagnostike, por vlerësimi shkencor i të dhënave të fituara. Kjo do të thotë shpjegimi i lëkundjeve të vështruara patologjike në raport me njohuritë shkencore dhe vetitë individuale të të sëmurit. Afrimi i tillë jo vetëm që do të mundësojë diagnostikimin e saktë, por edhe njohuri të reja. Ndryshueshmëria individuale e pacientit kërkon që mjekimi të mos jetë vetëm *etiologjik*, i drejtuar kundër shkaktarit, por edhe *patogjenik* - i udhëhequr në harmoni me zhvillimin e sëmundjes në të sëmuarin e veçantë. Për shembull, gjatë mjekimit të dizenterisë, mjekimi etiologjik është dhënia e antibiotikëve me të cilët luftohet shkaktari - tipi i caktuar i *Shigellae*-së. Mirëpo, kjo shpesh nuk do të mjaftojë, meqë në shumë pacientë duhet të përmirësojmë dehidratimin e organizmit dhe ekuilibrin acido-bazik, të cilat janë pasojë e barkqitjeve voluminoze. Të udhëhequr me çrregullimin aktual të përbërjes së lëngjeve të trupit, gjendjes së sistemit kardiovaskular etj. për secilin pacient veç e veç duhet të vendosim për sasinë dhe përbërjen e tretjeve infuzive, të cilat do t'i aplikojmë. Mjekimi simptomatik, me të cilin i eliminojmë simptomet e pakëndshme (p.sh. përdorimi i antipiretikëve në ethe apo analgjetikëve në kokëdhembjet shoqëruese), por nuk ndikohet dukshëm në ecurinë e sëmundjes, nuk guxohet të përzihet me afrimin patogjenik të mjekut.

b) Afrimi humanitar

Principi humanitar i raportit të mjekut ndaj pacientit është qëllimi përfundimtar i veprimit të tij - pacientit t'i ofrohet jetë sa më kualitative dhe produktive.

Veprimi shkencor dhe humanitar i mjekut mes veti janë komplementarë, megjithëse ndonjëherë edhe kufizues, bile edhe kundërshtues. Në rastin më të shpeshtë dhe të idealizuar, diagnostikimi i saktë shpie deri te mjekimi i drejtë, i cili, kur është i suksesshëm, shpie deri te përmirësimi apo shërimi, gjë që pacientit i jep jetë më kualitative dhe produktive.

Në jetën reale, këto raporte janë shumë më të ndërlikuara (Fig. 1-19). Procedurat diagnostike nuk është e thënë të shpiejnë kah diagnoza e drejtë, mund të keqësojnë gjendjen e pacientit, mjekimi i aplikuar mund të jetë joadekuat dhe i dëmshëm, ndërsa pacienti mund të shërohet edhe pa mjekim apo edhe përkundër tij.

3. Efikasiteti diagnostik dhe terapeutik

Shumë hulumtime shkencore dhe procedura diagnostike dhe terapeutike, mund ta rrezikojnë përmirësimin e pacientit, kështu që mjeku është në hamendje etike kur dhe në çfarë mase guxon të aplikojë masa të tilla. Në vendosje është vendimtar qëllimi përfundimtar i veprimit të mjekut - që pacientit t'i ofrojë jetë sa më të lumtur dhe më produktive.

Shpesh, shumë procedura diagnostike nuk ndikojnë në zgjedhjen e mjekimit dhe në përfundim të sëmundjes, kështu që në shqyrtimin e procedurave diagnostike vlerësojmë efikasitetin diagnostik dhe terapeutik. *Efikasiteti diagnostik* është raporti midis numrit të diagnostikimeve të drejta dhe shpeshtësisë së aplikimit të procedurave. *Efikasiteti terapeutik* është raporti midis vendimeve të drejta të procedurës së mjekimit në bazë të procedurës së caktuar diagnostike dhe shpeshtësisë së aplikimit të saj.

$$\text{efikasiteti diagnostik} = \frac{\text{numri i diagnostikimeve të drejta}}{\text{numri i aplikimeve të procedurave diagnostike}}$$

$$\text{efikasiteti terapeutik} = \frac{\text{numri i vendimeve të drejta për mjekim në bazë të procedurave}}{\text{numri i aplikimeve të procedurave diagnostike}}$$

Aplikimi i procedurave që nuk kontribojnë në shërim të pacientit, mund të arsyetohet vetëm me interes shkencor, duke i respektuar principet etike.

Në parathënien e "Fispatologjisë", Smith dhe Their kanë thënë: "Pa bashkëndiesi, përkushtim, qetësi shpirtërore, mendje të shëndosh dhe principe më të larta etike, nuk mund të ketë mjek të mirë. Por edhe kjo nuk mjafton. Ngushëllimi nuk mund t`i frikësojë bakteret, ndërsa qetësia shpirtërore nuk mund ta lëvizë zemrën e cila ka pushuar së punuari. Duhet ditur. Mjeku duhet me mjeshtri dhe me plotë kuptim t`i aplikojë të arriturat më të reja mjekësore të kohës së vet për të parandaluar sëmundjen, për të diagnostikuar dhe për të përcaktuar mënyrën më të mirë të mjekimit. Komplet është vetëm ai mjek, i cili është në gjendje ta bashkojë diturinë dhe principet etike të profesionit të vet.

V. Vdekja

A. PROBLEMI I DEFINICIONIT TË VDEKJES

Definicioni biologjiko-medicinal i vdekjes së njeriut, me përparimin e shkencës dhe të teknologjisë mjekësore, është vështirësuar me dilemat plotësuese sociale, etike, morale, filozofike, ekonomike, juridike dhe religjioze.

Çdo definicion i vdekjes duhet të përbehet nga definimi i të vdekurit, nga kriteret me të cilat përcaktohet se ka ndodhur vdekja, si dhe nga testet specifike mjekësore të cilat mund të tregojnë se a janë plotësuar kriteret e vdekjes. Definicioni kardio-pulmonal i vdekjes, që është aplikuar deri vonë (Tab. 1-2) është vjetëruar me përparimin e diturisë dhe të teknologjisë mjekësore. Me aplikimin e respiratorëve mekanikë të viteve të pesëdhjeta dhe zhvillimi e aplikimi i gjerë i ndihmës kardio-pulmonale mjekësore viteve të shtatëdhjeta, kanë çuar deri te njohuritë se përkundër pranisë së kritereve dhe definicionit të vdekjes (ndërprerja e qarkullimit dhe frymëmarrjes), është i mundur përmirësimi i plotë i tërë organizmit, duke përfishrë edhe funksionin e trurit, vetëm nëse me kohë dhe në mënyrë të drejtë realizohen procedurat përkatëse të reanimimit. Mirëpo, këto procedura mund të shkaktojnë përmirësimin vetëm të punës së zemrës (qarkullimit) dhe frymëmarrjes, kurse pacienti të mbetet përherë në gjendje të thellë komatoze (apo bile edhe i varshëm nga respiratori mekanik kur nuk përmirësohet funksioni i frymëmarrjes). Për këtë arsye, gradualisht vie deri te hudhja e këti definicioni të vdekjes dhe futet në përdorim nocioni *i ndërprerjes së funksioneve të trurit,* për shkak të dëmtimit ireverzibil të qelizave. Kjo ka të bëjë me pjesët filogjenetikisht më të reja të kores së trurit dhe me trungun e trurit që është përgjegjës për funksionet vegjetative. Nëse nuk është e mundur të mbahen funksionet e jetës (frymëmarrja, qarkullimi, nutricioni), njeriu pashmangshëm do të vdes. Mirëpo, funksionet e përmendura janë të zëvendësueshme dhe humbja e tyre nuk kupton vetvetiu vdekjen e njeriut. Andaj, vdekja është humbja e atyre funksioneve, të cilat janë të pazëvendësueshme: gjendja e vetëdijes dhe njohurisë. Kjo do të thot se vdekja ndodhë në momentin e dëmtimit ireverzibil të atyre rajoneve të kores së trurit, të cilat janë përgjegjëse për këto funksione. Fatkeqësisht, në momentin e tanishëm të zhvillimit të mjekësisë, nuk ekzistojnë testet me të cilat kishim aplikuar këtë kriter dhe kishim për të definuar vdekjen. Andaj, ky definicion, sado që është filozofikisht dhe teoretikisht i pranueshëm, akoma nuk mund të pranohet në praktikë.

Pra, në momentin e pikrishëm të zhvillimit të shkencës së mjekësisë dhe të teknologjisë, definicioni më i pranueshëm i vdekjes është:

Tabela 1-2. *Tri definicionet për vdekjen*

DEFINICIONI	KRITERET	TESTET
1. Humbja ireversibile e qarkullimit dhe frymëmarrjës	Ndërprerja e punës së zemrës	Mungon pulsi, në EKG viza e rrafshtë (asistoli)
2. Humbja ireversibile e kapacitetit integrativ jonjohës	Ndërprerja e të gjitha funksioneve të trurit	Kriteret e Harvardit: - mungesa e plotë e reagimit të organizmit në ngacmim të jashtëm - mungesa e çfardo lëvizjesh muskulare, duke përfshirë edhe frymëmarrjen - mungesa e reflekseve - viza e rrafshtë në EKG
3. Humbja ireversibile e vetëdijes dhe njohurisë	Dëmtimi ireversibil i korës së trutrurit që është përgjegjës për vetëdije dhe njohuri	Tash për tash, nuk ka teste përkatëse

1) Ndërprerja ireverzibile e qarkullimit dhe frymëmarrjes, apo

2) Ndërprerja ireverzibile e të gjitha funksioneve të trurit si tërësi, duke përfshirë edhe trungun e trurit.

B. GJENDJET TERMINALE

Këto janë gjendje, të cilat shkaktojnë dekompenzimin e mekanizmave mbrojtës të përcjella me insuficiencën e sistemeve të organeve vitale dhe me vdekje. Mund të jenë pasojë e fazës përfundimtare të sëmundjes së pashërueshme (tumori i përhapur malinj, sëmundjet e zemrës me humbjen e masës kritike të miokardit, apo me çrregullim kritik mekanik, sëmundjet e mushkërive me humbjen e sipërfaqes respiratore, faza përfundimtare e insuficiencës kritike të veshkëve, etj.), por edhe pasojë e gjendjeve akute të shërueshme (aritmia malinje e zemrës, edema e mushkërive, gjakderdhja, ngulfatja me trup të huaj, mbytja, helmimi akut, etj.). Meqë njeriu me funksionin e vetëdijes dhe njohurisë dallohet nga krijesat tjera të gjalla (kurse në bazë të vetëdijes dhe njohurisë dallojmë njeriun e gjallë nga organizmi i gjallë i pavetëdije-pakuptimtë), ndryshimet në tru janë më të rëndësishmet nga të gjitha ndryshimet që manifestohen në gjendjet terminale.

Ndërprerja e qarkullimit apo frymëmarrjes, apo e të dyjave, është akt përfundimtar i gjendjes terminale, i cili përfundimisht çonë në vdekje. Pas dhjetë sekondave prej ndërprerjes së qarkullimit vie deri te shpenzimi i rezervave të oksigjenit në tru dhe humbja e vetëdijes. Pastaj në tru vijojnë proceset anaerobe të krijimit të energjisë, por pas 4 deri 5 min. shpenzohen rezervat e glikozës në tru. Pas kësaj, ndërpritet krijimi i energjisë e me këtë edhe i funksionit të membranës qelizore, mitohondrieve e enzimeve dhe fillojnë dëmtimet e papërmirësueshme të qelizave të trurit. Nëse truri ka qenë më gjatë se 5 min. pa qarkullim, nuk mund të pritet më përmirësimi i plotë i të gjitha funksioneve të tija (Fig. 1-18). Andaj është e nevojshme që sa më parë të fillohet me procedurën e reanimimit.

C. REANIMIMI

Reanimimi përbëhet nga një varg procedurash urgjente, me të cilat tentojmë të rivendosim dhe mbajmë qarkullimin e gjakut, frymëmarrjen dhe funksionin e trurit. Pasi që me ekzaminimin e shpejtë (pulsi në enët e mëdha të gjakut: a. karotide, a. femorale; frymëmarrja, bebëzat, gjendja e vetëdijes), kemi konstatuar që ka ardhur deri te ndërprerja e qarkullimit apo frymëmarrjes ose që të dyjave, menjëherë fillojmë fazën e parë të reanimimit (oksigjenimi urgjent - veprimet themelore në mbajtjen e jetës):

a) Hapjen e rrugëve të frymëmarrjes me vendosjen e kokës së pacientit prapa,

b) Nëse pas kësaj megjithatë nuk ka frymëmarrje spontane, duhet menjëherë të ndërmarrim frymëmarrjen artificiale gojë me gojë (më parë me gisht nga hapësira e gojës të largohen trupat e huaja, duke përfshirë edhe protezat). Kur janë të mbyllura rrugët e frymëmarrjes, me gisht duhet të largohen trupat e huaja të cilat janë në hyrje të laringut apo duhet të tentojmë t`i hedhim me rritjen e përnjëhershme të shtypjes intratorakale të pacientit. Kjo bëhet me mëshuarjen me shuplakë në mes të skapullave të tija, apo me shtrëngimin e përnjëhershëm rreth trupit të tij, duke kapur në nivelin e zgjatimit ksifoid. Kur nuk ka rezistencë frymëmarrjes artificiale, duhet palpuar pulsin e a. karotide dhe nëse preket, të vazhdohet me 12 inspirime në minutë.

c) Kur në enët e mëdha të gjakut nuk preket pulsi, menjëherë duhet filluar me masazhin e jashtëm të zemrës. Kur ndihmën e ofron vetëm një person, pas çdo 15 shtypjeve duhet bërë dy fryrje të shpejta të mushkërive. Kur këtë e bëjnë dy persona, njëri do të bënë masazhin e zemrës, kurse tjetri do të jap frymëmarrje artificiale, me kusht që pas çdo pesë shtypjesh të jepet një inspirium. Pas kësaj, pason faza e dytë e reanimimit, në të cilën duhet të rivendoset bartja normale e oksigjenit (format e përparuara të mbajtjes së jetës);

d) Rivendosja e rrugës intravenoze, dhënia e medikamenteve, në radhë të parë natrium bikarbonatit, për të

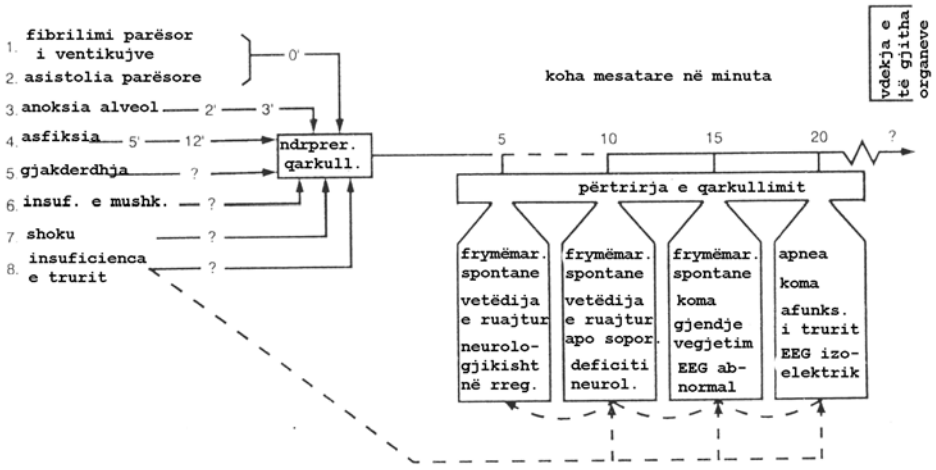


Figura 1-20. *Shkallët dhe reverzibiliteti i vdekjes.*

luftuar acidozën metabolike;

e) Regjistrimi i EKG-së;

f) Rivendosja e ritmit të zemrës me përdorimin e defibrilatorit, elektrostimulatorit të përkohshëm, si dhe medikamenteve adekuate: adrenalinës, lidokainës dhe vazopresorëve.

Nëse nuk shkaktohet frymëmarrja spontane, frymë-marrja artificiale nuk guxon të ndërpritet, por pacienti duhet të intubuhet.

Kur procedurat e dhëna rivendosin qarkullimin dhe frymëmarrjen, vazhdohet me fazën e tretë të reanimimit (faza e mbajtjes së jetës pas reanimimit).

g) Diagnostikimi dhe mjekimi i sëmundjes themelore, e cila ka shkaktuar ndërprerjen e punës së zemrës, frymëmarrjes apo që të dyjave;

h) Ruajtja e funksionit të kores së trurit dhe

i) Përcjellja e mëtejme dhe mjekimi i të sëmuarit në repartin për kujdes intensiv.

Procedurat themelore të reanimimit duhet vazhduar, derisa nuk rivendoset frymëmarrja. Ato guxojnë të ndërpriten vetëm atëherë kur edhe pas 30 min. bebëzat mbesin maksimalisht të hapura, kurse nuk ka shenja të qarkullimit as të frymëmarrjes spontane. Procedurat themelore munden dhe duhet të ndërmirren në cilindo vend ku gjendet pacienti, kurse procedurat e tjera mund të vazhdohen vetëm atje ku ekzistojnë kushtet adekuate. Nëse nuk janë vendosur qarkullimi dhe frymëmarrja, pacienti nuk guxon të transportohet.

VI. Testet funksionale për vlerësimin e gjendjes së organizmit

Në punën e vet të përditshme, mjeku është i ballafaquar me vlerësimin e gjendjes së pacientit dhe vlerësimin e shëndetit dhe të aftësisë së shumë të ekzaminuarëve. Për vlerësimin e gjendjes së pacientit, rëndësi themelore ka anamneza dhe statusi fizikal prej të cilave mjeku vë *hipotezën* punuese. Afrimi i tillë vlerësimit të lirë varet dukshëm nga dituria e mjekut dhe eksperienca e tij, përkushtimit ndaj profesionit, si dhe nga qëndrimi kritik i tij. Në kuadër të hipotezës punuese, mjeku në mënyrë orientuese aplikon procedura të ndryshme diagnostike që në bazë të rezultateve të procedurave të tilla të vërteton apo të hedhë hipotezën punuese.

Procedurat diagnostike më së shpeshti përfshijnë vlerësimin e funksionit të organeve të veçanta dhe të sistemeve organike. Baza përkatëse fispatologjike e procedurave të tilla, prej nivelit makromolekular e deri te ai në nivelin e organizmit, është përpunuar në fund të secilit kapitull në këtë libër.

A. PRINCIPET E PËRGJITHSHME TË VLERËSIMIT TË SISTEMEVE BIOLOGJIKE

Siç kemi thënë, vlerësimi i funksionit të sistemeve biologjike kryesisht bazohet në matjen ekzakte të madhë-sive të caktuara (psh. shtypjes, përqëndrimit, aktivitetit enzimatik, vlerave elektrofiziologjike, etj.) dhe krahasimi me vlerat normale. Nocionin e vlerave normale dhe lëku-ndjet e tyre i kemi shqyrtuar më parë në këtë kapitull.

Madhësitë fiziologjike mund të maten në kushte bazale apo pas ngarkimit. Matjet mund të janë *statike* - në momentin e caktuar, dhe *dinamike* - në funksionin e kohës. Vlerat patologjike në kushtet bazale tregojnë se janë çrregulluar aftësitë rregulluese të sistemit homeostatik, të cilin e ekzaminojmë. Kur përkundër procesit patologjik këto aftësi janë ende të mjaftuara, mund t`i zbulojmë ashtu që në mënyrë të planifikuar e *ngarkojmë* sistemin homeostatik dhe kështu shkaktojmë manifestimin e çrregullimit të tij. Aftësia rregullative e sistemit homeostatik, gjegjësisht forma e caktuar e reaktivitetit të organizmit vlerësohet në bazë të madhësisë së shmangies dhe kohës për të cilën arrihet vlera e mëparme.

B. TESTET KLINIKE LABORATORIKE

Të dhënat laboratorike apo analitike, si dhe rezultatet e ekzaminimeve tjera bashkërisht i quajmë teste. Pos testeve, përdoren biopsitë, shikimi i drejtpërdrejtë i organeve të veçanta, ekzaminimi radiografik, ekzaminimet e funksionit dhe analiza e shenjave dhe simptomeve. Kur mjeku zgjedh pyetjen e një diagnoze, ai bënë edhe aso pyetjesh, në të cilat përgjigjet i merr pjesërisht nga laboratoret. Meqë mjekësia nuk është deri në fund shkencë ekzakte, nuk ekziston strategjia unike e zgjedhjes së problemit, kështu që gjithëherë ka vend për zgjedhje të mundësisë. Nuk ka formulë permanente, por rruga është e caktuar. Është e nevojshme që të mësohet zgjedhja e drejtë e testeve dhe shpjegimi i të dhënave të fituara; sipas kësaj po ashtu shquhen mjekët e mirë. *Pyetjet duhet të janë selektive dhe gjithëpërfshirëse.*

1. Vlerat referente

Të gjitha rezultatet laboratorike krahasohen me vlerat e fituara në popullatën referente. Këto vlera "normale" apo referente janë të kufizuara në kufijt 95% e kjo nënkupton se brenda diapazonit të dhënë hyjnë 95% të rezultateve të fituara. Shpërndarja e vlerave rëndom nuk është gause dhe kufiri i lartë dhe i poshtë i diapazonit përcaktohet me llogaritjet statistikore. Format e kurbave të shpërndarjes së vlerave normale janë të mirënjohura për shumë teste të rëndomta. Vlerat referente duhet të japen ashtu që të përshkruajnë:

a) Popullatën referente dhe të dhënën se si është zgjedhur ajo popullatë;

b) Rrethanat dhe gjendja fiziologjike e atyre prej të cilëve janë marrë mostrat;

c) Koha dhe mënyra e marrjes së mostrës dhe bartjes, përgatitjes dhe ruajtjes së saj;

d) Metodën e përdorur analitike me të dhënat për saktësinë dhe kontrollin e saj;

e) Shiqimi i të dhënave që janë fituar dhe diapazoni referent, i cili është nxjerrë prej tyre.

2. Përcjellja e rezultateve mjekut

Posaçërisht është e rëndësishme mënyra e përcjelljes së vlerave të fituara mjekut; duhet dhënë edhe diapazonet referente, diagramet, listat diagnostike dhe komentarët.

Raporti i mirë laboratorik, jep jo vetëm të dhënat numerike, por edhe informatën për atë se si këto informata të aplikohen në raport me diagnozën dhe përpunimin e pacientit. Janë të përfshira diapazonet dhe nivelet referente të marrjes së vendimeve, e kjo klinicistit i ndihmon në shpjegimin e rezultateve dhe për vendosje. Rezultatet po ashtu mund të përmbajnë figura (kurba) të cilat e lehtësojnë kuptimin, pastaj regjistrin e mundësive të mëtejme diagnostike. Ka edhe të dhëna të tilla laboratorike, të cilat vërtetë e vërtetojnë apo e hudhin ndonjë diagnozë. Udhëheqësi i laboratorit klinik mund të ofrojë edhe skemën e vargut të testeve për diagnostikim. Kjo njëherësh është edhe rruga për përmirësimin e përdorshmërisë së testeve laboratorike.

Në vend të regjistrit të testeve, më mirë është të mësohet afrimi strategjik në zgjedhjen e diagnozës dhe përpunimit me një varg testesh.

Shpenzimet laboratorike zvogëlohen me edukimin e mjekut, e jo me masa financiare. Mjeku i mirë kërkon mjaftueshëm e jo për së tepërmi teste, por megjithatë realizon optimumin për pacientin.

3. Përdorimi i testeve laboratorike

Mjekët kërkojnë testet për diagnostikim, për të vërtetuar kuptimin klinik dhe për të diagnostikuar sëmundjen, për të eliminuar diagnozën apo sëmundjet e mundshme. Testet, më tej kërkohen për mbikqyrjen e mjekimit - që të mund të përdoren si udhërrëfyes në mjekim apo në përpunim, për mbikqyrjen e përparimit të sëmundjes apo mjekimit, zbulimin më të saktë të arritjes së sëmundjes, për prognozim, për mbikqyrjen e toksicitetit të medikamenteve dhe për parashikimin e reakcionit në përpunim. Më në fund, ato shërbejnë për hulumtimin e popullatës së personave të shëndoshë, si dhe për prezentimin e pacientit me rastin e pranimit në spital.

a) Diagnoza

Për diagnostifikimin e sëmundjes është e nevojshme logjika tjetër, prej asaj me të cilën vërtetohet apo eliminohet diçka, kurse atëherë rol të rëndësishëm mund të kenë testet laboratorike. Drejtimi i logjikës diagnostike shkon *prej rezultatit të vëzhguar kah shkaku,* gjegjësisht prej simptomeve, shenjave dhe të dhënave laboratorike, kah etiologjia. Përkundër kësaj, mënyra patogjenike e të menduarit (e kjo është metoda të cilën librat e bartin në studentët), vijon *prej shkakut kah rezultati i sëmundjes,* gjegjësisht prej etiologjisë kah simptomet, shenjat dhe të dhënat laboratorike. Pos kësaj, studentët e mjekësisë (dhe mjekët), gjatë mësimit përvetësojnë afrimin e gjërë diagnostikimit mjekësor i cili kryesisht mbështetet në të dhënat laboratorike, kurse më pak në testimin klinik. Mjekët me përvojë aprovojnë procedurën më të orjentuar dhe të shkurtuar; ata marrin parasysh numrin minimal të testeve, më së shpeshti klinike, dhe janë tejet të matur në kërkesat për testet laboratorike.

b) Mbikqyrja e përpunimit dhe mjekimit

Shumë më tepër se sa mendohet, testet shërbejnë për krijimin dhe kontrollin e vendimeve përkitazi me mjekimin e pacientëve. Sipas një studimi, rreth 60% (sipas disave 80%) të testeve kanë shërbyer për mbikqyrjen e mjekimit. Është e qartë se rezultatet laboratorike janë *më pak të nevojshëm për diagnostikim.* Nga ana tjetër, strategjia e aplikimit të të dhënave laboratorike, është më pak e definuar në mjekimin e pacientit sesa në diagnostikë.

c) Hulumtimi

Testet po ashtu shërbejnë edhe për nevojat e kërkimit të sëmundjes në popullatë, kurse përfshijnë:

1. Kërkimin e orientuar (selektiv),
2. Kërkimin shumëfazorë, dhe atë:
   a) profilimin hospitalik gjatë pranimit në spital
   b) zbulimin e pacientëve jashtë spitalit.

Kërkimi i *orientuar* është i nevojshëm që të vërtetohet se a ekziston sëmundja e caktuar në popullatën e caktuar të personave të shëndoshë. Ekzekutohet me aplikimin e një testi, apo të numrit të vogël të testeve.

Kërkimi *shumëfazorë* përfshinë një varg testesh laboratorike me qëllim që të zbulohen komplikimet e papritura të sëmundjes, që të vërtetohet dhe dokumentohet, apo të mohohet dyshimi në sëmundje në të cilën është dyshuar më parë, që të eliminohet sëmundja apo të gjenden rezultatet themelore, gjegjësisht vlerat laboratorike sipas të cilave mund të vlerësohet përparimi i sëmundjes apo efekti i mjekimit. Hulumtimi shumëfazorë është shumë efikas, por edhe shumë i shtrenjtë.

4. Shpjegimi i testeve laboratorike

Pyetja e shpjegimit të të dhënave laboratorike përfshinë diapazonet referente, vlerat kufitare në bazë të cilave merret vendimi, ndieshmërinë diagnostike dhe specificitetin e matjes.

Ndieshmëria e testit është përpjesëtimi midis rezultateve vërtetë pozitive të testit dhe numrit të gjithëmbarshëm të pacientëve të testuar (shuma e rezultateve vërtetë pozitive dhe rrejshëm negative). Specificiteti i testit është përpjesëtimi midis rezultateve vërtetë negative të testeve dhe numrit të gjithëmbarshëm të personave të shëndoshë që testohen (shuma e rezultateve vërtetë negative dhe atyre rrejshëm pozitive).

$$\text{Ndieshmëria} = \frac{a}{a+d}$$

$$\text{Specificiteti} = \frac{a}{c+b}$$

ku është:

a - numri i rezultateve vërtetë pozitive
b - numri i rezultateve rrejshëm pozitive
c - numri i rezultateve vërtetë negative
d - numri i rezultateve rrejshëm negative.

Duhet shikuar jo vetëm se a i kalojnë rezultatet e testit kufijt e diapazonit referent, por edhe për sa e bëjnë këtë. Shkallë të ndryshme të besueshmërisë u mvishen niveleve të ndryshme të lëkundjeve prej rezultateve, kurse i quajmë nivele për marrjen e vendimeve, vlera referente, vlera diskriminuese, vlera që sugjerojnë diçka, vlera panike dhe vlera kritike.

Testi laboratorik, mund të kërkohet në mënyra të shumëta dhe rezultati të shprehet në të dhëna. Disa mjekë shërbehen me regjistra të gatshëm, prej të cilave shënohen ato teste

laboratorike, të cilat janë interesante për probleme të veçanta, siç është psh. çrregullimi metabolik, hipertensioni, funksioni i mushkërive, artriti, etj. Këta regjistra i mundësojnë mjekut që të zgjedh grupin përkatës të testeve në varshmëri nga sëmundja apo çrregullimi i cili duhet të vlerësohet.

Radhitja, të cilën e aplikojnë shumë mjekë mund të përshkruhet si: a) ekzaminimi i organizmit të tërësishëm - meqë i ekzaminuari është i shëndoshë (hulumtim), apo i sëmurë, e pastaj, b) a është përfshirë ndonjë sistem organik. Vijon c) analiza e organit specifik dhe në nivelin e katërtë, d) vërtetimi i sëmundjes specifike. Për të arritur vendime më të sigurta diagnostike dhe të tjera, mjeku mbështetet në të dhëna analitike të cilat i ndihmojnë në secilin prej këtyre katër niveleve. Qëllimi është dashur të jetë zbulimi i ndryshimit fispatologjik në pacientin e jo marrja e rezultateve të testeve në ndonjë sëmundje.

Çrregullimet e përgjithshme të funksionit të organizmit

2

Çrregullimet e ndërtimit dhe të funksionit të makromolekulave

Përmbajtja

I Çrregullimet e ndërtimit dhe funksionit të ADN (S. Gamulin) 51
A. DËMTIMET E ADN 52
1. Dëmtimet spontane të ADN 52
2. Dëmtimet e shkaktuara të ADN 53
a) Dëmtimet kimike të ADN 53
b) Dëmtimet e ADN me rrezatim 53
B. ÇRREGULLIMET E MEKANIZMAVE TË RIPARIMIT TË ADN 53
1. Xerodermia pigmentosum 54
C. NDRYSHIMET E PËRMBAJTJES INFORMATIVE TË ADN 55
1. Ndryshimet e renditjes së nukleotideve 55
a) Mutacioni pikësor 55
b) Rindërtimi i AND 56
c) Pasojat e mutacionit pikësor 57
2. Futja e ADN së huaj 58
Ç. ÇRREGULLIMET E SASISË SË ADN 59
D. ÇRREGULLIMET E SINTEZËS SË ADN 59
II. Çrregullimet kromozomale (K. Milkoviq) 60
A. ÇRREGULLIMET E NUMRIT TË KROMOZOMEVE 60
1. Poliploidia 61
2. Aneuploidia 61
a) Polisomitë autosome 61
b) Aneuploiditë e kromozomeve të gjinisë (gonosomeve) 63
B. ÇRREGULLIMET E NDËRTIMIT TË KROMOZOMEVE 65
1. Delecionet 65
2. Translokimet 65
3. Inverzionet dhe duplikimet 66
4. Izokromozomet dhe unazat kromozomale 66
5. Këmbimi i kromatideve motra 66
C. ÇRREGULLIMET KROMOZOMALE NË QELIZAT E NDRYSHUARA MALINJE 67
III. Çrregullimet e shprehjes së gjeneve (S. Gamulin) 67
A. ÇRREGULLIMET E RREGULLIMIT TË DREJTPËRDREJTË TË SHPREHJES GJENIKE 67
B. RËNDËSIA E ÇRREGULLIMEVE TË EKSPRESIONIT TË GJENIT NË PROCESET PATOLOGJIKE 69
IV. Çrregullimet e transkripcionit dhe translacionit (S. Gamulin) 71
A. ÇRREGULLIMET TRANSKRIPTIVE 71
B. ÇRREGULLIMET E TRANSLOKACIONIT 73
V. Gabimet e trashëguara metabolike (D. Mardeshiq) 76
A. SËMUNDJET E TRASHËGUARA PËR SHKAK TË MUTACIONIT TË ENZIMIT 77
1. Pasojat metabolike dhe klinike të mutacionit të enzimit 78
2. Mutacionet me aktivitet të shtuar katalizator të enzimit 80
B. SËMUNDJET PËR SHKAK TË MUTACIONIT TË BARTËSVE NËPËR MEMBRANAT QELIZORE 80
C. SËMUNDJET PËR SHKAK TË MUTACIONIT TË PROTEINAVE STRUKTURORE 82
1. Osteogjeneza jo e plotë (Osteogenesis imperfecta) - shembull i gabimit të trashëguar në sintezën e kolagjenit - shpjegimi i trashëgimit dominant 82
2. Sindromi i Marfan-it - shembull i mutacionit të gjenit struktural për kolagjen me futjen e bazave 84
3. Çrregullimet e lizil-hidroksilazës në sindromin e Ehlers-Danlosit të tipit IV - shembull i mutacionit të enzimeve që bëjnë pjesë në ndryshimin posttranslativ të kolagjenit 84
4. Shkëputja e vështirësuar e N- Propeptidit në sindromin e Ehlers-Danlosit të tipit VII 84
VI. Metodat e analizës gjenike dhe të zbulimit të çrregullimeve të trashëguara metabolike (S. Gamulin) 85
A. ANALIZA E NDËRTIMIT TË GJENIT 85
1. Teknikat themelore të gjenetikës molekulare 85
2. Zbulimi i mutacioneve 85
3. Reakcioni polimerazik zingjiror (PCR) 86
B. VLERËSIMI I ÇRREGULLIMEVE KROMOZOMALE 87
C. VLERËSIMI I TRANSKRIPCIONIT DHE TRANSLACIONIT 87
Ç. ZBULIMI I ÇRREGULLIMEVE TË TRASHËGUARA METABOLIKE 88

I. Çrregullimet e ndërtimit dhe funksionit të ADN

Çrregullimet e ndërtimit dhe funksionit të ADN, mund të ndahen në disa grupe. Këto janë dëmtimet e ADN, çrregullimet e mekanizmave të korrigjimit të ADN, ndryshimi i përmbajtjes informative të ADN, çrregullimet e sasisë së ADN dhe çrregullimet e sintezës së ADN. Çrregullimet e përmendura kanë të bëjnë me ADN të bërthamës. Dëmtimet e ADN të mitohondrieve (mtADN) dhe pasojat e tyre në njerëz janë shqyrtuar në kapitullin e 3-të, II.

Çrregullimet e ndërtimit dhe funksionit të ADN janë mekanizmat themelorë me të cilët zënë fill çrregullimet e shumëta patologjike dhe sëmundjet, p.sh. sëmundjet e trashëguara, malformacionet e lindura, transformimi malinj, infeksionet virale, ndryshimet e reagimeve imunologjike, etj. Nëse këto dëmtime nuk riparohen, atëherë ato shkaktojnë mutacione (Fig. 2-1).

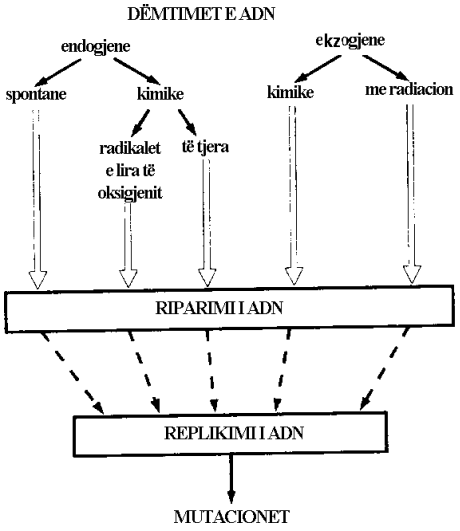


Figura 2-1. *Dëmtimet e ADN. Dëmtimet e ADN të cilat i shpëtojnë riparimit, me replikim vendosen dhe shkaktojnë mutacione.*

A. DËMTIMET E ADN

Dëmtimet e ADN mund të zënë fill spontanisht, apo i shkaktojnë faktorët kimikë ose rrezatimi.

1. Dëmtimet spontane të ADN

Dëmtimet spontane janë të shkaktuara termodinamikisht. Për shkak të lëvizjes termike të molekulave, ndeshen molekulat e ADN dhe atyre nga ambienti i afërm, gjë kjo e cila shkakton humbjen e bazave (depurinizimi apo depirimidinizimi), apo dezaminimin e tyre (Fig. 2-2,A). Dëmtimet e tilla janë shumë të shpeshta. Në ditë ngjajnë midis 100 dhe 10.000 në secilën qelizë. Më së shpeshti nuk lënë pasoja meqë, me mekanizmat e riparimit të ADN përmirësohen në mënyrë efikase. Tautomeria e bazave (kalimi prej formës amino në atë imino), jonizimi i tyre apo rotimi rreth lidhjes me dezoksiribozën, gjatë dyfishimit mund të shkaktojë krijimin e gabueshëm të çifteve të bazave. Për shembull, adenina në formën imino krijon çift me citozinën, në vend se të krijon me timinën.

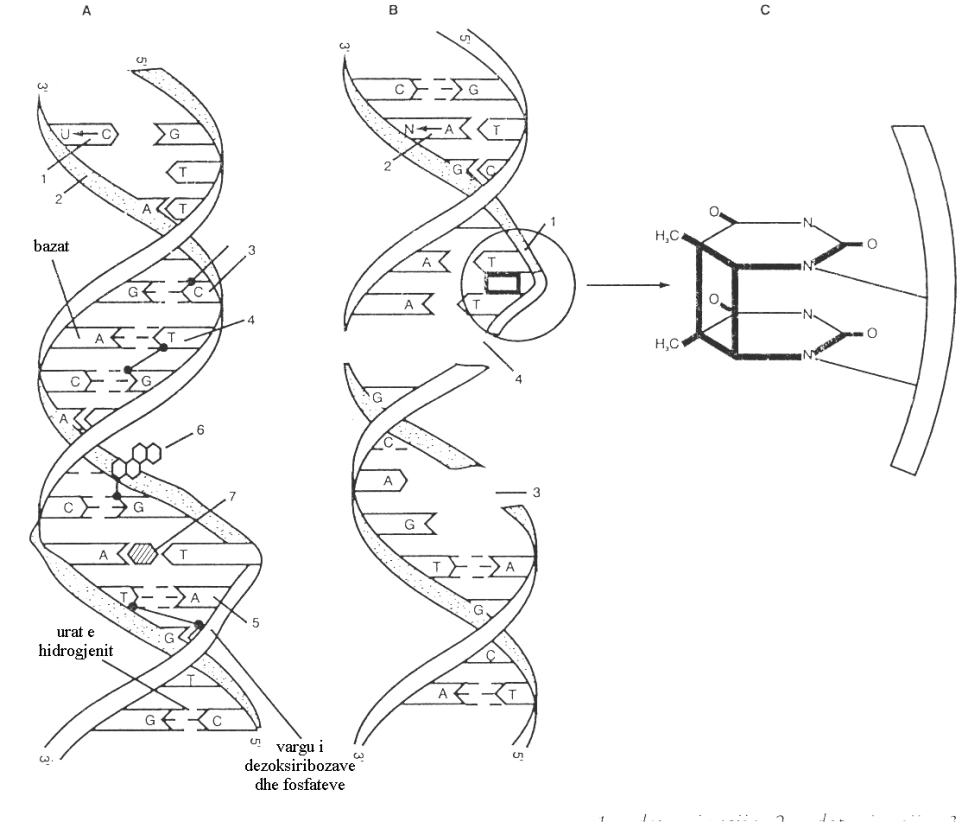


Figura 2-2. *Dëmtimet e ADN. A: dëmtimet spontane dhe kimike të ADN. 1 - dezaminimi, 2 - depurinizimi, 3 - lidhje e radikaleve monofunksionale alkile, 4 e 5 - lidhja e radikaleve bifunksionale alkile me krijimin e lidhjeve transferzale, 6 - lidhja e bashkëdyzimeve të mëdha, 7 - interkalacioni. B. dëmtimet e ADN me rrezatim. 1 - dimeri timinik (rrezatimi UV), 2 - ndryshimet kimike të bazave, 3 dhe 4 - thyerjet e njërit apo që të dyja vargjeve të ADN. C. Ndërtimi i dimereve timinike.*

2. Dëmtimet e shkaktuara të ADN

Dëmtimet e ADN mund të janë të shkaktuara me veprimin e faktorëve kimikë dhe me rrezatim ultraviolet apo jonizues.

a) Dëmtimet kimike të ADN

Dëmtimet kimike zënë fill me veprimin e faktorëve kimikë, të cilët mund të krijohen në organizëm si prodhim i metabolizmit apo proceseve patologjike, si dhe me veprimin e materieve të ndryshme nga ambienti, të cilat për organizëm janë të huaja (ksenobiotikët) (Fig. 2-2,A).

Për shembull, në organizëm, në procesin metabolik të aminoacideve që përmbajnë sulfur, krijohen anionet bisulfide (HSO_3^-), të cilat në mënyra të ndryshme, para së gjithash me dezaminimin e bazave, shkaktojnë ndryshimet e tyre (kalimi C - U). Radikalet e ndryshme të lira të oksigjenit, që zënë fill në proceset e shumta fiziologjike dhe patologjike (shih kapit. e 10-të, X), i dëmtojnë strukturat qelizore dhe të makromolekulave, në mesin e të cilave edhe ADN. Nga sasia e nukleotideve të dëmtuara, që ekskretohet me urinë, vlerësohet se radikalet e lira të oksigjenit shkaktojnë në ditë 10.000 dëmtime për qelizë të organizmit. Gjithnjë e më shumë mbizotëron mendimi se për këtë arsye, radikalet e lira të oksigjenit janë faktorë të rëndësishëm, të cilët shkaktojnë mutacione somatike dhe në këtë mënyrë bashkëveprojnë në patogjenezën e tumoreve, të sëmundjeve degjenerative dhe në procesin e pleqërimit.

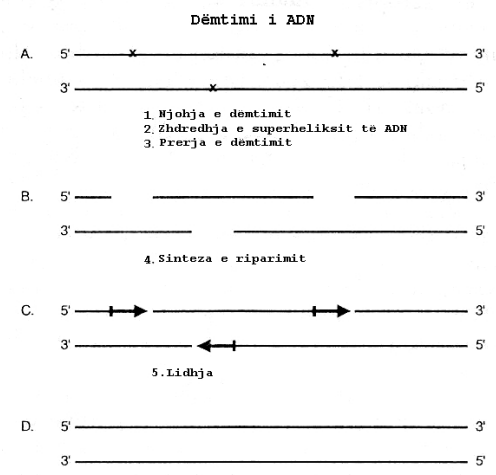


Figura 2-3. *Riparimi postreplikativ, që është dëmtuar me rrezatim-UV apo me faktorë kimikë (1,2). Gjatë replikimit (dyfishimit) në vendin e dëmtimit, mungon replikimi (3). Kjo mungesë plotësohet me rekombinim, në të cilin vijon riparimi i mëtejmë (4).*

Ksenobiotikët e shumtë në mënyra të ndryshme dëmtojnë ADN (shih kapit. e 21-të, III, A). Këto mund të janë bashkëdyzime të thjeshta, të cilat me veprimin e tyre ndryshojnë bazat dhe domethënien e tyre në shënimin gjenik (shifrën). Për shembull, hidroksilamina me lidhjen për citozinë bënë që citozina të krijon çift me adeninën në vend se me guaninën.

Ksenobiotikët e shumtë veprojnë si radikale alkiluese, kështu që duke alkilizuar ADN, e ndryshojnë strukturën e tij. Radikalet alkile mund të lidhen vetëm me një lidhje (monofunksionalisht), apo me dy sosh (bifunksionalisht). Radikalet alkile urrëzojnë ADN bifunksionalisht, duke i lidhur pjesët e një vargu apo duke krijuar lidhje të tërthorta midis vargjeve të dyfishta të ADN. Bashkëdyzimet e mëdha heterociklike lidhen ashtu për ADN që shkaktojnë "dëmtime të mëdha".

Lloj i veçantë i dëmtimit të ADN është *interkalacioni*. Kjo është futja e ndonjë materie ndërmjet dy vargjeve, gjë që shkakton dredhjen e spirales së dyfishtë. Në këtë mënyrë, veprojnë ngjyrat akridine dhe antibiotikët citostatik, mes të cilëve edhe aktinomicina D. Këtë bashkëdyzim e theksojmë posaçërisht, meqë shpesh përdoret si inkibitor i transkripcionit.

b) Dëmtimet e ADN me rrezatim

Rrezatimi ultraviolet (shih kapit. e 20-të, IV, A), shkakton dëmtime të ndryshme të ADN, nga të cilat rëndësi më të madhe biologjike ka krijimi i dimereve të bazave pirimidine (Fig. 2-2,C), gjegjësisht, kur fotonet e rrezeve UV absorbohen në molekulën e ADN, ato aty shtojnë energjinë e elektroneve në baza dhe shkaktojnë zhvendosjen e lidhjeve të dyfishta. Në këtë mënyrë krijohen lidhjet, të cilat formojnë unazën ciklobutane midis bazave fqinje, më së shpeshti dy timineve në vargun e njëjtë ADN.

Rrezatimi jonizues (rrezet X dhe γ, shih kapit. e 20-të. IV, B1) dëmtojnë ADN me mekanizma të ndryshme. Me krijimin e radikaleve të lira të ujit dhe të molekulave të tjera, rrezatimi jonizues në mënyrë kimike mund t`i ndryshojë bazat. Pos kësaj, rrezet X dhe gama shkaktojnë thyerje të një apo që të dy vargjeve ADN (Fig. 2-2,B).

B. ÇRREGULLIMET E MEKANIZMIT TË RIPARIMIT TË ADN

Dëmtimet e shumëta, të cilat zënë fill në molekulën e ADN, do të ndryshojnë domethënien e porosisë gjenike dhe do të janë inkompatibile me jetën, sikur nuk do të riparoheshin në mënyrë efikase. ADN i riparojnë mekanizmat e shumtë, të cilët me veprimin e tyre ruajnë rregullsinë e porosisë gjenike. Andaj, këta mekanizma i konsiderojmë si mekanizma themelor homeostatik.

Varësisht nga lloji i dëmtimit, riparimi i ADN bëhet me mekanizma të ndryshëm, në të cilët bëjnë pjesë enzimet e shumtë, të cilët krijojnë komplekse me funksione shumëqëllimshe.

Mekanizmat e riparimit të ADN në qeliza të sisorëve, nuk janë detajisht të njohur. Në riparimin eksciziv, i cili ekziston edhe në qelizat e njeriut mund të dallohen disa

shkallë (Fig. 2-3). Pasi që dëmtimi në një mënyrë bëhet i njohur, helikazet zhdredhin spiralet e ADN të rendit më të lartë dhe kështu i bëjnë ADN më të afërta për reakcionin e riparimit. Enzimet e ndryshme pastaj i largojnë bazat e dëmtuara (ADN-glikozilazat) dhe nukleotidet (endonukleazat dhe ekzonukleazat), apo i shkëpusin oligonukleotidet me bazat e dëmtuara (ekscinukleazat). Pasi të largohet pjesa e dëmtuar, ADN-polimerazat e sintetizojnë pjesën e re, pastaj ADN-ligazat e lidhin atë pjesë në një fije të tërësishme. Riparimi i ADN, në të cilin pjesët e dëmtuara zëvendësohen me pjesët e risintetizuara, manifestohet si sinteza e ADN jashtë rendit (duke menduar në rendin kohor të replikimit).

Pas replikimit, në fazën S apo G-2, dëmtimet e ADN, nxisin rekombinimin midis vargjeve ADN të kromatideve motra, me ç`rast bëhet edhe riparimi i ADN. Citogjenetikisht rekombinimi i tillë manifestohet si këmbim i kromatideve motra (shih pjesën II, B5).

Në njerëz janë përshkruar disa sëmundje të rralla, në të cilat është çrregulluar riparimi i ADN (tabela 2-1). Manifestimi i sëmundjeve të tilla është i ndryshëm, kurse si predispozitë të përbashkët e kanë zhvillimin e formacioneve malinje.

Hollësisht do të përshkruajmë *xerodermia pigmentosum,* njërën nga sëmundjet e trashëguara me mekanizmin e dëmtuar të riparimit të ADN. Edhe pse kjo sëmundje është shumë e rrallë (një në 40.000 persona), e përshkruajmë për ate që në këtë shembull të vërehet rëndësia e mekanizmit të riparimit të ADN.

1. Xereoderma pigmentosum

Sëmundja xeroderma pigmentosum, manifestohet me tejndieshmëri ndaj dritës së diellit. Gjatë eksponimit dritës së diellit me intensitet minimal, fëmijët e sëmurë fitojnë dermatit shumë të fortë (skuqje me mëshigëza, shih kapit. e 31-të, II, A2). Më vonë, në lëkurë paraqiten rajone të pigmentuara me intensitet të ndryshëm, në disa vende lëkura është atrofuar, kurse në vendet tjera e hiperkeratinizuar (me shtresa të shtuara të keratinës). Enët e vogla të gjakut të lëkurës janë të zgjeruara (teleangiektaziet). Qysh te fëmijët, në vende të shumëta të lëkurës fillojnë të paraqiten karcinomet dhe melanomet. Shumica e të sëmurëve deri në moshën njëzetë vjeçare, vdesin nga metastazat e këtyre tumoreve. Pos ndryshimeve në lëkurë, ekzistojnë dëmtimet e sistemit imunologjik dhe nervor. Janë të shpeshta çrregullimet neurologjike: mikrocefalia, aktiviteti i zvogëluar i motoneuroneve, disfunksioni kortikal, etj. Ekziston lidhshmëria e qartë midis çrregullimeve neurologjike dhe ndieshmërisë ndaj rrezatimit UV. Janë të shpeshta dëmtimet difuze të kromozomeve, posaçërisht në qelizat e lëkurës.

Xeroderma pigmentosum është pasojë e çrregullimit të riparimit eksciziv me të cilin nga ADN shkëputen nukleotidet me dimeret timine. Në nivelin molekular, kjo sëmundje është heterogjene meqë është treguar se ekzistojnë së paku 10 grupe të ndryshme, nga të cilat secila me gjasë është e shkaktuar me çrregullimin e gjeneve të ndryshme, produktet e të cilëve marrin pjesë

Tabela 2-1. *Sëmundjet e trashëguara me dëmtimin e riparimit të ADN*

SËMUNDJA	KARAKTERISTIKAT KLINIKE	ÇRREGULLIMET QELIZORE	ÇRREGULLIMET MOLEKULARE
Xeroderma pigmentosum	Tejndieshmëria në dritë Çrregullimet neurologjike Zhvillimi i tumoreve malinje të stimuluar me dritë	Ndieshmëria në rrezatimin UV E zvogëluar ADN-sinteza e riparimit	Çrregullimi i riparimit ekscisiv
Sindromi i Cockayne-ut	Tejndieshmëria në dritë Mikrocefalia Dukja e pleqërisë Çrregullimet neurologjike Shtati i shkurtabiqit Ngecje mentale	Ndieshmëria në dritën UV ADN-sinteza e riparimit normale ADN-sinteza e zvogëluar	?
Ataxia teleangiectasia	Ataksia cerebrale Teleangiektazitë okulokutane Imunodeficienca	Ndieshmëria në rrezet X Numri i rritur i thyerjeve të kromozomeve ADN-sintetaza e çrregulluar	?
Anemia e Fanconi-t	Pancitopenia progresive Defekte të lindura të skeletit Rritja e ngadalësuar	Ndieshmëria në agjenset të cilët krijojnë lidhje të tërthorta Numri i rritur i thyerjeve të kromozomeve	?
Sindromi i Bloom-it	Tejndieshmëria në dritë Dëmtimet në formë fluture në fytyrë Ngecje në rritje	I rritur këmbimi i kromatideve motra dhe mutagjeneza	Dëmtimi i ADN-ligazës

në shkallët fillestare të riparimit eksciziv. Një nga grupet e xeroderma pigmentosum është e shkaktuar me çrregullimin e helikazës, enzim ky i cili zhdredhë "super" spiralen e ADN. Andaj, xeroderma pigmentosum, në të vërtetë është enzimopati e trashëguar, sëmundje e metabolizmit të ADN. Pos që në të mungon korigjimi i dëmtimit të ADN me rrezatimin UV, nuk është i mundur as riparimi i dëmtimeve të mëdha kimike të ADN. Kjo sëmundje tregon se edhe te njerëzit, rrezatimi UV dëmton ADN dhe sugjeron në rëndësinë e riparimit të ADN. Afiniteti absolut për zhvillimin e formacioneve malinje po ashtu sugjeron në rëndësinë e dëmtimeve të ADN në karcinogjenezë.

C. NDRYSHIMET E PËRMBAJTJES INFORMATIVE TË ADN

Përmbajtja informative e ADN, mund të ndryshohet nëse ndryshon renditja e nukleotideve apo nëse në qelizë hyn ADN e huaj.

1. Ndryshimet e renditjes së nukleotideve

Ndryshimet e renditjes së nukleotideve, të cilat nuk janë pasojë e rekombinimit i quajmë *mutacione.* Mutacionet janë pasojë e dëmtimeve të ADN, të cilat nuk janë riparuar dhe të cilat janë bërë të përhershme në qelizat seksuale, kështu që këto ndryshime janë të trashëguara. Me mutacione zënë fill vetitë e reja trashëguese të organizmit; ato organizmit mund t'i japin përparësi në luftën për mbijetim, kështu që janë themeli i përparimit evolutiv, apo i japin veti patologjike, kështu që janë themel për çrregullime të shumëta. Këtu do të shqyrtojmë vetëm veprimin e pavolitshëm të mutacioneve.

Mutacionet mund të përfshijnë rajonin me gjatësi të ndryshme të molekulës ADN. Mutacionet gjenike janë ndryshime të ndërtimit të një gjeni. Këto mund të jenë mikrolezione të ADN apo mutacione pikësore, të cilat përfshijnë një apo disa çifte të bazave apo pjesë më të mëdha të molekulës së ADN, të cilat përfshijnë një pjesë të gjenit, gjenin e plotë apo më shumë gjene. Nëse ndryshimet përfshijnë rajone më të mëdha të ADN, të cilat manifestohen edhe me ndryshimet e ndërtimit të kromozomit, flasim për makrolezionet e ADN, apo për mutacionet kromozomale. Çrregullimet e ndërtimit të kromozomeve janë përshkruar në pjesën II, B. Substancat, të cilat shkaktojnë mutacion quhen *mutagjene*, kurse substancat të cilat shkaktojnë dëmtime të kromozomeve, quhen *klastogjene.* Shpesh këto janë substanca të njëjta, por që për veprimin klastogjen është e nevojshme doza më e madhe.

a) Mutacionet pikësore

Ndryshimet e renditjes së nukleotideve, mund t'i ndajmë në zëvendësime (substitucione) të çiftit të bazave dhe në shtim (adicion) apo humbje (delecion) të çiftit të bazave (Fig. 2-4).

Me rastin e zëvendësimit të bazave, dallojmë tranzicionin dhe transverzionin. *Tranzicioni* është zëvendësim i bazave homologe (baza purine me bazën purine, AT → GC, apo baza pirimidine me bazën pirimidine, CG → TA), kurse *transverzioni* është zëvendësim i bazave heterologe (bazës purine me bazën pirimidine dhe anasjelltas, AT ↔ TA apo AT ↔ CG). Zëvendësimin e bazave e shkaktojnë dëmtimet spontane të ADN, ndryshimet kimike dhe mutagjenët e vegjël (bashkëdyzimet alkilizuese). Pasojë e zëvendësimit të çiftit të bazave është ndryshimi i domethënies së një tripleti të bazave (kodonit).

Shtimi (adicioni) apo humbja (delecioni) i nukleotideve, ka pasoja shumë të rënda meqë lëkund kornizën e leximit të porosisë gjenike, kështu që është ndryshuar plotësisht kuptimi i porosisë në pjesën e gjenit, e cila pason pas mutacionit të tillë. Veprimi i adicionit apo delecionit, përmirësohet me mutacionet e shumëfishta. Nëse adicionin e përcjell delecioni apo anasjelltas, korniza e leximit kthehet në fazën e rregulltë,

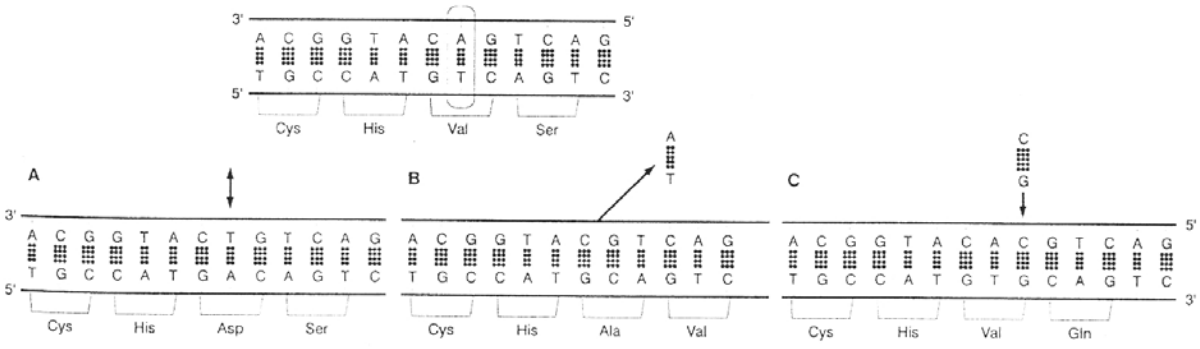


Figura 2-4. *Mutacionet pikësore. (A) substitucioni i çiftit të bazave, (B) delecioni dhe (C) adicioni pran lëvizjes së kornizës së leximit. Vëreni se shifra gjenike (si dhe përgjithësisht radhitja e nukleotideve) e ADN, shënohet në vargun kodik (vargu në kahje 5'-3') e jo në vargun e kallëpit (vargu me kahje 3'-5') që shërbenë për sintezën e mARN. Me këtë rast, nga tabela e shifrës gjenike mARN, U zëvendësohet me T.*

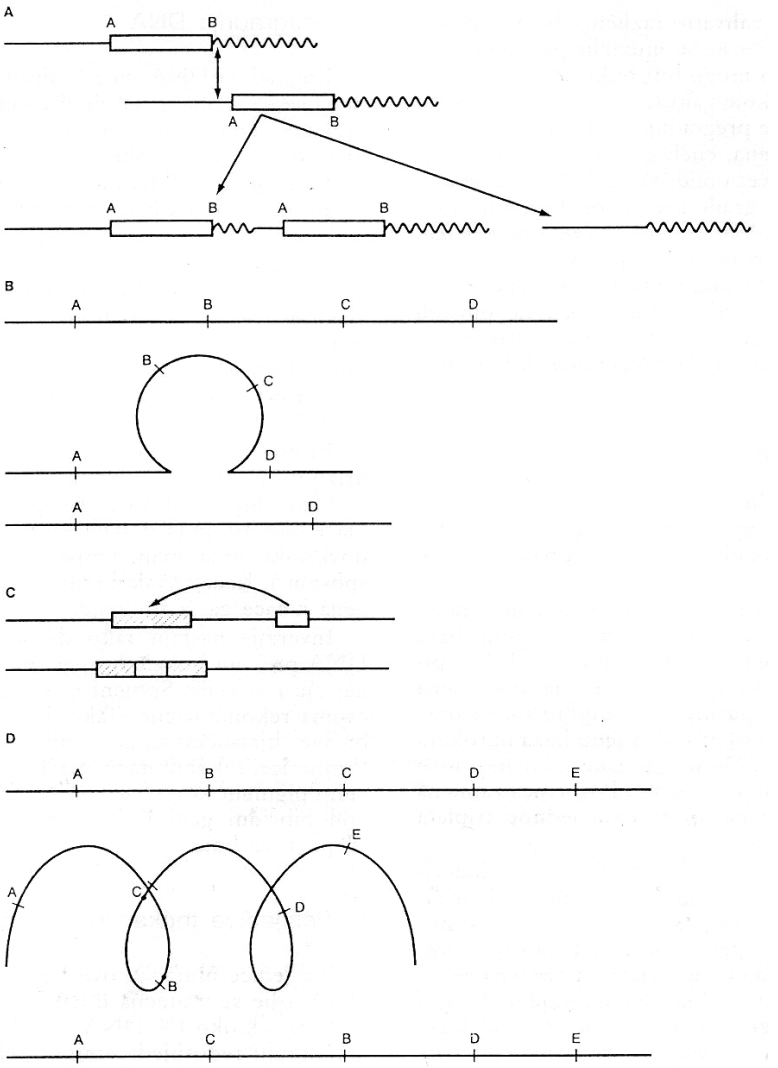


Figura 2-5. *Rindërtimi i ADN. (A) Zhvendosja gjatë rikombinimit shkakton duplifikimin dhe delecionin e pjesës së ADN. (B) delecioni për shkak të krijimit dhe ndërprerjes së lakut të ADN. (C) Zhvendosja dhe futja (insercioni) i transposomit shkakton ndërprerje të ekzonit E-1. (D) Rrotullimi i kahjes së pjesës së molekulës së ADN, mund të zërë fill për shkak të krijimit dhe të prerjes, si dhe të lidhjes së lakut të dyfishtë.*

kështu që porosia gjenike është e çrregulluar vetëm midis dy mutacioneve. Tri adicione apo delecione të njëpasnjëshme kuptohen si futje, gjegjësisht eliminim të një kodoni. Adicionet dhe delecionet janë pasojë e veprimit të interkalacionit të mutagjenëve.

b) Rindërtimi i ADN

Rindërtimi i ADN mund t`i përfshijë pjesët me madhësi të ndryshme të gjenit, tërë gjenin apo më shumë gjene, kështu që një pjesë e molekulës ADN largohet (delecioni), futet midis nukleotideve (insercioni), rrotullohet një pjesë e molekulës (inverzioni) apo lidhen pjesët e gjeneve të ndryshme, kështu që krijohen gjenet hibride. Mekanizmat molekulare dhe pasojat e rindërtimeve të tilla janë tejet të lloj-llojshme (Fig. 2-5).

Delecionet janë pasojë e çrregullimit të rekombinimit apo të lakut të ADN dhe të shkëputjes së tij. Pasojat e delecionit të pjesës apo të tërë gjenit është humbja e funksionit të gjenit. Delecionet e gjeneve shpesh janë shkak i sëmundjeve të trashëguara, kurse delecionet somatike të antionkogjenëve janë një nga shkaqet e transformimit malinj të qelizave (shih kapt. e 19-të, I. C2).

Insercionet (futjet) janë pasojë e lidhjes së çrregulluar të tërthorta të kromozomeve apo zënë fill me futjen e radhëve me gjatësi të ndryshme të disa nukleotideve, të

cilat përndryshe rreth 10^5 herë përsëriten në genom. Radhët e tilla të nukleotideve kanë veti të zhvendosjes (transposomet). Kur radhët e tilla futen në strukturën e gjenit, atëherë e eliminojnë nga funksioni.

Inverzionet zënë fill ashtu që laqet e dyfishta të ADN shkëputen dhe pjesët sërish ngjiten. Me atë rast, shpesh zënë fill edhe delecionet. Gjenet e lidhura zënë fill gjatë çrregullimit të rekombinimit. Gjenet e tilla hibride japin proteina hibride me funksione të ndryshuara. Për shembull, me rekombinimin e gjeneve për pigmentin e kuq apo të gjelbërt, që gjendet në kromozomin X, krijohen gjenet hibride, të cilët shkaktojnë forma të ndryshme të verbësisë për ngjyra.

c) Pasojat e mutacioneve pikësore

Pasojat e mutacioneve varen nga vendi në molekulën e ADN, në të cilin ndodhin mutacionet. Duhet të përkujtohemi se vetëm rreth 1% të ADN, marrin pjesë drejpërdrejtë në programin e renditjes së aminoacideve në proteinë. Nëse mutacioni ndodhë në pjesën e molekulës së ADN, e cila nuk përcakton radhitjen e polipeptideve e as ndërtimin e rARN (ARN ribozomal) dhe tARN, mutacionet e tilla mund të mbesin të padukshme.

Mutacionet, në gjenet të cilët përcaktojnë ndërtimin e proteinave kanë pasoja të ndryshme, të cilat varen nga vendi i mutacionit (Fig. 2-6). Të padukshme janë nëse nuk ndikojnë në funksionin e makromolekulës, ndërtimin e së cilës e përcakton gjeni i mutuar. Nëse mutacioni qëllon strukturat rregullative, mund të shkaktojë ndërprerjen e sintezës së polipeptideve, sintezën e së cilave ky kompleks e mbikqyrë. Mutacionet e tilla, mund t`i çrregullojnë strukturat promotore (ATA apo CAT) apo strukturat rregullatore (nxitësit gjenik) të cilët gjenden disa qindra apo mijëra çifte bazash para gjenit.

Mutacionet mund të ndodhin në egzone apo introne (gjegjësisht në rajonet, të cilat kodojnë apo nuk kodojnë renditjen e aminoacideve, shih pjesën IV, A).

Mutacionet në egzone, më së shpeshti shkaktojnë ndryshimet e renditjes së aminoacideve në polipeptide, sintezën e të cilëve e kontrollon ky gjen. Mirëpo, mutacioni mund të ndryshojë edhe domethënien e ndonjë shënimi për aminoacidet në shënimin e "pakuptimtë", i cili është shenjë për përfundimin e sintezës së polipeptideve. Në këtë rast, sintetizohen peptidet e vogla të cilat shpesh menjëherë zbërthehen; pasojë është mungesa e polipeptideve. Për shembull, mutacioni i mirënjohur i gjenit për β-globulinën në shënimin për aminoacidin e 6-të është ndryshimi i tripletit GAG në GTG, me çka ndryshon porosia gjenike, kështu që në vend të acidit glutaminik në këtë vend ndërtohet valina. Pasojë është sinteza e hemoglobinës S, që manifestohet si anemia e eritrociteve drapërore. Mutacioni në shënimin për aminoacidin e 39-të në gjenin e njëjtë, me kalimin e GAG në TAG, kupton që në vend të ndërtimit të glutaminës shkaktohet ndërprerja e sintezës së β-globulines. Rezultat është mungesa e β-globulinës, që manifestohet si talasemia-β (shih kapit. e 24-të, A 2c).

Me sa dihet, deri tash, te njerëzit, mutacionet në introne shkaktojnë çrregullime të përpunimit të para-mARN të molekulave ARN në mARN dhe kështu shkaktojnë mungesën e sintezës së polipeptideve. Mutacionet e tilla janë zbuluar në intronet e gjeneve për α- dhe β-globuline, kurse shkaktojnë talasemitë përkatëse.

Mutacionet mund të ndryshojnë edhe pjesën e gjenit që përcakton vendin në mARN, në të cilin lidhet radhitja poli-A. Pasojë janë molekulat mARN, të cilave u mungon poli-A andaj janë jostabile dhe zbërthehen shpejtë, kështu që mungon sinteza e polipeptideve. Mutacionet e tilla të gjeneve për globine të hemoglobines poashtu mund të shkaktojnë talasemi përkatëse.

Mutacionet, të cilat shkaktojnë ndryshimin e renditjes së aminoacideve në polipeptide kanë pasoja shumë të ndryshme, varësisht nga rëndësia e polipeptideve dhe nga çrregullimi i funksionit që zë fill për shkak të çrregullimit të ndërtimit të tij. Nëse është ndryshuar renditja e aminoacideve në vendin aktiv të polipeptidit, pasojë është sinteza e polipeptidit me funksion të dëmtuar rëndë, për shembull, me humbjen e aktivitetit enzimatik (shih pjesën V). Në shembullin e hemoglobinës, çrregullimi i tillë i rrezikshëm çrregullon bartjen e oksigjenit (shih kapit. e 24-të, A 2c).

Mutacionet jashtë vendit aktiv ndryshojnë vetitë fiziko-kimike të proteinave pranë ndryshimit të ndryshëm të funksionit të tyre. Ndonjëherë manifestohen vetëm me ndryshimet strukturore të proteinave. Për shembull, për hemoglobinën, janë të njohura më shumë se 300 forma,

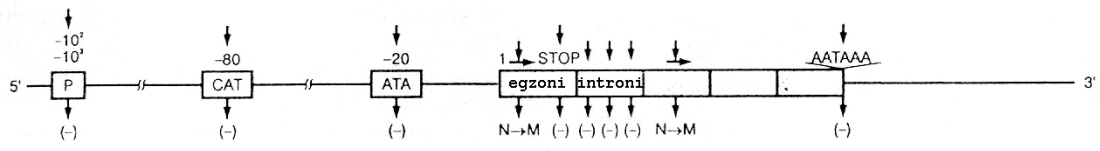


Figura 2-6. *Struktura e gjenit dhe veprimet e mutacioneve pikësore (↓). P - zgjuesi i gjenit, CAT dhe ATA - promotorët, numrat shënojnë largësitë në çiftet e bazave. (→) - mutacionet me ndryshimin e domethënies së tripletit, STOP - mutacioni me krijimin e kodonit terminativ. AATAAA - shenja për shtimin e radhitjes poli-A, (-) - prodhimi i zvogëluar i proteinave, N → M ndryshimi i strukturës së proteinës.*

ndërsa për glukozë-6-fosfat-dehidrogjenazën me shumë se 30 sosh. Vetëm disa nga këto forma kanë funksion rëndë të dëmtuar. Mirëpo, edhe ndryshimet e vetive fiziko-kimike të proteinave mund të dëmtojnë rëndë funksionin e tyre; kjo shihet në rastin e hemoglobinës S (shih kapit. e 24-të, A 2c).

Mutacionet mund të çrregullojnë vendet e rëndësishme për transformimin posttranslativ të polipeptideve. Atëherë mungon transformimi i paraardhësit në formën përfundimtare aktive të proteinës, që manifestohet me mungesën e funksionit përkatës. Mutacioni i tillë është çrregullimi më i shpeshtë në gjenin e fibrozës cistike (mutacioni ΔF508, shih kapit. i parë, III, A3).

Mutacionet në të shumtën e rasteve shkaktojnë dobësimin apo humbjen e funksionit të proteinës përkatëse, por ndonjëherë ndryshimi ka për pasojë edhe shtimin e funksionit të proteinës. Shembull për mutacion me shtim të funksionit është aktivimi i ras-onkogjenit (shih kapit. e 19-të, I. C2).

Mirëpo, shqyrtimi i hollësishëm tregon se edhe mutacionet me funksion të shtuar, në të vërtetë dobësojnë funksionin, i cili drejtpërdrejtë varet nga mutacioni me shtimin rregullator vijues të funksionit tjetër, siç është edhe në rastin e mutacionit të ras-gjenit. Shumë mutacione të gjenit për α-1-antitripsinë, zvogëlojnë aktivitetin e antielastazës, duke shkaktuar predispozicion për emfizemën e mushkërive (shih kapit. e 27-të, VI) dhe ndonjëherë cirozën e mëlçisë së të sapolindurit. Njëri nga mutacionet e këtij gjeni, ndryshon aktivitetin e enzimit ashtu që proteina e mutuar (α-1-antitripsina Pittsburgh), nuk është antielastazë por antitrombinë. Ky mutacion manifestohet me dëmtim të rëndë të mekanizmit të koagulimit.

Pasojat definitive të mutacioneve janë shumë të llojllojshme. Disa mutacione janë inkompatibile me jetën (mutacionet letale), disa manifestohen me sëmundje të trashëguara, disa vetëm me karakteristika fenotipike, ndërsa në disa, bartësit janë vetëm transmetues të vetisë së re (shih pjesën V).

Mutacionet të cilat gjatë jetës embrionale ngjajnë në qelizat somatike, janë bazë për zanafillën e malformimeve të lindura. Më vonë, në jetë mutacionet e tilla para së gjithash lidhen me ndryshimet në sistemin imunologjik (dukja e kloneve të ndaluara), me karcinogjenezën, mplakjen dhe me ndryshime të shumëta të tjera patologjike.

Duke shqyrtuar mutacionet, vërejmë se sëmundjet e trashëguara, si dhe pasojat e mutacioneve somatike (për shembull formacionet malinje) në nivelin makromolekular (ADN dhe proteinat) janë shumë të llojllojshme. Rrallëherë mutacioni i caktuar shkakton sëmundje të caktuar (shembull, anemia e eritrociteve drapërore). Shumica e mutacioneve të ndryshme të gjenit të caktuar, manifestohen si sëmundje të caktuara. Kemi përmendur se mbi 400 mutacione të ndryshme të gjeneve të fibrozës cistike, mund të shkaktojnë këtë sëmundje. Hemofilia mund të jetë e shkaktuar me mutacione të shumëta të gjenit për faktorin VIIIC të koagulimit. Janë përshkruar më se 20 mutacione pikësore, mbi 20 delecione dhe dy insercione, të cilat në pacientët e ndryshëm shkaktojnë hemofilinë. Në pacientët me hiperkolesteroleminë familjare janë konstatuar mutacionet e ndryshme të gjenit për LDL-receptorët. Këto janë delecione, insercione dhe mutacione të ndryshme pikësore. Pasojat e këtyre mutacioneve në mënyrë të ndryshme pengojnë funksionin e LDL-receptorëve (ndërprerja e sintezës, çrregullimi i modifikimit posttranslativ, çrregullimi i lidhjes së LDL dhe çrregullimi i internalizimit të kompleksit LDL dhe receptorit.

Njohja e heterogjenitetit molekular të sëmundjeve të shkaktuara me mutacion, nuk është e rëndësishme vetëm për kuptimin e fispatologjisë së tyre molekulare, por edhe për shkak të shpjegimit të drejtë të hulumtimit. Nëse përcaktimi i strukturës së gjenit është orientuar në drejtim të zbulimit të mutacionit të caktuar, rezultati negativ nuk eliminon sëmundjen nëse atë mund ta shkaktojnë mutacionet e ndryshme të gjenit të caktuar.

2. Futja e ADN të huaj

Transfekcioni i gjeneve (shih kapit. e 19-të), është bazë e inxhinieringut gjenik të qelizave eukariotike. Mirëpo, në zanafillën e sëmundjes, futja e materialit të huaj gjenik është thelb i infekcionit viral (shih kapit. i 22-të, I. B1).

Esenca e infekcionit viral është futja e acidit nukleinik virusal (ADN apo ARN, varësisht nga lloji i virusit) në qelizat e shtëpiakut. Shënimi gjenik i virusit i imponohet qelizës. Duke shfrytëzuar mekanizmat qelizore (ribozomet, enzimet, burimet e energjisë), mARN e virusit programon sintezën e proteinave të virusëve. Pasojat janë shumë të ndryshme, ndërsa manifestohen me reakcione të shumëta midis virusëve dhe qelizës. Qeliza me at rast mund të sëmuhet (reakcioni citopatik), apo të zbërthehet (reakcioni i lizës). Infekcioni mund të vijojë edhe pa u manifestuar (infekcioni abortiv). Midis këtyre ekstremeve, qëndron bacilbartësia dhe nisja e mekanizmave imunologjike kundër antigjeneve të virusit, të cilët paraqiten në sipërfaqen e qelizës. Mundësia e tretë është transformimi malinj i qelizave nën ndikimin e porosive gjenike të viruseve (shih kapit. e 19-të).

Një virus mund të reagojë me qelizën në të gjitha mënyrat e përshkruara. Për shembull, virusi i hepatitit B, mund të shkaktojë hepatitin akut, infekcioni mund të jetë abortiv, shtëpiaku mund të jetë bacilbartës, apo mund të zhvillohet hepatiti kronik me komponentë të fortë imunologjike. Më në fund, virusi i hepatitit B mund të bëjë pjesë në zanafillën e karcinomit parësor të mëlçisë.

Ç. ÇRREGULLIMET E SASISË SË ADN

Sasia e ADN ndryshon, atëherë kur ndryshon numri i kromozomeve (shih pjesën II, A). Mirëpo, në qelizat të cilat nuk ndahen, nuk mund të përcaktojmë numrin e kromozomeve, por vetëm sasinë e ADN. Nëse kjo sasi është e rritur si shumëfish i sasisë haploide, flasim për *poliploidi*, kurse nëse është e ndryshuar, flasim për *aneuploidi.*

Poliploidia mund të zë fill nëse ngjanë replikimi i ADN (faza S), por nuk pason mitoza. Qelizat e tilla janë tetraploide. Kjo ngjanë me rastin e hipertrofisë së organit, për shembull, të miokardit.

Çrregullimet e sasisë së ADN janë pasojë e çrregullimit të sintezës së nukleotideve. Çrregullimet e tilla zënë fill në hipovitaminozën e acidit folik dhe vitaminës B_{12}, të cilët janë të domosdoshëm për këtë sintezë (shih kapit. e 6-të, II. A2e dhe f). Çrregullimet manifestohen me dukurinë e megaloblasteve, qelizave të mëdha me sasinë e çrregulluar të ADN dhe me raport të çrregulluar midis bërthamës dhe citoplazmës.

Në tumorët malinj, qelizat janë shpesh heterogjene sa i përket sasisë së ADN. Përcaktimi i shkallës së aneuploidisë në tumoret e tilla, është indikator i rëndësishëm i malinjitetit të tyre (shih Fig. 3-21).

D. ÇRREGULLIMET E SINTEZËS SË ADN

Çrregullimet e sintezës së ADN janë pasojë e dëmtimit të ADN, inkibimit të enzimeve, të cilët katalizojnë sintezën e ADN (ADN-polimerazat) apo frenimit të sintezës së bazave purine dhe pirimidine. Çrregullimet, caku i të cilave është çrregullimi i sintezës së ADN, janë bazë e veprimit të shumicës së citostatikëve

Në sitezën e ADN marrin pjesë ADN-polimeraza I, II dhe III, të cilat lidhin nukleotidet në kahjen 5' - 3' sipas mostrës së ADN prezente. Sinteza e molekulës ADN, zë fill në të dyja vargjet e prindërve. Në to, ADN-polimerazat krijojnë pjesë të shkurtëra polinukleotide me gjatësi në varg të gjatë polinukleotidik.

Te njerëzit ekziston sëmundja recidive, Sindromi i Bllumit (Bloom) (SB), e cila përcillet me rritje të ngadalësuar, tumore, leukemi, tejndieshmëri imunologjike, ndieshmëri ndaj rrezatimit të diellit dhe me moszhvillim të funksioneve seksuale. Eksperimentet me kulturën e indeve kanë treguar se në këtë sëmundje rritja e molekulës ADN gjatë dyfishimit dukshëm është ngadalësuar. Kjo shpjegohet me aktivitetin e zvogëluar të ADN-polimerazës.

Veprimi i citostatikëve, medikamenteve, të cilët ndalin rritjen dhe ndarjen e qelizave tumorale, konsiston në frenimin e sintezës së ADN dhe ARN qelizore. Sot në kemoterapi, përdoren substancat alkilizuese, antimetabolitet, antibiotikët citostatikë dhe alkaloidët citostatikë. Pjesa e dukshme e substancave alkilizuese ka veprim të fortë mutagjenik. *Substancat alkilizuese* (për të cilat është bërë fjalë kur është përshkruar mutacioni), janë bashkëdyzime sintetike, të cilat përmbajnë radikalin alkil në bartësin e përshtatshëm organik. Ekziston një numër i madh i bashkëdyzimeve të tilla (leukerani, alkerani, merofani, nitromina, trenimoni, TEPA), të cilat përdoren në kemoterapinë e tumoreve. Ato alkilojnë atomet e azotit në purinët dhe i bashkojnë guanidinet e vargjeve të kundërta të ADN. Për këtë arsye, ADN bëhet jostabil dhe metabolikisht joaktiv. *Antimetabolitët citostatikë* janë substanca të sintetizuara, të cilat me pengimin e metabolizmit të purineve dhe pirimidineve veprojnë në mënyrë antitumorale. Mitomicina C dhe mithromicina bëjnë pjesë në *antibiotikët citostatikë* të cilët vihen midis vargjeve të ADN dhe në këtë mënyrë e frenojnë veprimin e ADN-polimerazës.

Tabela 2-2. *Shpjegimi i disa nocioneve citogjenetike*

aberacionet kromozomale – çrregullimi i numrit dhe formës së kromozomeve;
aneuploidia – teprica apo mungesa e një apo më shumë kromozomeve të përbërjes kromozomale;
delecioni – humbja e pjesës së kromozomit. Në përshkrim, *p* shënon krahun e shkurtë, ndërsa *q* krahun e gjatë të kromozomit
duplikacioni – dyfishimi i segmentit gjenetikisht të njëjtë të kromozomit;
euploidia – ekzistimi i numrit themelor haploid të kromozomeve dhe numrit të dyfishtë, trefishtë apo shumëfishtë (prej atij themelor);
inversioni – ndryshimi i rradhitjes së gjeneve në kromozom për shkak të ndërprerjes dhe ngjitjes së kundërt të fragmentit të shkëputur;
izokromozomi – kromozomi me krihët e njëjtë struktural dhe gjenetik në të cilët janë të rradhitur në kahje të kundërt;
kariotipi – kromozomet e personit;
mozaikët – personat me kariotipe të ndryshme qelizore (XO/XY, 2n/4n);
"nondisjunction" – shprehje angleze për dukurinë në të cilën mungon ndarja e kromozomeve në mitozë apo mejozë
poliploidia – dukuria e numrit të trefishtë, katërfishtë apo shumëfishtë e të gjithë kromozomeve të kariotipit
Sindromi i Down-it – dëmtim i shumëfishtë i shkaktuar me trisominë e kromozomit G21;
Sindromi i Edwards-it – dëmtim i shumëfishtë për shkak të trisomisë së kromozomit E18;
Sindromi i Klinefelter-it – çrregullim i zhvillimit të gjinisë mashkullore për shkak të rritjes së numrit të kromozomeve X (XXY, XXXY, etj.);
Sindromi i Pateau-it – dëmtim i shumëfishtë i shkaktuar me trisominë e kromozomit D13;
Sindromi i Turner-it – dëmtimi i shumëfishtë i personave të gjinisë femnore me kariotip XO;
Translokacioni – dëmtim kromozomal me ndërrim të fragmentit midis kromozomeve johomologë

Tabela 2-3. *Frekuenca e llojeve kryesore të çrregullimeve kromozomale*

Dukuria e përgjithshme në:	
Abortet spontane	40 – 60%
Abortet e mëvonshme dhe vdekjen perinatale	5 – 7%
të lindurit gjallë	0.5%
Çrregullimet e kromozomeve seksuale në gjininë mashkullore	1 : 400
47,XXY (Sindromi i Klinefelter-it)	1 : 1000
47, XYY	1 : 1000
Çrregullimet e kromozomeve seksuale në gjininë femnore	1 : 700
47, XXX	1 : 1000
45,X (Sindromi i Turner-it)	1 : 8000
Trisomia autosomale	1 : 500 – 800
trisomia G21 (Sindromi i Down-it)	1 : 10 – 1600 (varësisht nga mosha e nënës)
trisomia E18 (Sindromi i Edwards-it)	1 : 7500
trisomia D13 (Sindromi i Pateau-it)	1 : 15000
Ndryshimet strukturale të kromozomeve	1 : 400

II. Çrregullimet kromozomale

Çdo çrregullim i sasisë së substancës së kromozomit, e cila është stabilizuar me procesin evolutiv të llojit, shkakton çrregullime të rënda të funksionit, të cilat shkaktojnë dëmtime të shumëfishta të fenotipit që manifestohen që në kohën e jetës intrauterine. Këto shpesh shkaktojnë vdekjen e embrionit. Të sapolindurit e malformuar, rëndom vdesin që heret pas lindjes. Për këtë arsye, çrregullimet kromozomale janë lëmi e rëndësishme e mjekësisë moderne, që i lidhë të arriturat bazike gjenetike dhe mjekësore (Tab. 2-2). Rëndësinë e çrregullimeve kromozomale për mjekësinë, më së miri e vërtetojnë të dhënat statistikore të prezentuara në tabelen 2-3.

Të gjitha kromozomet e qelizës e përbëjnë *kariotipin.* Kariotipi i qelizës diploide të njeriut (2n) ka 23 çifte të kromozomeve, të cilët sipas madhësisë dhe formës, mund të radhiten në shtatë grupe, rëndom të shënuar me shkronja A - G. Më të mëdhenjët janë kromozomet e grupit A, kurse më të vegjlit ata të grupit G. Grupit G i takon kromozomi seksual Y, kurse kromozomi X i takon grupit C.

Në njeriun (si dhe te sisorët tjerë), çrregullimet e kromozomeve hasen relativisht shpesh. Mund të çrregullohet numri dhe ndërtimi i kromozomeve. Për të gjitha këto çrregullime, është përdorur emërtimi *aberacionet kromozomale.*

A. ÇRREGULLIMET E NUMRIT TË KROMOZOMEVE

Çrregullimi konsiston në rritjen e numrit të të gjithë kromozomeve, apo rritja gjegjësisht zvogëlimi i numrit të kromozomeve të veçanta (tab. 2 - 4).

Tabela 2-4. *Kromozomet në qelizat euploide dhe aneuploide*

KARIOTIPI	SHËNIMI	PËRMBAJTJA
EUPLOIDIA		
monoploidia	n	(ABCD..)
diploidia	2n	(ABCD..)(ABCD..)
triploidia	3n	(ABCD..)(ABCD..)(ABCD..)
tetraploidia	4n	(ABCD..)(ABCD..)(ABCD..)(ABCD..)
n-ploidia	Nn	(ABCD..)(ABCD..)(ABCD..)(ABCD..)..
ANEUPLOIDIA		
monosomia	2n-1	(ABCD..)(ABCD..)
trisomia	2n+1	(ABCD..)(ABCD..)(B)
tetrasomia	2n+2	(ABCD..)(ABCD..)(B)(B)
trisomia e dyfishtë	2n+1+1	(ABCD..)(ABCD..)(AC)
nulisomia	2n-2	(ABCD..)(ABCD..)(ABC)

Poliploidia

A,B,C,D.. janë shenja për kromozomet johomologe

1. Poliploidia

Poliploidia është formë e euploidisë. Në *qelizat euploide,* të gjithë kromozomet e kariotipit janë të përfaqësuar njëfish, dyfish apo shumëfish (greqisht eu = saktë, përshtatshëm). Varësisht nga numri i kromozomeve, hasim haploidi (n, 23 kromozome), diploidi (2n, 46 kromozome), triploidi (3n, 69 kromozome), tetraploidi (4n, 92 kromozome) etj. Qelizat me numër të trefishtë dhe të shumëfishtë të të gjithë kromozomeve quhen *poliploide*, kurse dukuria *poliploidi.*

Poliploidia është dukuri normale në bimë, në disa kafshë më të ulëta dhe në qelizat e mëlçisë, epitelit të frymëmarrjes dhe mbështjellëses amnionale të njeriut. Është dukuri shumë e rrallë dhe patologjike në indet tjera. Shumica e shtatzënive me embrion triploid apo tetraploid, përfundon me dështim të hershëm spontan. Numri i vogël i fetuseve, i cili mbijeton deri në lindje, janë mozaike, gjegjësisht kanë popullata të qelizave me kariotip normal dhe poliploid. Është përshkruar shembulli i djalit shumëfish të dëmtuar me numër triploid të kromozomeve (66 autosom + XXY, Fig. 2-7).



Figura 2-7. *Kariotipi i fetusit mashkullor triploid (nga indi i fituar gjatë abortit)*

Poliploidinë në organizmat diploid e shkaktojnë çrregullimet e ndarjes dhe të sjelljes së kromozomeve në mitozë dhe në mejozë. Gjatë ndarjes së qelizave somatike, rrallëherë që të dy kromatidet e sicilit kromozom mund të mbesin në bërthamën e njëjtë, dhe kështu krijohet qeliza tetraploide. Të gjitha pasardhëset e saja që krijohen me ndarjen e pandërprerë mitotike, po ashtu janë tetraploide. Kur qelizat tetraploide i përkasin vijës qelizore, nga e cila do të zhvillohet epiteli i mbarësimit, prej tyre me mejozë do të zënë fill gametet diploide. Me mbarësimin e tyre me gametin normal haploid të gjinisë së kundërt, do të zë fill zigoti dhe organizmi triploid. Sa më heret që ka ndodhur çrregullimi mitotik, më shumë qeliza do të kenë kromozomet e përfaqësuara katërfishë. Organizmi do të jetë mozaik i qelizave me 2n dhe 4n kromozome.

Për zhvillimin e gameteve normale haploide, është më se e nevojshme ndarja e suksesshme e kromozomeve homologe në ndarjen I mejoze. Kur mungon ndarja e konjugantëve me ndarjen e I mejotike, në vend të qelizave haploide, zënë fill ato diploide. Pasojë e kësaj janë edhe gametet diploide, meqë ka munguar redukimi i numrit të kromozomeve. Me mbarësimin e gametit diploid dhe haploid, zë fill triploidia, kurse me mbarësimin e dy gameteve diploide, zë fill tetraploidia (Fig. 2-8). Ndarja e kromozomeve mund të çrregullohet edhe në ndarjen e II mejoze ngjashëm, si edhe në mitozë, meqë ndarja e II mejoze në të vërtetë është ndarje mitotike e gametocitit II (Fig. 2-8).

Shumë rrallë, dy spermatozoide mund të mbarësojnë vezën normale. Kjo dukuri po ashtu është burim i triploidisë.

Merret se shumica e poliploidive në njeriun zë fill me çrregullime të kromozomeve në mitozë pas mbarësimit, pra në embrionet e reja, për ç'arsye edhe kryesisht zënë fill mozaikët (Fig. 2-9).

2. Aneuploidia

Aneuploidia është rritje apo zvogëlim i numrit të kromozomeve të veçanta të një kariotipi. Ajo shkakton dëmtime të rënda të fenotipit dhe në të shumtën e rasteve është vdekjeprurëse. Me shtimin e kariotipit për një kromozom, zë fill trisomia e këti kromozomi (2n + 1). *Tetrasomia* është rritje për dy kromozome të njëjta (2n + 2), kurse *monosomia* është mungesë e kromozomit (2n - 1), kështu që partneri homolog është i përfaqësuar njëfish në kariotip. Monosomitë e kromozomeve autosome, nuk janë gjetur as në embrionet e vdekur shumë heret në zhvillim. Embrionet vdesin me gjasë që në fazat e para të hullisë. Në anën tjetër, monosomitë dhe polisomitë e kromozomeve seksuale nuk janë aq vdekjeprurëse.

a) Polisomitë autosome

Shumica e këtyre çrregullimeve përfundon me vdekjen intrauterine. Rrallëherë, fetuset arrijnë kohën e lindjes, por edhe në këso rastesh vdesin shpejtë pas lindjes. Përjashtim janë personat me trisomi të kromozomit G21 (Fig. 2-10), e cila shkakton dëmtime të shumëfishta dhe përfshihet me emërtimin sindromi i Daunit (Down).

Në 700 deri 800 lindje, lind një i sapolindur me sindromin e Daunit, andaj ky është çrreguillimi më i shpeshtë autosom. Për këtë arsye do ta përshkruajmë më hollësisht.

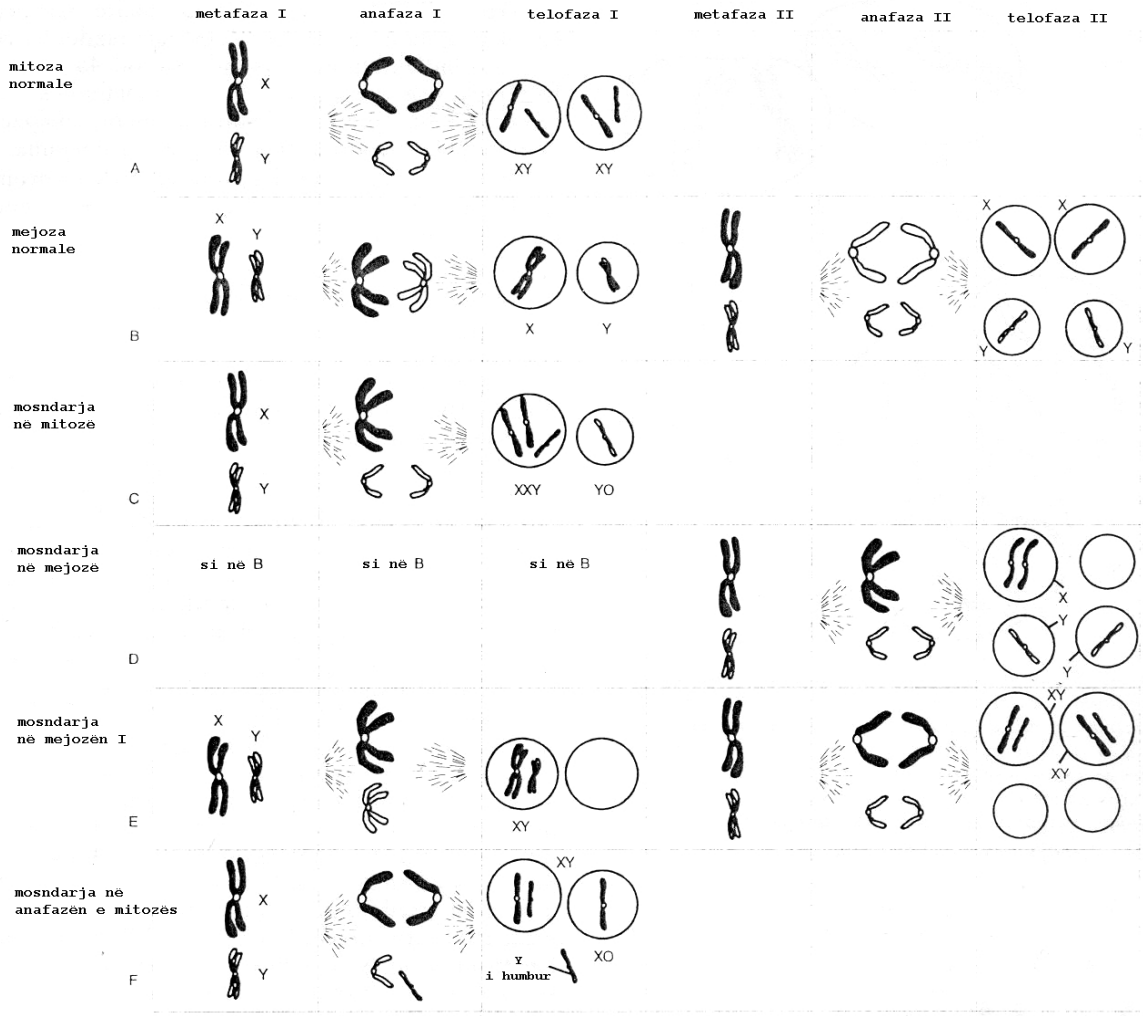


Figura 2-8. *Paraqitja përmbledhëse e shkaqeve dhe pasojave të çrregullimeve të kromozomeve në mitozë dhe në mejozë:*
(A) Me ndarjen normale mitotike të kromatideve të kromozomeve X dhe Y, ish kromatidet e tani kromozomet e njëfishta, udhëtojnë në anafazë kah polet e kundërta dhe ndërtohen në bërthamat telofazike. Secila nga qeliza e posakrijuar do të ketë, si ajo paraprake, 44 autosomë dhe kromozomet seksuale X dhe Y (44a + XY);
B) Pas konjugimit të kromozomeve X dhe Y në profazën I të ndarjes mejotike, në anafazën I konjugantët e ndarë të tërësishëm udhëtojnë kah polet e kundërta. Një bërthame të posakrijuar në telofazën I i ka takuar një X i tërësishëm (i dyfishtë), kurse tjetrës kromozomi i tërësishëm Y. Kromatidet e secilit kromozom ndahen në ndarjen II mejotike, e cila vijon si mitoza e përshkruar në A). Në këtë mënyrë, me mejozën normale në telofazën II krijohen katër bërthama haploide me kromozomet e njëfishtë X dhe Y (dy me 22a +X dhe dy të tjera me 22a + Y);
C) Me mungesën e ndarjes së kromatideve të kromozomit X në mitozë, që të dyja kromatidet arrijnë në telofazë në një bërthamë të sapokrijuar, për ç'arsye, bërthamës së dytë i ka takuar vetëm kromozomi Y. Në rastin e parë është krijuar kariotipi 44a + XXY, kurse në rastin e dytë 44a + Y;
D) Pas ndarjes I normale mejotike në ndarjen II mejotike, ka munguar ndarja e kromatideve të kromozomit X. Për këtë arsye, janë krijuar dy bërthama telofazike normale (22a + Y) dhe dy me çrregullime të kromozomeve seksuale (22a);
E) Me mungesën e ndarjes së çiftit të konjuguar XY në ndarjen I mejotike, njëra bërthamë e sapokrijuar telofazike I ka që të dy kromozomet seksuale (22a + XY), kurse tjetra nuk ka asnjë (22a). Me ndarjen mitotike të kromatideve në ndarjen II mejotike krijohen dy bërthama telofazike të gameteve të ardhshme me që të dy kromozomet seksuale (22a + XY) dhe dy pa to (22a);
F) Pas ndarjes mitotike të kromatideve të kromozomeve X dhe Y ka munguar pranimi i një kromozomi Y (ish-kromatides) për fijen e rrjetës mitotike, kështu që ai ka humbur në citoplazmë. Është krijuar një bërthamë normale telofazike me të dyja kromozomet seksuale (44a + XY) dhe një pa kromozomin Y (44a + X).

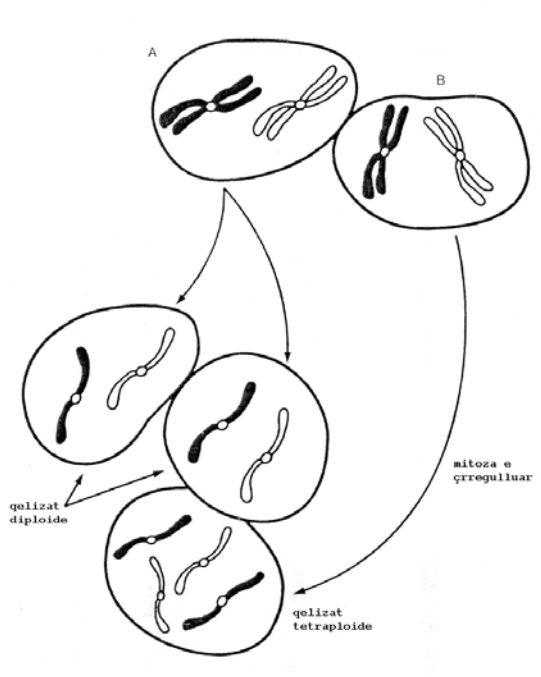


Figura 2-9. *Krijimi i mozaikut: Me mitozën normale të qelizës A janë krijuar dy qeliza diploide me kromozomet e njëfishta. Me mitozën e qelizës B, ka munguar ndarja e kromatideve të dy kromozomeve të paraqitura. Për këtë arsye, katër kromozome të njëfishta janë gjetur në një qelizë të njëjtë tetraploide. Të gjitha qelizat që krijohen prej kësaj me ndarjen e njëpasnjëshme po ashtu do të janë tetraploide. Kështu krijohet mozaiku i qelizave diploide dhe tetraploide (2n/4n).*

Varësisht nga shkalla e dëmtimit, trisomia G21 shpesh shkakton vdekjen intrauterine. Rreth 20% të të sapolindurive vdesin në vitin e parë të jetës. Kur mbijetojnë vitin e parë, atëherë rriten gjasat që të përjetojnë moshën mesatare. Mirëpo, jeta mesatare e të gjithë personave me sindromin e Daunit është rreth 18 vjet. Te pacientët më të shpeshtat janë veset e zemrës, të cilat janë shkaqet kryesore të vdekjes dhe kanë predispozicion për leukemi. Koeficienti i inteligjencës (IQ) është midis 25 dhe 49, kurse në raste të rralla arrinë vlerën 75. Në fëmijët që janë rritur në mesin e kujdesshëm, çrregullimet e inteligjencës dhe sjelljes janë më të vogla se sa në personat të cilët menjëherë pas lindjes janë vendosur në institucione përkatëse. Të gjithë personat e dëmtuar kanë vizën karakteristike përmes shuplakës dhe të një varg vetishë tjera të përbashkta. Shprehjes së veçantë të fytyrës së tyre i kontribuojnë gjuha e nxjerrë dhe vetullat e theksuara. Kjo shkakton formë orientale të syve, për ç'arsye për bartësit e trisomisë G21 është vënë në përdorim emërtimi i papërshtatshëm mongoloidët.

Si edhe në shumicën e trisomive, në trisominë G21, rol të rëndësishëm ka mosha e nënës. Gratë tridhjetedy vjeçare tri herë më shpesh lindin fëmijë me sindromin e Daunit, se sa ato nëntëmbëdhjetë vjeçaret. Në moshën 40 vjeçare, kjo mundësi shtohet për 20 herë. Duket se edhe mosha e babait mund të ndikojë në lindjen e fëmijëve të dëmtuar, por shumë më pak se mosha e nënës. Supozohet se shkaku kryesor i lidhjes midis moshës së nënës dhe lindjes së fëmijës me sindromin e Daunit, është fakti se oociti I deri në momentin e mbarësimit kalon tepër shumë kohë në gjendjen latente, gjegjësisht duhet të përkujtohemi se në ovarin e të sapolindurës të gjitha qelizat e ardhshme të pjekura ovariale janë në stadin e oocitit I (në ndarjen e parë mejoze). Disa prej tyre piqen njëra pas tjetrës pas pubertetit. Andaj, oocitet e veçanta mbeten në gjendje latente prej lindjes e deri në fund të aktivitetit seksual të gruas, ndonjëherë më shumë se 45 vjet. Në ndonjëren me gjasë ndodhin çrregullime metabolike, të cilat prishin vijimin normal të mejozës dhe shpërndarjen e njëtrajtshme të kromozomeve në gamete.

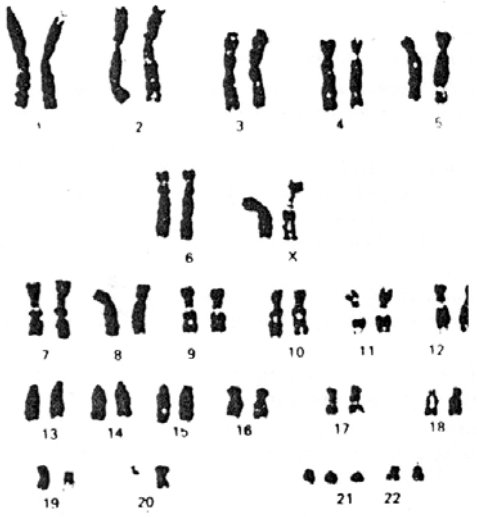


Figura 2-10. *Kariotipi i trisomisë së G21 (Sindromi i Down-it).*

Trisomitë tjera, p.sh. E18 [sindromi i Eduardsit (Edwards)] dhe D13 [sindromi i Patout (Patau)], janë më të rrallë dhe më pak vdekjeprurëse se sa trisomia G21.

b) Aneuploidia e kromozomeve seksuale (gonosomeve)

Janë më pak shkatërruese se sa aneuploiditë autosome. Për këtë arsye, hasen edhe te të rriturit, të cilët janë kryesisht me fenotip normal.

Për jetë është i nevojshëm së paku një kromozom X. Për këtë arsye, monosomia YO haset vetëm në fetuset shumë të hershëm. Janë të mundshme trisomitë dhe tetrasomitë e kromozomeve X dhe Y. Me rritjen e numrit të kromozomeve seksuale, shtohet edhe shkalla e dëmtimit të fenotipit. Janë të njohura rreth 80 aneusomi të ndryshme të kromozomeve seksuale. Do të përshkruajmë vetëm më të shpeshtat.

Rreth 20% të të gjitha dështimeve të shkaktuara me aberacione kromozomale, i shkakton kariotipi XO (44 + X) i cili shkakton *sindromin e Tarnerit* (Turner).

Pas lindjes, ky kariotip nuk është letal. Megjithëse bërthamat, për shkak të mungesës së kromozomit tjetër X, nuk përmbajnë kromatinën seksuale (trupëzën e Barre-ut), personat janë të gjinisë femnore, me shtat të shkurtër, me karakteristika të jashtme seksuale femnore më pak të zhvilluara. Për shkak të mungesës së gonadeve dhe zhvillueshmërisë së dobët të mitrës, rëndom janë sterile. Nuk kanë ngecje psikike, megjithëse IQ i tyre është i zvogëluar. Rreth 75% të grave XO kanë kromozomin X të nënës, kurse vetëm 25% kanë kromozomin e babës. Kjo do të thotë se sindromi i Tarnerit, kryesisht zë fill për shkak të gabimit në mejozën e babës.

Me polisominë e kromozomit X zë fill kariotipi XXY, i cili është karakteristik për sindromin e Klinefelterit.

Megjithëse bërthamat kanë kromatinën seksuale (trupëzin e Barreut), përndryshe shenjën e gjinisë femnore, personat e përfshirë deri në pubertet janë djemë normal. Pas kësaj, në masë më të madhe apo më të vogël, zhvillohen karakteristikat seksuale dytësore femrore. Personat e këtillë janë steril dhe kanë aftësi të zvogëluar psikike. Rreth 60% të fetuseve në sindromin e Klinefelterit, zënë fill për shkak të mbarësimit të vesë me kromozome XX dhe spermatozoidit normal me kromozomin Y, ndërsa 40% me mbarësimin e spermatozoidit XY me vezën normale. Janë të mundshme trisomitë (XXXY) dhe tetrasomitë (XXXXY) e kromozomit X në sindromin e Klinefelterit. Me rritjen e numrit të tyre, shtohen edhe çrregullimet e fenotipit dhe shkalla e dëmtimit psikik. Dallohen nga dy, apo tri trupëza të Barreut.

Pa marrë parasysh numrin e kromozomit X, prania e vetëm një kromozomi Y shkakton zhvillimin e fenotipit mashkullor. Në 700 djemë të lindur, në njërin kariotip është XYY. Këta janë meshkuj me dukje normale, rëndom diç më të gjatë se mesatarja, por me muskulaturë më të dobët dhe me harmonizim të zvogëluar të lëvizjeve. Seksualisht janë normalisht të zhvilluar, por kanë IQ të zvogëluar.

Në njerëzit janë të njohur mozaikët e qelizave XY dhe XO (XY/XO). Çrregullimi zë fill për shkak të ngecjes së një kromozomi Y gjatë udhëtimit kah polet në kohën e ndarjes së parë mitotike të zigotit ("ngecje mitotike"). Një blastomerë dhe të gjitha qelizat, të cilat kanë prejardhje prej saj me mitoza të pandërprera, do ta kenë kariotipin normal - XY. Blastomerës tjetër dhe të gjitha qelizave që janë pasardhëse të saj, do t'u mungojë Y, kështu që do të kenë kariotip XO (Fig. 2-11). Në mënyrë të ngjashme zënë fill mozaikët XY/XXYY.

Sikur poliploiditë, aneuploidinë e shkaktojnë çrregullimet e ndarjes së kromatideve në mitozë dhe në ndarjen e dytë mejoze apo mosndarjen e çifteve të konjuguara në ndarjen I mejoze (angl. nondisjunction). Dallimi konsiston në atë se gjatë zanafillës së poliploidisë, çrregullohet ndarja e të gjitha kromozomeve të kariotipit, kurse në rastin e aneuploidisë, ndarja e një apo disa kromozomeve. Shkaqet e çrregullimit nuk janë të njohura.

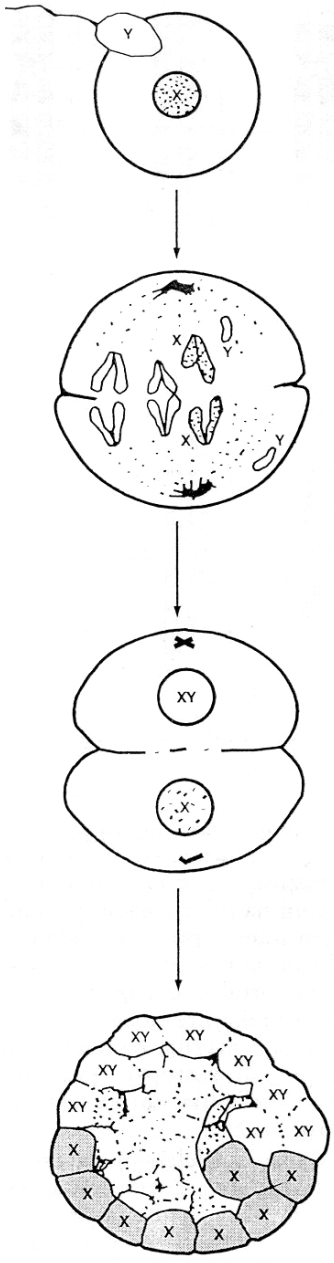


Figura 2-11. *Embrioni mozaik, që zë fill me mitozën e çrregulluar të zigotit dhe me rënien e njërit kromozom Y nga rrjeta mitotike, i cili pastaj humbet në citoplazmë. Blastomera e lartë dhe të gjitha qelizat të cilat me ndarjen e pandërprerë krijohen nga ajo (gjysma e embrionit), do të ketë kariotip normal (44a + XY), kurse blastomeres së poshtme dhe pasardhësve të saj, gjegjësisht gjysmës së dytë të embrionit do t'i mungojë kromozomi Y (44a + X).*

B. ÇRREGULLIMET E NDËRTIMIT TË KROMOZOMEVE

Çrregullimet e ndërtimit të kromozomeve zënë fill kur në mënyrë spontane apo me veprimin e rrezatimit, substancave kimike dhe viruseve, kromozomet ndërpriten. Pjesët e ndërprera mund të ngjiten në vendin e njëjtë të kromozomit të ndërprerë, në pjesën tjetër apo në kromozomin tjetër. Kromozomet karakterizohen me polaritet, gjegjësisht në ta gjenet janë të rradhitura me renditje të caktuar, kështu që është me rëndësi se cilat pjesë të copëzës së shkëputur ngjiten, meqë ekzistojnë mesveprimet e gjeneve fqinje të njohura si *veprime pozicionale.*

Çrregullimet e ndërtimit (Fig. 2-12), mund të jenë: delecionet (humbja e pjesës së kromozomit), translokacionet (ngjitja e një pjese të një kromozomi me kromozomin johomolog), inverzionet (rrotullimi i radhitjes së gjeneve në pjesën e ngjitur) dhe duplifikimet (dyfishimi i vijimit të një anëtari të çiftit homolog, dukshëm mund ta çrregullojë çiftëzimin e kromozomit (konjugimin) dhe vijimin normal të mejozës.

1. Delecioni

Sindromi "vaji i maces" (frëngj. cri-du-chat), i quajtur sipas mënyrës së të qarturit të të sapolindurit, është shkaktuar me mungesën (delecionin) e krahut të shkurtër të kromozomit B5. *Delecionet* janë shpesh letale për shkak të dëmtimeve të shumëfishta, të cilat janë pasojë e humbjes së një grupi të gjeneve të caktuara. Këtu duhet përmendur karcinomën e veshkes, të njohur me emrin tumori i Vilmsit (Wilms), i cili haset te fëmijët me humbjen e pjesës së krahut të shkurtër të kromozomit të 11-të. Zhvillimi i tumorit shpjegohet me humbjen e gjenit, i cili ndryshe pengon zhvillimin e tumorit (anti-onkogjeni, shih kapit. e 19-të). Ngjashëm shpjegohet krijimi i *retinoblastomës* me rastin e delecionit të krahut të gjatë të kromozomit të 13-të.

2. Translokacionet

Shprehja e parë patologjike e *translokacionit* është shënuar në vitin 1960, në qelizat e leukemisë kronike granulocitare. Në pacientë haset kromozomi G22 me krahun e gjatë të shkurtuar. Është quajtur kromozomi "Filadelfia" (Ph'). Kemi të bëjmë me translokim të ndërsjellë midis kromozomeve G22 dhe 9, i cili përfshinë onkogjenet (shih kapit. e 19-të). Shembulli i përshkruar, tregon qartë rëndësinë e pozitës së gjenit në kromozom, meqë kariotipi i pacientit përmban të gjitha gjenet, sikur edhe kariotipi i personave të shëndoshë.

Kromozomi Filadelfia nuk trashëgohet, por zë fill në indin gjakformues pas mbarësimit.

Translokimi midis krahut të gjatë të G21 dhe (më së shpeshti) kromozomit D14, është shkak i zhvillimit të 5% të sindromit të Daunit. Në këtë rast, me trashëgimin e këtyre kromozomeve, çrregullimi mund të përcillet në shumë gjenerata.

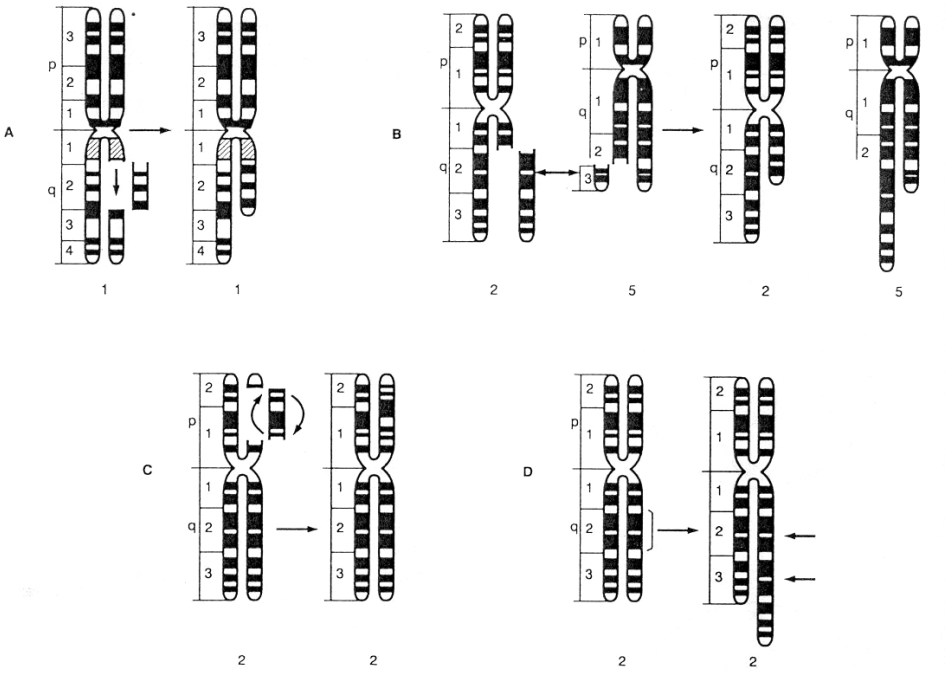


Figura 2-12. *Llojet e ndryshme të çrregullimeve të kromozomeve: A) delecioni; B) translokimi i ndërsjellë i shkaktuar me këmbimin e pjesëve të dy kromozomeve; C) inverzioni; D) duplifikimi.*

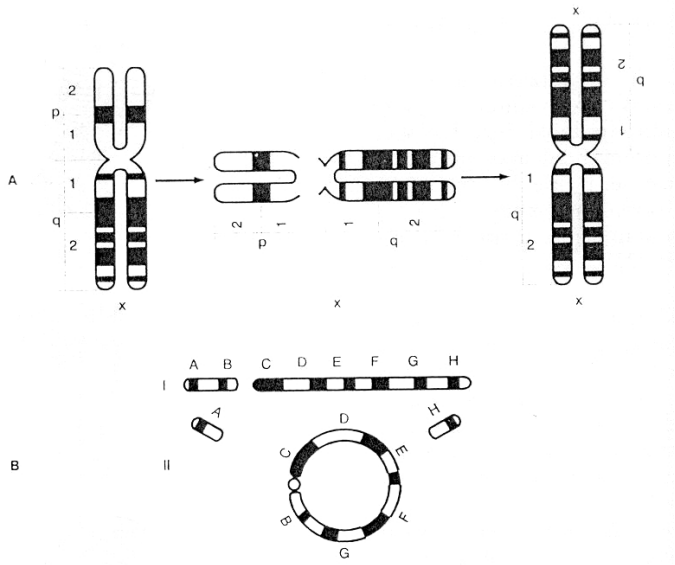


Figura 2-13. *Krijimi i: A) izokromozomit X me ndarjen transferzale në rajonin e centromerës dhe me ngjitjen e krahëve të njëjtë të të dy kromozomeve homologe dhe B) unazës kromozomale me ngjitjen e përfundimeve të lira G dhe B pas delecionit të A dhe H.*

3. Inverzionet dhe duplifikimet

Shkaktojnë dëmtime shumë të vogla (Fig. 2-10), megjithëse edhe këto ndonjëherë janë të dukshme në fenotip.

Rreth 30 sindrome kromozomale zënë fill për shkak të trisomisë apo delecionit të pjesërishëm të kromozomit të veçantë. Ndryshime të tilla janë gjetur në fëmijët me retardime psikike, apo në ata që janë psikikisht normal, me dëmtime të padukshme fenotipe, e ndonjëherë mezi të dukshme.

4. Izokromozomet dhe unazat kromozomale

Kah përfundimi i metafazës së mitozës dhe ndarjes së dytë mejoze, pas dyfishimit të centromereve, kromozomet ndahen për së gjati në dy kromatide. Në vend që të ndahen për së gjati, ndonjëherë kromozomet ndahen tërthorazi në rajonin e centromerës, pingul në boshtin kryesor. Secila pjesë përmban nga një krah të dyfishtë të kromozomit dikur të tërësishëm. Krahët shumë të shkurtër të kromozomëve telocentrikë mund të humbin (Fig. 2-13,A). Rëndom, secila nga pjesët e mbetura shtrihet, kurse centromera i vie në mes. Kështu krijohen kromozomet, në të cilët gjenet e njëjtë përsëriten në secilin rajon, në njërën dhe në anën tjetër të centromerës. Kromozomet e tilla quhen *izokromozome.* Është e kuptueshme se për shkak të mënyrës së krijimit, gjenet e njëjtë janë të orientuar në kahje të kundërta. Çrregullimi rëndom shkakton vdekjen para lindjes. Mund të mbijetojë vetëm i sapolinduri me izokromozomin X; ai tregon shenjat e sindromit të Tarnerit.

Pas shkëputjes (delecionit) së mbaresës së shkurtër, skajet e pjesës së mbetur të kromozomit mund të lidhen në unazë (Fig. 2-13B). Kur unaza përmban centromeren, mund të dyfishohet dhe të pengojë ndarjen e qelizës. Për këtë arsye, kjo dukuri shkakton çrregullime të ndryshme fenotipe.

5.Këmbimi i kromatideve motra

Në kromozomet e qelizave të trupit, mund të shkaktohet këmbimi i pjesëve (një lloj i lidhjes së kryqëzuar), të dy kromatideve të kromozomit të njëjtë ("kromatideve motra"). Haset si dukuri normale, megjithëse e rrallë në kariotipet e njeriut. Frekuenca është e shtuar shumëfish, në personat të cilët janë të ekspozuar mutagjenëve dhe onkogjenëve të ndryshëm, kurse në masë më të vogël llojeve të ndryshme të rrezatimit.

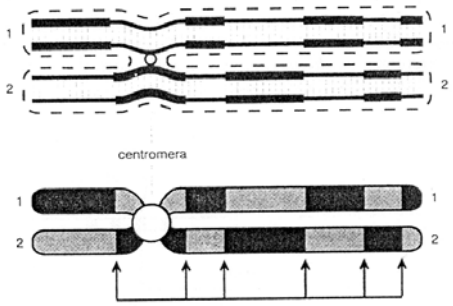


Figura 2-14. *Këmbimi i kromatideve motra. Shigjetat shënojnë vendet në të cilat janë këmbyer pjesët e ADN midis kromatideve motra.*

Analiza e frekuencës së këmbimit të kromatideve motra, shërben si indikator i ndjeshëm i eksponimit të organizmit mutagjenëve.

Ngjanë në pjesën S apo G2 të interfazës, gjegjësisht midis dy mitozave, në kohën apo menjëherë pas dyfishimit të ADN dhe kromatideve (dyfishimi i kromozomeve), ndërsa janë pasojë e rekombinimit postreplikativ (shih pjesën I. B, Fig. 2-14).

C. ÇRREGULLIMET KROMOZOMALE NË QELIZAT E NDRYSHUARA MALINJE

Sot konsiderohet se gati të gjitha llojet e qelizave të ndryshuara malinje, kanë ndonjë aberacion kromozomal. Në llojet e shumëta të tumorëve, hasen dëmtime karakteristike. Të tillë janë tumori tashmë i përshkruar i Vilmsit (Wilms), retinoblastoma dhe leukemia kronike granulocitare (Fig. 2-15). Përveç dëmtimeve të tilla karakteristike kromozomale, janë të shumta edhe ato jokarakteristike. Lidhshmërinë e karcinomës me dëmtimet kromozomale e vërteton edhe predispozicioni i personave me trisominë G21 për leukemi. Analiza e gjeneve të dëmtimeve kromozomale, ka dëshmuar se këtu më së shpeshti kemi të bëjmë me aktivimin e onkogjenëve apo inaktivimin e antionkogjenëve (shih kapit. e 19-të, I. B).

III. ÇRREGULLIMET E EKSPRESIONIT TË GJENEVE

Çrregullimet e ekspresionit të gjeneve përfshijnë ato çrregullime në punën e gjeneve ku nuk kemi të bëjmë me mutacionin e gjenit të caktuar strukturor dhe ku nuk janë të dëmtuara proceset transkriptive dhe translative (biosinteza e ARN dhe proteinave).

Të gjitha qelizat somatike, në organizëm përmbajnë sasinë e njëjtë të ADN të përbërjes së njëjtë, por varësisht nga diferencimi i tyre, për programin e biosintezës së proteinave përdoren gjenet e ndryshme dhe kështu fitojnë veti dhe funksione specifike. Pra, themel i procesit të diferencimit është zgjedhja e grupit të caktuar të gjeneve, i cili aktivizohet në qelizat e veçanta; mesatarisht, madhësia e tij është 10 - 20% prej numrit të gjithëmbarshëm të gjeneve.

Gjatë zhvillimit onkogjenik në organizëm, ndryshon programi i ekspresionit të gjeneve dhe paraqiten proteinat karakteristike për fazat e caktuara të zhvillimit.

Gjendjeve të ndryshme metabolike, qelizat i adaptohen ashtu që sintetizojnë molekula të reja enzimatike. Këtë e quajmë *indukcion enzimatik.* Më së shpeshti është i lidhur edhe me ekspresionin më intensiv të gjenit për enzimin e caktuar.

Si përgjigje në ngarkim të shtuar, organet e rritin masën e tyre me procese hipertrofike dhe hiperplastike. Themel i këtyre proceseve është rregullimi i ekspresionit të gjeneve.



Figura 2-15. *Dëmtimet e shumëfishta të kromozomeve në kariotipin e njëjtë. Kromozomi Filadelfia (G22) është shënuar me shigjetë të poshtme. Shigjeta e sipërme shënon translokimin nga G22 në C9. Shigjeta në mes paraqet izokromozomin E17. Të gjitha çrregullimet e paraqitura mund të gjenden në leukeminë kronike granulocitare.*

A. PRISHJET E RREGULLIMIT TË DREJTPËRDREJTË TË EKSPRESIONIT TË GJENEVE

Rregullimi i drejtpërdrejtë i ekspresionit të gjeneve, është i lidhur me ndërtimin dhe funksionin e kromatinës. Kromatina përbëhet nga ADN, ARN dhe proteinat. Me mesveprimin e këtyre komponenteve, ndryshohet afrueshmëria e ADN për transkripcion (Fig. 2-16)

Megjithëse ADN, në të gjitha qelizat është e njëjtë, është e mundur që me ndryshimet e saja të bëhet zgjedhja e gjeneve, të cilët do të aktivohen në llojet e veçanta të qelizave. Ndryshimet e tilla janë rekombinimi i gjeneve dhe ndryshimi kimik i ADN.

Zgjedhja e gjeneve për imunoglobulina të cilat i sintetizojnë klonet e veçanta të limfociteve B ngjanë gjatë diferencimit të këtyre qelizave me rekombinim të gjeneve të veçanta për pjesët konstante dhe variabile të vargjeve të lehta dhe të rënda të imunoglobulineve dhe mespjesëve të tyre. Kështu formohen gjenet për vargun e lehtë dhe të rëndë imunoglobulinik, të cilët i sintetizon kloni i caktuar i limfociteve B (Fig. 2-17). Procesi i rekombinimit mundëson që disa gjene për pjesët e veçanta të imunoglobulineve të programojnë qindra mija molekula të ndryshme të kundërtrupave. Nëse shkaktohet gufimi neoplastik i klonit të caktuar të limfociteve B dhe depresioni i gjenit për vargjet imunoglobulinike (si në plazmacitomë), këto qeliza prodhojnë vetëm një lloj të imunoglobulinave, apo vetëm vargun e lehtë apo të

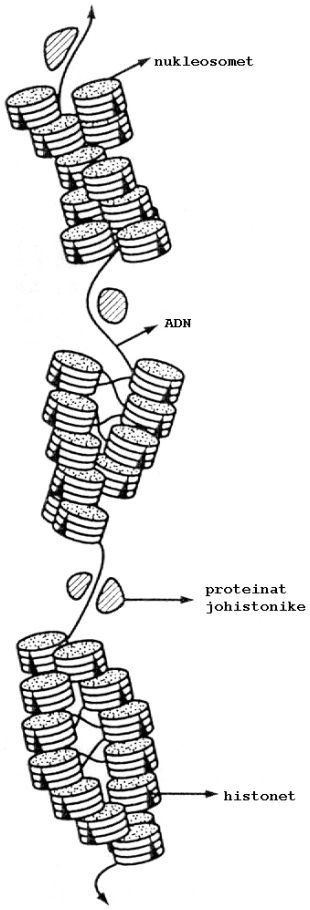


Figura 2-16. *Shema e ndërtimit të kromatinës. Kromatina përbëhet nga ADN, ARN (nuk është e prezentuar) dhe proteinave kromatinike (histonet dhe proteinat johistonike). Histonet krijojnë "bërthama" rreth të cilave është e mbështjellë ADN. Këto janë nukleosomet, në të cilat ADN është më vështirë në dispozicion për transkripcion. Lidhja e proteinave johistonike apo ndryshimi kimik i histoneve liron strukturën e nukleosomeve, kështu që ADN vihet në dispozicion ARN-polimerazave për transkripcion.*

rëndë. Përqëndrimi i produkteve të tilla rritet shumëfish mbi përqëndrimin e imunoglobulineve të tjera të shumëta, të cilët pandërprerë sintetizohen në organizëm. Çrregullimin e tillë e quajmë *gamapati monoklonale.* Gamapatia monoklonale mund të jetë edhe beninje. Zë fill si pasojë e ngacmimit të tepruar imunologjik të klonit të caktuar të limfociteve B, me depresionin e gjeneve për imunoglobulinet specifike të atij kloni. Gamapatitë monoklonike janë sëmundje tipike të depresionit të gjeneve (shih kapit. e 24-të, IV).

Ndryshimet kimike të ADN, mund të ndikojnë në aktivitetin e gjeneve. Metilimi i ADN është i lidhur me inaktivimin e gjeneve. Duket se ky mekanizëm është i rëndësishëm në inaktivimin e njërit nga kromozomet X te gratë, si dhe për inaktivimin e viruseve, të cilët janë latentë në qeliza, p.sh. virusi *Herpes simplex*. Kur në eksperimente pengohet metilimi i ADN në qelizat në kulturë, kromozomi inaktiv X bëhet aktiv. Në qelizat në të cilat shumëzohet virusi *Herpes simples*, ADN i virusit nuk është i metiluar. Në qelizat e transformuara malinje, është i zvogëluar metilimi i ADN dhe atë posaçërisht të atyre gjeneve, të cilët në ato qeliza janë aktivë, p.sh. gjeni për α-fetoproteinë në karcinomën hepatocelulare (shih më tej).

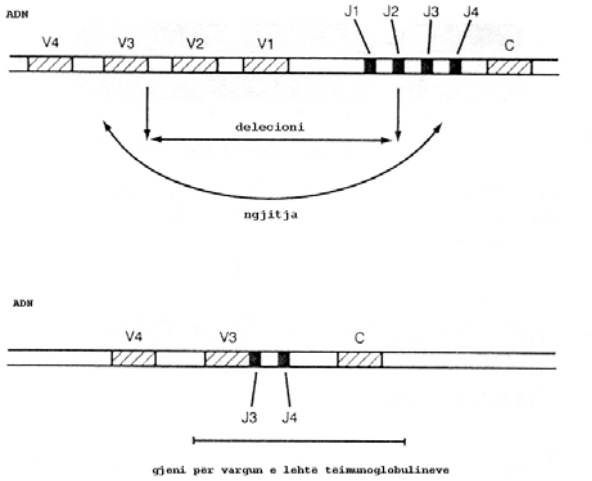


Figura 2-17. *Krijimi i gjenit për vargun e lehtë imunologjik. Gjatë diferencimit të limfociteve B, me rekombinimin e gjeneve të shumtë për pjesët variabile (V1, V2, V3, V4...), gjeneve lidhëse (J) dhe gjeneve për pjesën konstante të vargut (C) krijohet gjeni për vargun e lehtë. Rekombinimi përbëhet prej hudhjes së pjesës së ADN (delecioni) dhe bashkimi i gjeneve të caktuara (V, J, C).*

Histonet janë proteina bazike. Ekzistojnë pesë lloje, kurse janë të ngjashme në qelizat e ndryshme. Në mënyrë jospecifike frenojnë ekspresionin e gjeneve. Represioni i këtillë zvogëlohet me ndryshimet kimike të histoneve, siç janë fosforilimi dhe acetilimi, si dhe mesveprimin e histoneve me proteinat johistonike.

Proteinat johistonike janë shumë të lloj-llojshme. Janë specifike për indet e veçanta, kurse ndryshojnë varësisht nga fazat e ndryshme të ciklit qelizor dhe në transformimin malinj. Pos rolit të tyre ndërtimor, këto proteina janë po ashtu edhe enzime, të cilat bëjnë pjesë në dyfishimin e ARN dhe në transkripcion. Në qelizat e veçanta, nga proteinat johistonike varet specificiteti i ekspresionit të gjeneve.

Në rregullimin e ekspresionit të gjeneve, me ndërmjetësimin e receptorëve të ndryshëm dhe bashkëdyzimeve ndërmjetësuese, ndikojnë shumë faktorë jashtëqelizorë. Sistemet më së miri të njohura të

rregullimit të gjeneve, janë sistemet në të cilat veprojnë hormonet steroide dhe tireoide (Fig. 2-18A). Në qelizat e indeve të cakut, hormonet steroide lidhen për receptorin specifik citoplazmatik, duke krijuar lidhje steroidi-receptori. Kjo strukturë lidhet për vendin akceptor të ADN të gjeneve të cakut dhe kështu nxitë manifestimin e tyre në kromatinë. Pason sinteza e mARN specifike për proteinat të cilat i indukon ky steroid. Me kalimin e tyre në citroplazmë, mARN fillojnë sintezën e proteinave përkatëse. Veprimi përfundimtar manifestohet me rritjen dhe diferencimin e indeve dhe me ndryshimin e gjendjes funksionale të qelizave.

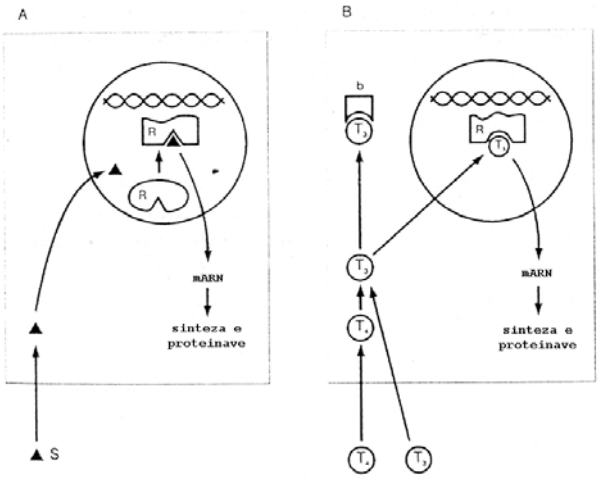


Figura 2-18. *Rregullimi i ekspresionit të gjenit me veprimin e hormoneve steroide (A) dhe tireoide (B). Kur hormonet steroide (S) hyjnë në qelizë, në citoplazmë krijojnë kompleksin me receptorin specifik (R), me ç'rast receptori aktivohet. Kompleksi aktiv steroid-receptor lidhet me vendin akceptor në ADN. Lidhja e kompleksit steroid-receptor në ADN të gjeneve të cakut nxiton ekspresionin e tyre, gjegjësisht sintezën e mARN dhe proteinave. Hormoni i aktivuar tireoid trijodtironina (T3) hyn në qelizë apo në qelizë krijohet nga tiroksina (T4), dhe lidhet për receptor (R) në bërthamë. Ky receptor është pjesë e kromatinës. Lidhja e trijodtironinës për receptor zgjon ekspresionin e gjenit - sintezën e mARN dhe proteinave. Pos receptorëve, në qeliza gjendet edhe proteina citoplazmatike (b), e cila lidhë T3 dhe shërben si depo qelizore për hormon.*

Forma aktive brendaqelizore e hormoneve tiroide është trijodtironina, e cila lidhet për receptorët në kromatinë (Fig. 2-18,B) dhe indukon sintezën e mARN për shumë proteina.

Meqë esenca e veprimit të hormoneve steroide është rregullimi i ekspresionit të gjeneve, është e kuptueshme që edhe ndryshimet patologjike në sistemin e veprimit të tyre do të jenë çrregullimet e ekspresionit të gjeneve. Për shembull, estradioli vepron në endometrium në mënyrë që të shkaktojë proliferimin e qelizave dhe në të njëjtën kohë i bënë të ndieshme në veprimin e progesteronit, meqë indukon sintezën e receptorëve për progesteron. Pakësimi i tajimit të estrogjenit shkakton atrofinë e endometriumit, i cili është i pandieshëm në veprimin e progesteronit. Në hiperesterinizëm, përkundrazi, endometriumi është hiperplastik.

Çrregullimet e tajimit të hormoneve seksuale, apo të përmbajtjes së receptorëve të tyre, mund të shkaktojnë çrregullime të rënda të diferencimit. Për shembull, pseudohermafroditizmi dhe pseudopubertas praecox në sindromin adrenogjenital janë pasojë e tajimit të shtuar të androgjenëve nga gjëndra mbiveshkore (shih kapit. e 9-të, VII. A. 1c). Përkundër kësaj, feminizimi testikular manifestohet atëherë kur mungojnë receptorët androgjen (shih kapit. e 9-të, II. C).

Hormonet e tiroidesë janë më se të nevojshëm për rritje dhe zhvillim, meqë rregullojnë ekspresionin e shumë gjeneve. Nëse në kohën e rritjes zënë fill çrregullimet e tajimit të hormoneve tireoide, do të shkaktohen dëmtime të këtyre proceseve vitale. Hipotireoza në fëmijëri është e lidhur për rritjen e ngadalësuar dhe me frenimin e zhvillimit të skeletit dhe shenjave seksuale, kurse nëse zë fill para vitit të dytë të jetës, edhe me retardim psikik. Hipertireoza në fëmijëri është e lidhur me rritje të nxituar (shih kapit. e 9-të, VI).

B. RËNDËSIA E ÇRREGULLIMIT TË EKSPRESIONIT TË GJENEVE NË PROCESET PATOLOGJIKE

Çrregullimet e ekspresionit të gjeneve bëjnë pjesë në patogjenezën e çrregullimeve të diferencimit, duke përfshirë edhe onkogjenezën, dukurinë e sintezës së proteinave karakteristike për moshën embrionale dhe fetale në organizmin e rritur, sintezën e proteinave në indet, në të cilat proteinat e caktuara përndryshe nuk sintetizohen, si çrregullimet të cilat shoqërojnë indukcionin enzimatik dhe adaptimin e organeve në ngarkim.

Shembuj të çrregullimeve të diferencimit, të lidhura me gabimet e ekspresionit të gjeneve, kemi përshkruar me çrregullimet e tajimit dhe të funksionit të hormoneve steroide dhe tiroide.

Çrregullimet e ekspresionit të gjeneve janë mekanizma kyç të transformimit malinj të qelizave me onkogjenet qelizore. Këto gjene, gjenden në qelizat normale (proonkogjenet) dhe janë aktivë gjatë procesit të rritjes dhe diferencimit. Në shumë tumore, është i rritur aktiviteti transkriptiv i tyre dhe merret se kjo është pasojë e ndonjë ngjarje, e cila shton aktivitetin e onkogjenit (shih kapit. e 19-të, I. C).

Dukurinë e proteinave, të cilat u përkasin fazave të ndryshme të zhvillimit në moshën e rritur e hasim në tumoret e ndryshme malinje. Kjo dukuri shpjegohet me prishjen e rregullimit të ekspresionit të gjeneve në qelizat e ndryshuara malinje. Në to, programi i biosintezës së proteinave bëhet i ngjashëm me programin në qelizat e

padiferencuara embrionale dhe fetale. Kështu, në shumë tumore malinje lajmërohen enzimet në formën në të cilën janë në kohën embrionale dhe fetale (izoenzimet fetale). Antigjenet onko-fetale janë proteina të moshës embrionale dhe fetale, të cilat paraqiten në plazmë dhe si prodhim i disa tumoreve. Prej antigjeneve onko-fetale, tash për tash, rëndësi më të madhe kanë α-fetoproteinat dhe antigjeni karcino-embrional (CEA). α-fetoproteina është përbërës normal i serumit të fetusit, kurse në moshën e rritur paraqitet në rast të teratokarcinomës dhe karcinomave hepatocelulare. Antigjeni karcino-embrional është proteinë normale membranore e qelizave të sistemit digjestiv embrional dhe fetal. Në moshën e rritur, paraqitet në rastet e tumoreve malinje, posaçërisht atyre të zorrës së trashë, lukthit, pankreasit dhe gjirit. Antigjenet onkofetale, mund të paraqiten edhe në disa sëmundje, të cilat nuk janë malinje, p.sh. në citozën e mëlçisë, kështu që nuk janë shenja specifike të malinjitetit, por janë shumë të dobishme për përcjelljen e zhvillimit të tumorit.

Në tumore është e mundshme sinteza e proteinave, të cilat normalisht në inde të tilla nuk sintetizohen. Çrregullimi i tillë manifestohet si sintezë e hormoneve polipeptide në tumore, të cilët nuk kanë prejardhje nga indet endokrine. Kështu, psh. karcionoma e bronkieve (posaçërisht e padiferencuar) mund të tajon ACTH, hormonin antidiuretik dhe hormonin paratiroid, kurse karcinoma e gjirit mund të tajon parathormonin dhe hormonin e rritjes. Tajimin e tillë të hormoneve nga indet joendokrine e quajmë ektopik.

Posaçërisht mirë është i njohur indukcioni enzimatik i monooksigjenazave polisubstrate mikrosome, sistemit enzimatik, i cili merr pjesë në metabolizmin e shumë substancave endogjene dhe ekzogjene (hormoneve, vitamineve, kemikalieve dhe mekanizmave të ndryshme). Ky sistem enzimatik më së shumëti është i përfaqësuar në rrjetin endoplazmatik të mëlçisë. Shumë ksenobiotik (substanca ekzogjene të huaja për sistemet biologjike), shkaktojnë sintezën jo vetëm të enzimeve të këtij sistemi, por edhe të enzimeve të tjera të rrjetit endo-plazmatik, siç janë glukuronil-transferaza dhe gama-glutamil-transferaza. Rezultat janë mesveprimet midis shumë substancave, për shkak të ndryshimit të shpejtë-sisë së metabolizmit të tyre (shih kapit. e 21-të, I. D).

Shumë medikamente antikonvulzive, të cilat përdoren në mjekimin e epilepsisë, janë induktorë të monooksigjenazave polisubstrate. Ky sistem enzimatik inaktivon vitaminën D_3, kështu që pacientët të cilët marrin p.sh. femiton, mund të zhvillojnë hipovitaminozën D_3 për shkak të inaktivimit të shpejtuar të kësaj vitamine. Etanoli po ashtu është induktor i monooksigjenazave polisubstrate në mëlçi, kështu që alkoolikët, në kohën kur nuk pijnë, janë rezistent në shumë medikamente, meqë i inaktivojnë më shpejtë (psh. fenobarbitonin). Mirëpo, nëse njëkohësisht merret medikamenti dhe alkooli, për shkak të kompeticionit të medikamentit dhe alkoolit për enzim, shtohet ndieshmëria në medikament. Kjo vlenë për fenobarbitonin dhe shumë medikamente të tjera, të cilat i inaktivojnë monooksigjenazat polisubstrate. Për shkak të indukcionit enzimatik në alkoolikët është i shtuar aktiviteti i γ-glutamil-transferazës. Ky enzim është indikator i ndieshmërisë për dëmtimin e qelizave të mëlçisë me alkool, kur të shqyrtohet aktiviteti i shtuar i γ-glutamil-transferazës në plazmë, duhet të merret parasysh që të dyja veprimet - indukcioni enzimatik dhe dëmtimi i qelizave të mëlçisë.

Glukuronil transferaza nga bilirubina e lirë në qelizat e mëlçisë krijon bilirubinë-diglukuronidinën. Në verdhë-zat, të cilat janë pasojë e aktivitetit të zvogëluar të këtij enzimi, me dhënien e fenobarbitonit, duke indukuar enzimin, mund të zvogëlohet përqëndrimi i bilirubinës së lirë në plazmë. Kjo përdoret si test diagnostik (shih kapit. e 30-të, I. D2).

Si përgjigje në ngarkim të shtuar, rritet masa e organit me rritjen e masës së qelizave (hipertrofia) dhe me rritjen e numrit të tyre (hiperplazioni). Zvogëlimi i aktivitetit të organit shkakton zvogëlimin e masës - atrofinë. Në qendër të këtyre proceseve, qëndron rregullimi i ekspresionit të gjeneve, kështu që gjatë hipertrofisë rritet, kurse në atrofi sinteza e proteinave zvogëlohet. Në hiperplazion qelizat shumëzohen, kurse mitozës i paraprinë sinteza e ADN.

Me analizën e hipertrofisë së zemrës, është treguar se gjatë ngarkimit të zemrës, masa e miokardit rritet aq shumë sa që raporti midis ngarkimit dhe masës kthehet në kufijtë e normalës. Kjo mund të analizohet shumë mirë me ndryshimin e tendosjes së murit të miokardit, e cila gjatë ngarkimit të miokardit normal shtohet, kurse në miokardin e hipertrofuar kthehet në vlerën normale. Kur në eksperiment zvogëlohet ngarkimi i miokardit, shkaktohet zbërthimi i masës së miokardit, sërish në at masë që raporti midis ngarkimit dhe masës në të cilën, nëse procesi është ende reverzibil, zë fill regresioni i miokardit të hipertrofuar pas riparimit të gabimit valvular që ka mbingarkuar zemrën (psh. stenoza e aortës).

Analiza e biosintezës së proteinave në hipertrofinë e miokardit, ka bërë që të vihet deri te njohuria themelore se madhësia e funksionit në njësi të masës së ndonjë organi është rregullator themelor i ekspresionit të gjeneve. Madhësia e funksionit në njësi të masës, quhet intensitet i strukturës funksionale (ISF). Kur të rritet ISF, shtohet edhe ekspresioni i gjeneve dhe me këtë edhe masa e organit rritet. Kështu, intensiteti i strukturës funksionale kthehet në kufijtë normalë. Në anën tjetër, kur të zvogëlohet intensiteti i strukturës funksionale, zvogëlohet ekspresioni i gjeneve, shpejtësia e sintezës së proteinave është më e vogël se zbërthimi, kurse zvogëlohet edhe masa e organit. Për këtë arsye, intensiteti i strukturës funksionale kthehet në kufijt normal. Në rastin e miokardit, kjo mund të analizohet mirë me ligjin e Laplasit (Laplace)(shih kapit. e 25-të, VII). Rregullat e njëjta vlejnë edhe për dinamikën e regjenerimit dhe të proceseve tëtjera shëruese.

IV. Çrregullimet e transkripcionit dhe translacionit

Çrregullimet e translacionit dhe të transkripcionit, përfshijnë çrregullimet e procesit të biosintezës së ARN dhe proteinave. Meqë transkripcioni dhe translacioni janë rezultat i aktivitetit (ekspresionit) të gjeneve, shumë çrregullime të ekspresionit të gjeneve përfshijnë edhe çrregullimet e biosintezës së ARN dhe proteinave. Derisa në pjesën paraprake, këto çrregullime i kemi përshkruar nga aspekti i rregullimit të ekspresionit të gjeneve, në këtë pjesë do t`i përshkruajmë në nivelin e çrregullimeve të biosintezës së ARN dhe të proteinave. Përveç kësaj, do të përshkruajmë edhe disa procese patologjike, të cilat posaçërisht e çrregullojnë biosintezën e ARN dhe proteinave.

A. ÇRREGULLIMET E TRANSKRIPCIONIT

Transkripcioni i gjeneve përfshinë biosintezën e ARN dhe ate të të gjitha llojeve të tij: ARN bartës të porosisë (mARN), ARN ribozomal (rARN) dhe ARN transportues (tARN). Biosintezën e këtyre molekulave në bërthamë e katalizojnë enzimet ARN-polimerazat. Produktet e para të transkripcionit janë dukshëm më të mëdhenj prej molekulave definitive, të cilat paraqiten në citoplazmë, posaçërisht për mARN dhe rARN. Më vonë, disa pjesë (introne) shkëputen.

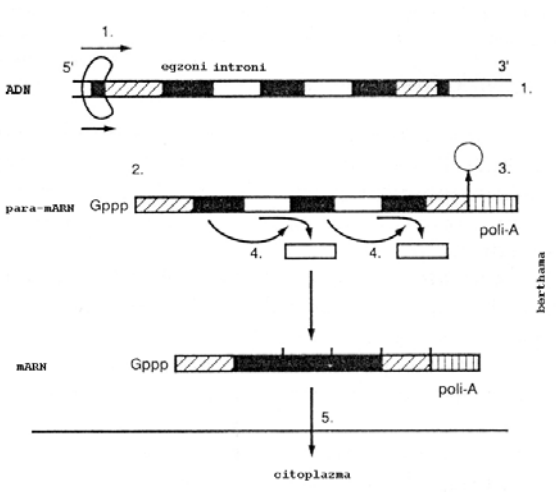


Figura 2-19. *Sinteza e mARN. ARN-polimeraza II (1) kalon nëpër shiritin ADN dhe kryen transkripcionin e gjenit, gjegjësisht sintezën e para-mARN që përmbanë përshkrimet e eksonit dhe intronit. Me përpunimin e para-mARN krijohet mARN. Në anën 5' mARN fiton "kësulën" (7-metilguanozina e cila, me tri fosfate është e lidhur për nukleotiden e ardhshme), kurse në anën 3 poli-A polimeraza (3) shton 200 deri 300 adenozinë-fosfate (rradhitja poli-A). Nga para-mARN shkëputen me prerje intronet transkriptive (4), kurse eksonet lidhen dhe kështu zë fill mARN që udhëton në citoplazmë (5).*

Biosintezën e mARN e bënë ARN-polimeraza II (Fig. 2-19). Fillimi është produkt i transkripcionit të para-mARN që është edhe deri në dhjetë herë më i madh se mARN. Kjo molekulë e madhe përmbanë përshkrimin e eksoneve dhe introneve. (Eksonet janë pjesë e gjeneve, të cilat programojnë drejtpërdrejtë radhitjen e aminoacideve, kurse intronet nuk marrin pjesë në këtë drejtpërdrejtë). Gjatë përpunimit të para-mARN, përshkrimet e intronit shkëputen, kurse të eksonit lidhen, kështu që edhe me disa pjesë, krijohet mARN. Në citoplazmë, mARN i pjekur paraqitet së bashku me proteinat. Kjo strukturë quhet *informozom*. Biosinteza dhe përpunimi i mARN zgjatë rreth gjysmë ore.

Për përpunimin e drejtë është më se i nevojshëm ndërtimi i rregullt i para-mARN. Mutacioni në intron, mund ta bëjë të pamundshëm përpunimin e drejtë të para-mARN, kështu që para-mARN nuk përpunohet apo përpunohet abnormalisht dhe krijohet mARN abnormal jostabil. Në këtë mënyrë, krijohen disa forma të talasemisë, sëmundjes me sintezë jo të njëtrajtshme të vargjeve α- dhe β-globinike (shih kapit. e 24-të, I. A. 2c).

Stabiliteti i mARN është shumë i llojllojshëm. Në hepatocite, një e treta e mARN ka gjysmëkohën e jetës rreth 80 orë, kurse dy të tretat rreth 3-4 orë. Në mARN stabile bënë pjesë mARN e albuminës. Kur inkibohet transkripcioni, për shkak të stabilitetit të ndryshëm të mARN, sinteza e disa proteinave ndërpritet shumë shpejtë (shumë enzime), kurse disa edhe për një kohë të gjatë sintetizohen (p.sh. albumina).

Sintezën e rARN që hyn në përmbajtje të ribozomeve e bënë ARN-polimeraza I në bërthamëz (Fig. 2-20). Sinteza fillon me krijimin e paraardhësit të madh, para-rARN, i cili në disa faza zbërthehet deri në produktet përfundimtare 28S dhe 18S rARN. Këto produkte hyjnë në nënnjësitë e mëdha gjegjësisht të vogla ribozomale. Nënnjësitë ribozomale krijohen në atë mënyrë që molekulat rARN në bërthamë lidhen me proteinat e ribozomeve, të cilat kanë ardhur nga citoplazma, ku sintetizohen. Nënnjësitë e formuara ribozomale udhëtojnë në citoplazmë, kurse kur të bashkohen me mARN, krijojnë poliribozomet. Sinteza e nënnjësive ribozomale me mARN, krijojnë poliribozomet. Sinteza e nënnjësive ribozomale zgjatë 1-2 orë. Ribozomet janë më stabile se sa mARN dhe kanë gjysmëjetë prej rreth tri ditësh.

Molekulat e transfer-ARN i sintetizon ARN-polimeraza III. Edhe këto molekula përpunohen deri në format përfundimtare. Me këtë rast, bazat purine dhe pirimidine ndryshohen dhe krijohen nukleotidet "minore", karakteristikë për tARN, p.sh. inozina, pseudouridina dhe nukleozidet tjera të metiluara në mënyra të ndryshme dhe të ndryshuar.

Aminoacidet e veçanta i bartin më shumë molekula tARN. Ato dallojnë për kah përmbajtja nukleotide dhe vetitë fiziko-kimike. Molekulat e tilla tARN quhen tARN *izoakceptore.* Në indet e ndryshuara malinje, molekulat tARN izoakceptore janë të ndryshme nga ato në indet normale. Disa nga ato tumorale janë të njëjta me ato nga indet embrionale. Proceset metabolike të tARN në indet malinje janë më të shpejta e kjo bënë që të paraqiten produkte të zbërthimit të këtyre molekulave në urinë. Këto janë nukleotidet e modifikuara nga tARN, si pseudouridina, metilguanozina, metil-inozina e të tjerë.

Ngecja e sintezës së gjithmbarshme të të gjitha molekulave të ARN manifestohet si pjesë e reakcioneve të gjithëmbarshme metabolike, kur qelizat janë në kushte të pavolitshme metabolike. Sinteza e këtyre makromole-

kulave intensifikohet, atëherë kur të përmirësohen kushtet, e po ashtu edhe gjatë procesit të hipertrofisë, hiperplazionit dhe proceseve regjenerative.

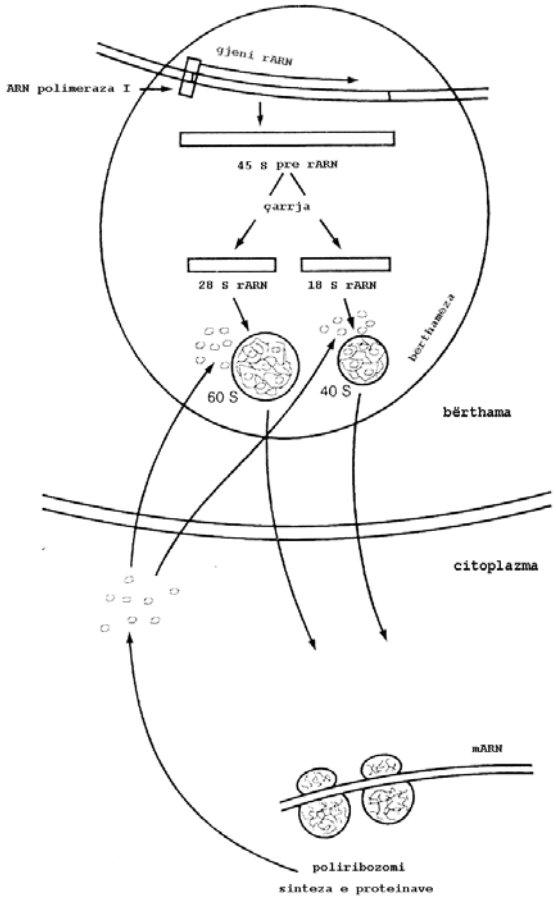


Figura 2-20. *Sinteza e rARN dhe krijimi i nënnjësive ribozomale. ARN-polimeraza I kalon përmes pjesës së ADN, e cila gjendet në bërthamë dhe përmbanë gjenin rARN; kështu sintetizohet 45S-para-rARN. Prej kësaj molekule të madhe, me shkëputje graduale krijohen 28S dhe 18S rARN. Këto molekula lidhen me proteinat ribozomale të cilat vijnë nga citoplazma në bërthamë dhe kështu krijohet nënnjësia e madhe (60S) dhe e vogël (40S) ribozomale, të cilat udhëtojnë në citoplazmë.*

Çrregullimet specifike të sintezës së llojeve të veçanta të molekulave ARN zënë fill si pasojë e veprimit të inkibitorëve të ndryshëm, më së shpeshti atyre që përdoren në hulumtime. Njëri nga inkibitorët e tillë është α-amantina, helm nga këpurdha, pupëza e gjelbërt (Amantia phalloides), i cili në mënyrë specifike frenon ARN-polimerazën II dhe në këtë mënyrë sintezën e mARN. Përveç kësaj, pupëza e gjelbërt përmbanë edhe një varg bashkëdyzimesh të ngjashme të amatoksinës dhe të helmeve të tjera, kështu që është shumë e helmueshme.

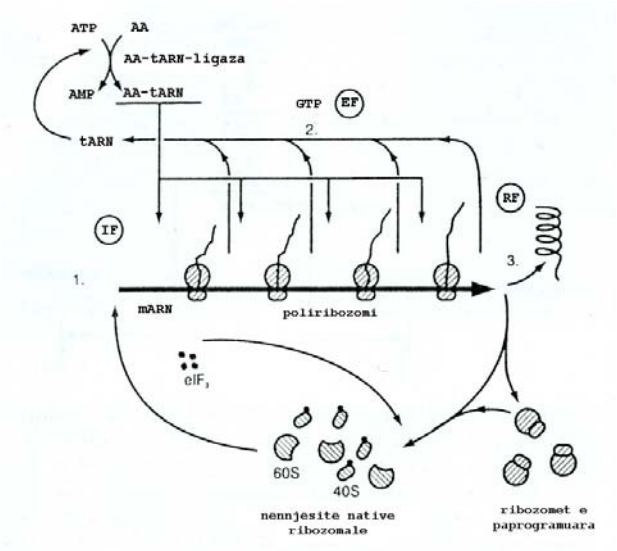


Figura 2-21. *Shema e biosintezës së proteinave dhe ciklusit ribozomal. Aminoacidet (AA), të cilat marrin pjesë në biosintezën e proteinave, para kësaj lidhen për molekulat përkatëse të tARN, kështu që krijohen aminoacil-tARN. Në bashkëdyzim të tillë të aminoacideve, përmes shënimit komplementar (antikodonit) prej molekulës tARN mund të njihet shënimi treshkronjësh (kodoni) në mARN. Biosinteza e proteinave fillon me inicimin (1), në të cilin nënnjësitë native ribozomale pran pjesëmarrjes së faktorëve inicues (IF), krijojnë ribozomin në shënimin fillestar të molekulës mARN. Njëkohësisht prej nënnjësisë së vogël ndahet faktori i disocimit (eIF_3) i cili deri atëherë ka penguar bashkimin e nënnjësive. Pas inicimit vijon faza e elongimit (2) në të cilën ribozomi udhëton nëpër mARN dhe kryen translacionin, gjegjësisht sintezën e vargut polipeptid në të cilin radhitja e aminoacideve i përgjigjet radhitjes së nukleotideve në mARN. Në këtë fazë marrin pjesë faktorët e elongimit (EF). Kur ribozomi vjen deri te shënimi terminal, atëherë përfundon biosinteza e proteinave. Në fazën përfundimtare (terminale) (3) lirohet vargu i gatshëm polipeptidik, kurse ribozomi zbret nga mARN. Për këtë janë të nevojshëm faktorët terminatorë (RF; R nga angl. release - lirim). Kur për nënnjësinë e vogël lidhet faktori disociativ, ribozomi zbërthehet në nënnjësi, të cilat janë mes-stad në ciklusin e biosintezës së proteinave. Në të kundërtën, nënnjësitë e bashkuara krijojnë ribozomin joaktiv të paprogramuar, i cili nuk është i lidhur për mARN. Burim i drejtpërdrejtë i energjisë për translacion është GTP.*

Para aplikimit të mënyrave të reja të mjekimit, vdekshmëria prej saj ka qenë 50 - 95%.

Mekanizmi i veprimit të α-amantinës është frenimi i sintezës së mARN në indet me të cilat së pari vie në kontakt. Posaçërisht janë të ndjeshëm indet me aktivitet të lartë transkriptiv, siç janë mukoza e sistemit digjestiv, mëlçia dhe veshkët. Te të helmuarit gjejmë shenja të

dëmtimit të këtyre indeve: barkqitja intensive dhe insuficienca akute e mëlçisë dhe e veshkëve. Shenjat e helmimit zënë fill me latencë prej 6 deri 24 orë, aq është e nevojshme për absorbimin e helmit dhe frenimin e transkripcionit.

Sintezën e ARN e frenojnë shumë citostatikë. Disa nga ata e çrregullojnë strukturën e ADN dhe kështu pengojnë transkripcionin, kurse disa pengojnë sintezën e bazave purine dhe pirimidine, kështu që pos sintezës së ADN, e frenojnë edhe sintezën ARN. Veprimet e citostatikëve në sintezën e ARN shpesh nuk vërehen. Veprimet e tilla ndihmojnë efektin e citostatikëve në sintezën, ndërtimin dhe funksionin e ADN, por janë edhe një nga burimet e veprimeve të dëmshme përcjellëse të këtyre medikamenteve.

B. ÇRREGULLIMET E TRANSLACIONIT

Translacioni përfshinë biosintezën e proteinave. Për të, janë të nevojshëm shumë pjesëmarrës, andaj edhe shumë procese patologjike mund t`i shkaktojnë çrregullimet e saj. Në biosintezën e proteinave marrin pjesë mARN, ribozomet, tARN, aminoacidet, burimet energjetike (ATP, GTP) dhe shumë faktorë proteinik dhe enzimet. Që aminoacidet të njohin shënimin nukleotid në mARN, më parë duhet të lidhen për tARN dhe të krijojnë molekulet aminoacil-tARN. Me krijimin e tyre fillon biosinteza e proteinave në kuptimin e ngushtë të fjalës. Translacioni vijon në tri faza: inicimi, elongimi dhe terminimi. Gjatë translacionit vijon cikli ribozomal, në të cilin ribozomet ndryshojnë gjendjen e tyre funksionale (Fig. 2-21). Në fazën e inicimit marrin pjesë nënnjësitë e vogla (40S) dhe të mëdha (60S) native ribozomale, të cilat janë të disocuara në citoplazmë, pastaj mARN, faktorë proteinik të inicimit, tARN i inicimit që bartë metioninen (Met-tARN) dhe burimet energjetike ATP dhe GTP. Gjatë inicimit, nënnjësia e vogël dhe e madhe ribozomale, mARN dhe Met-tARN lidhen ashtu që në pjesën fillestare të molekulës mARN ndërtohet ribozomi i cili bartë Met-tARN. Ky gjendet saktësisht në porosinë e gjenit e cila kupton fillimin e biosintezës së polipeptidit (kodoni AUG) (Fig. 2-22). Nga ky kodon fillon faza e elongimit. Ribozomi lëvizë përgjatë mARN, me ç'rast vargu polipeptidik zgjatet (elongohet) me shtimin e aminoacideve sipas radhitjes së kodonit në mARN. Në këtë fazë, pos molekulës aminoacil-tARN, marrin pjesë dy faktorë proteinik të elongimit dhe GTP. Kur ribozomi vie deri te njëri nga kodonet terminale (UAA, UAG dhe UGA), të cilët kuptojnë fundin e sintezës së polipeptidit, ndërpritet sinteza e vargut polipeptidik, ribozomi zbret nga molekula mARN, kurse polipeptidi i posakrijuar ndahet. Në këtë fazë, marrin pjesë faktorët e terminimit. Ribozomi, i cili zbret nga molekula mARN mund të ketë fatin e dyfishtë. Nëse në nënnjësinë e vogël ribozomale lidhet njëri nga faktorët inicues (faktori disocues eIF3), i cili shkakton disocimin e nënnjësive ribozomale, ribozomi disocohet dhe hyn në grupin e nënnjësive native ribozomale, të cilat janë të gatshme që të fillojnë sintezën e vargjeve të reja polipeptidike. Nëse faktori disocues nuk lidhet për nënnjësinë ribozomale 40S, ribozomi në citoplazmë ekziston si ribozomi i paprogramuar (80S), i cili në atë moment është inaktiv. Ribozomi i tillë mund të aktivizohet me disocim në nënnjësi dhe me inicim. Pra, në kohën e biosintezës së polipëptideve vijon cikli ribozomal, gjatë të cilit ribozomet ndryshojnë gjendjen funksionale: nënnjësitë ribozomale → poliribozomet → nënnjësitë ribozomale, gjegjësisht ribozomet e paprogramuara (Fig. 2-21).

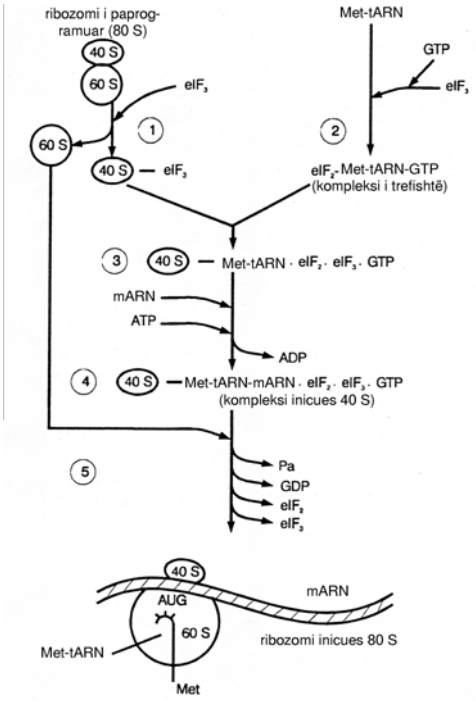


Figura 2-22. *Fillimi (inicimi) i biosintezës së proteinave. (1) Lidhja e faktorit disocues (faktori i 3-të inicues eukariotik - eIF_3) në nënnjësinë e vogël (40S) ribozomale shkakton disocimin e ribozomit të paprogramuar në nënnjësitë 40S dhe 60S (e madhe) që mund të marrin pjesë në inicim. (2) Inicimi fillon me krijimin e kompleksit të trefishtë midis Met-tARN inicues, GTP dhe faktorit inicues 2 (eIF_2). Met-tARN është aminoacil tARN që bartë metioninën dhe njeh shënimin fillestar AUG në mARN. (3) Kompleksi i trefishtë lidhet pastaj për nënnjësinë 40S dhe atëherë së bashku me të (4) në mARN. Kështu, krijohet kompleksi inicues. (5) Në këtë kompleks lidhet nënnjësia e madhe (60S) dhe krijohet ribozomi inicues, i gatshëm që të fillojë translacionin. Në fazën përfundimtare të inicimit GTP kalon në GDP, kurse faktorët inicues braktisin ribozomin dhe qëndrojnë në dispozicion për fazën e re të inicimit. Faktorët tjerë të inicimit nuk janë paraqitur.*

Ndërtimi i poliribozomeve është dinamik. Këto janë ribozomet, të cilat janë të lidhura për molekulat mARN, përmes të cilave udhëtojnë dhe kryejnë translacionin. Varësisht nga përpjesëtimi i shpejtësisë së proceseve të veçanta të translacionit dhe numrit të ribozomeve dhe molekulave të pjesëmarrësve të veçantë gjatë kushteve të ndryshme fiziologjike dhe patologjike të cilat ndikojnë në biosintezën e proteinave, ndryshon raporti midis gjendjeve të veçanta funksionale të ribozomeve ne qelizë. Këto ndryshime zënë fill shumë heret në proceset e

ndryshme patologjike. Marrë në përgjithësi, kur zvogëlohet shpejtësia e biosintezës së proteinave, agregatet poliribozomale bëhen më të vegjël, ndërsa rritet përqindja e ribozomeve të paprogramuara. Nëse procesi është reverzibil, me eliminimin e çrregullimit dhe me nxitimin e biosintezës së proteinave, agregatet poliribozomale rriten, kurse përqindja e ribozomeve inaktive të paprogramuara zvogëlohet.

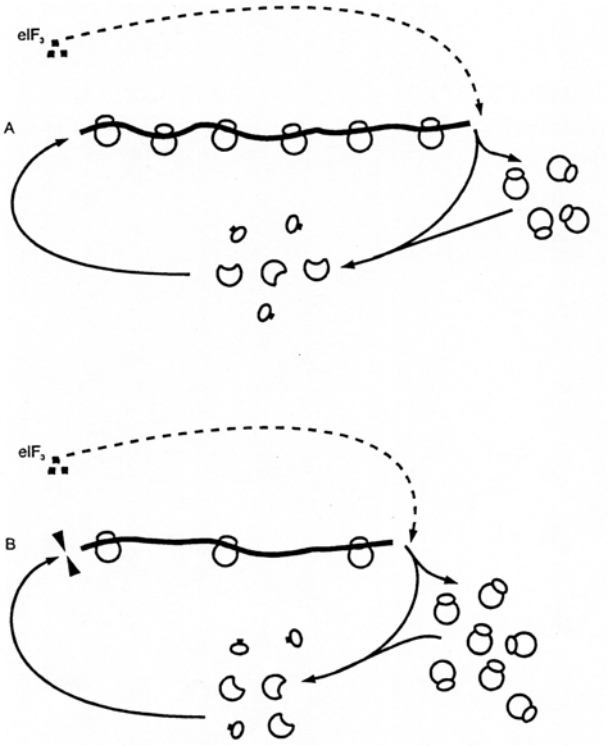


Figura 2-23. *A) Gjatë shpejtësive të harmonizuara të inicimit dhe elongimit përqindja e ribozomeve në gjendje të ndryshme funksionale (nënnjësitë native ribozomale, poliribozomet dhe ribozomet e paprogramuara) është e ekuilibruar. B) Kur është i frenuar inicimi, në përmbajtje të poliribozomeve hynë numri më i vogël i ribozomeve sesa që lirohen gjatë elongimit dhe terminimit. Për këtë arsye, zvogëlohet numri i ribozomeve në poliribozome. Meqë numri i nënnjësive është i përcaktuar me numrin e molekulave të faktorit disocues (eIF_3), ai nuk ndryshon, kurse teprica e ribozomeve bashkohet dhe kështu rritet numri i ribozomeve të paprogramuara.*

Disagregimi i poliribozomeve dhe grumbullimi i ribozomeve të paprogramuara, janë vërtetuar në kulturat e qelizave në të cilat mungojnë aminoacidet apo glukoza (burim energjetik), në mëlçi gjatë urisë, në tru dhe mëlçi gjatë hipoksisë dhe hipotermisë, në tru gjatë hipoglikemisë, në miokard dhe muskujt skeletorë gjatë mungesës së inzulinës dhe në retikulocite gjatë mungesës së hemit. Këto kushte të ndryshme patologjike, kanë të përbashkët ngecjen e inicimit të biosintezës së proteinave (Fig. 2-23). Për këtë arsye, gjatë inicimit më pak ribozome mund të hynë në strukturën e poliribozomit se sa që pas përfundimit të sintezës së vargut polipeptidik lirohen nga mARN. Meqë numri i molekulave të faktorit disocues në qelizë është i kufizuar, atëherë teprica e ribozomeve grumbullohet si ribozomet e paprogramuara.

Për disa procese patologjike, hollësisht njihet mekanizmi me të cilin frenohet inicimi i biosintezës së proteinave. Faktori kyq, i cili rregullon shpejtësinë e inicimit është faktori eukariotik inicues 2 (eIF2). eIF2 inaktivohet me fosforilim (Fig. 2-24). Hemi në retikulocite vepron ashtu që pengon fosforilimin e eIF2, e mbanë në gjendje aktive dhe ashtu stimulon sintezën e globinës. Në rastin e mungesës së hekurit, pakësohet sinteza e hemit, gjë që frenon edhe sintezën e globinës. Gjatë mungesës energjetike, bie përqëndrimi i bashkdyzimeve të begatshme me energji (ATP, GTP), kurse rritet përqëndrimi i atyre të varfëra me energji (ADP, GDP). Përveç ATP, për inicim dhe elongim është më se i nevojshëm GTP, i cili me eIF2 dhe faktorin e elongimit 1 krijon strukturë aktive. Kur për këta faktorë lidhet GTP, struktura bëhet joaktive (Fig. 2-25). Mungesa e burimeve energjetike frenon më shumë inicimin, se sa elongimin meqë eIF2 ka afinitet më të madh për GDP sesa për GTP. Përkundrazi, faktori i elongimit 1 ka afinitet më të madh për GTP se sa për GDP, kështu që për eIF2 lidhet më shumë GDP duke krijuar strukturë joaktive.

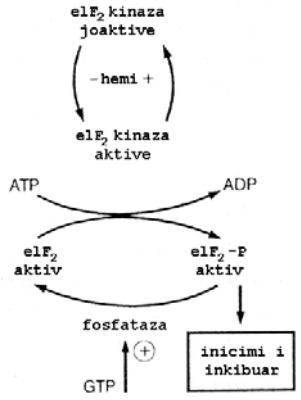


Figura 2-24. *Veprimi i hemit në inicimin e biosintezës së proteinane. Mungesa e hemit aktivon eIF_2-kinazën e cila fosforizon faktorin 2 inicues eukariotip (eIF_2) dhe kështu e inaktivon. eIF_2 është faktor kyq, i cili e rregullon shpejtësinë e inicimit të biosintezës së proteinave, kështu që inaktivimi i tij frenon inicimin. Aktivimin e sërishëm të eIF_2 të fosforizuar e bënë fosfataza të cilën e aktivon GTP. Për këtë arsye, mungesa e energjisë frenon aktivimin e këti faktori.*

Mungesa e aminoacideve frenon sintezën e proteinave, meqë në qelizë rritet përqëndrimi i molekulave të lira të tARN, të cilat në një mënyrë ende të pasqaruar ndalojnë inicimin.

Vend i rëndësishëm i veprimit të proteinës kundërvirusale interferonit, është frenimi i sintezës së proteinave në qelizat e infektuara (shih kapit. e 22-të, II. D2). Interferonin e sintetizojnë dhe e lirojnë në lëngun jashtëqelizor, qelizat e ndryshme të atakuara nga virusi. Interferoni vepron ashtu sa lidhet me receptorë në sipërfaqen e qelizave dhe nëse këto qeliza janë të sulmuara me viruse, indukon sintezën e enzimeve, të cilat në dy mënyra inkibojnë sintezën e proteinave (Fig. 2-26).

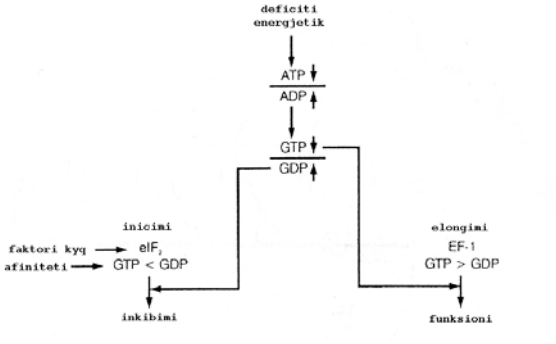


Figura 2-25. *Veprimi i mungesës energjetike në biosintezën e proteinave. Burim i drejtpërdrejtë i energjisë për inicim dhe elongim është GTP. Me mungesë të energjisë, zvogëlohet sasia e GTP, kurse rritet sasia e GDP. Lidhja e tyre në faktorin 2 inicues eukariotip (eIF2) dhe në faktorin 1 elongues (EF-1), varet nga afiniteti i GTP dhe GDP për këtë faktor. GDP lidhet për eIF2 dhe frenon inicimin, kurse GTP lidhet për EF-1, e kjo stimulon elongimin.*

Mekanizëm të veçantë të veprimit në biosintezën e proteinave ka toksina e *Corynebacterium diphteriae* (toksina e difteries). Atë e tajojnë bakteret më së shumti të vendosura në fyt. Ka veprim toksik në miokard dhe nerva periferike. Toksina e difterisë është proteinë e ndërtuar nga dy nënnjësi, A dhe B. Toksina me nënnjësinë B, lidhet për membranën qelizore, gjë që nënnjësisë A i mundëson hyrjen në qelizë. Nënnjësia A, ka aktivitet enzimatik që katalizon kalimin e ADP-ribozës prej NAD në faktorin elongues 2, gjë që bënë që ky të inaktivohet. Kjo e ndalë udhëtimin e ribozomit nëpër mARN dhe elongimin e vargjeve peptidike (Fig. 2-27).

Gjatë çrregullimeve të cilat në mënyrë specifike godasin translacionin, proceset e transkripcionit për një kohë të shkurtër (disa orë), nuk janë të dëmtuara. Në disa kushte patologjike (p.sh. mungesa e aminoacideve apo energjisë) në citoplazmë gjendet mARN e pandryshuar, e lirë nga ribozomi, gjë që mundëson reverzibilitetin e procesit të translacionit. Kur të eliminohet shkaku i çrregullimit dhe vjen deri te riparimi i sistemit për biosintezën e proteinave, molekulat mARN, të mbetura në citoplazmë, mund të shfrytëzohen për organizimin e poliribozomeve. Kjo është arsye pse riparimi është i shpejtë. Për shembull, dhënia e inzulinës kafshës diabetike për disa minuta shkakton riparimin e poliribozomeve në miokard dhe muskujt e skeletit; racioni i aminoacideve miut të madh i cili gjatë natës ka qenë në regjim të urisë, shkakton aglomerimin e poliribozomeve të mëlçisë në afat prej 15 min.

Proceset patologjike, të cilat çrregullojnë transkripcionin, detyrimisht reflektohen edhe në translacion, kështu që aktiviteti i transkripcionit dhe translacionit ndryshon përshtatshëm, shpesh së bashku me një varg funksionesh të tjera metabolike. Kur qelizat në kulturë janë në kushte të pavolitshme metabolike, për shkak të mungesës së faktorëve të ndryshëm të rritjes apo inzulinës, zvogëlohet shpejtësia e sintezës së ARN (transkripcioni), sintezës së proteinave (translacioni), shkaktohet disagregimi i poliribozomeve dhe pakësohet hyrja e paraardhësve për sintezën e acideve nukleinike, aminoacideve dhe glukozës. Përgjegja e tillë e ndërlikuar metabolike quhet *përgjegja negative pleotipe.* Me shtimin e faktorëve që mungojnë, zë fill procesi i kundërt, *përgjegja pozitive pleotipe.* Qelizat e ndryshuara malinje, kanë rezistencë më të madhe në mungesën e faktorëve trofik, kështu që në to përgjegja negative pleotipe zë fill më vonë sesa në qelizat normale. Mekanizmi i këtij reakcioni metabolik nuk është sqaruar. Në këtë përgjegje janë të inkuadruar inaktivatorët pleotipë - faktorët e ndryshëm trofikë, receptorët, ndërmjetësuesit ploeotipë (nukleotidet ciklike si cAMP, cGMP, elektrolitet e posaçërisht kalciumi).

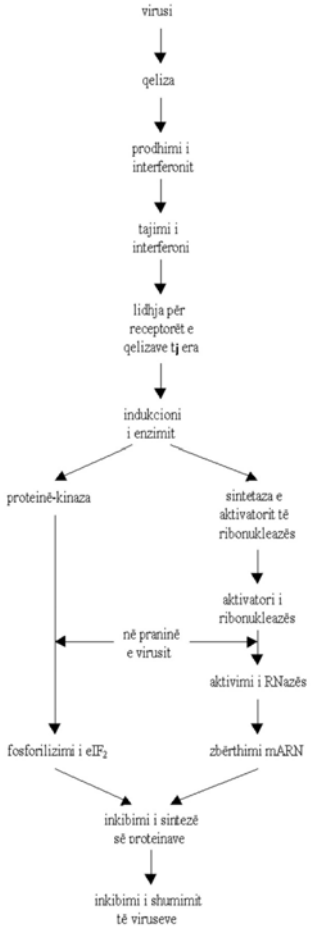


Figura 2-26. *Veprimi kundërvirusal i interferonit përmes inkibimit të sintezës së proteinave. Qelizat e infektuara me virus prodhojnë interferon, i cili lidhet për receptorë në membrana të qelizave tjera. Interferoni në këto qeliza indukon sintezën e enzimeve, nga të cilat njëri është proteinë-kinazë, e cila fosforilizon faktorin 2 inicues eukariotip (eIF_2) dhe kështu e inaktivon. Enzimi i dytë është sintetaza e aktivatorit të ribonukleazës (Rnaza). RNaza e aktivuar çanë mARN. Pasojë e këti aktiviteti, për të cilin është e nevojshme prezenca e ARN dyvargëshe (virusale), është inkibimi i sintezës së proteinave e me këtë edhe i shumimit të viruseve.*

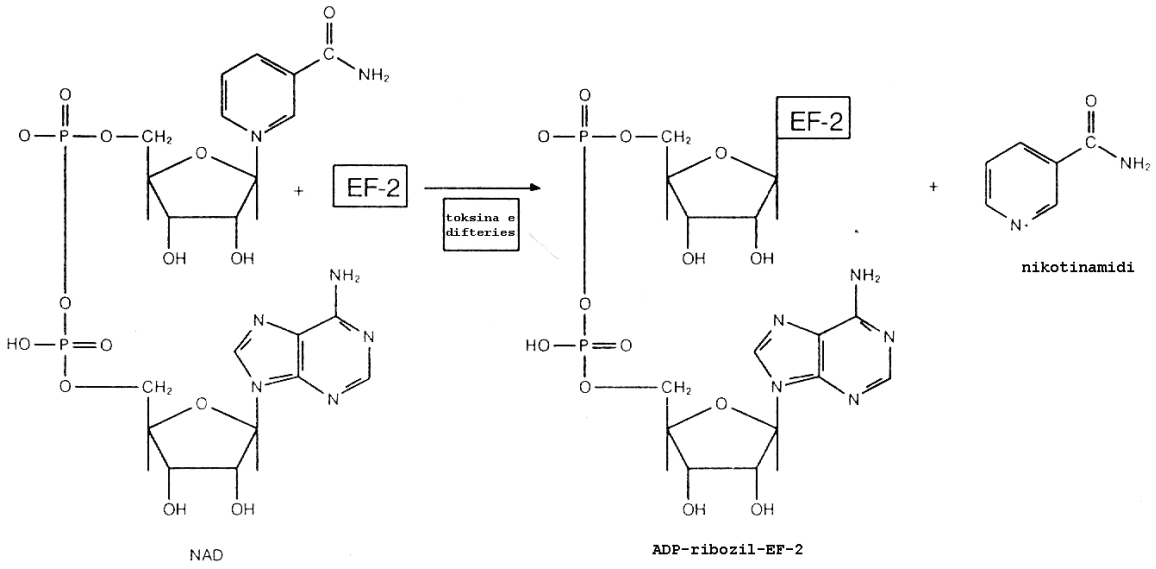


Figura 2-27. *Veprimi i toksinës së difteries: nënnjësia A e toksinës së difteries është enzim, i cili ADP-ribozën e zhvendos prej NAD në faktorin 2 të elongimit (EF2) dhe kështu e inaktivon.*

V. GABIMET E TRASHËGUARA METABOLIKE

Sëmundjet e trashëguara metabolike përfshijnë grupin e sëmundjeve të trashëguara monogjenike, në të cilat proteina - produkti i mutacionit të gjenit është identifikuar dhe në mënyrë biokimike është definuar. Për dallim nga sëmundjet poligjenike apo shumëfaktoreshe, ato zënë fill me mutacionin e një gjeni në lokusin e caktuar gjenik. Vetëm sëmundjet e trashëguara monogjenike, për dallim prej atyre poligjenike, vijojnë ligjet e Mendeljevit për trashëgimin dominant apo recesiv, autosom apo të lidhur për gjini. Sëmundjet të cilat janë pasojë e mutacionit të ADN të mitohondrieve (mtADN) - sëmundjet e mitohondrieve - edhe pse janë të trashëguara në mënyrë monogjenike, nuk barten në pajtim me ligjet e Mendeljevit, por me të ashtuquajturin trashëgim citoplazmatik apo maternal (shih kapit. e 3-të, II dhe të 4-të, III).

Me cilën mënyrë mendeliane do të trashëgohet sëmundja për shkak të mutacionit të ADN nuklear (nADN), varet nga lokacioni i gjenit përgjegjës: nëse njëri është nga 22 gjenet autosome, trashëgimi do të jetë autosom, kurse nëse është në kromozomin seksual, gjegjësisht në kromozomin X, trashëgimi do të jetë i lidhur për gjini, apo i lidhur për X.

Por, a do të jetë trashëgimi dominant apo recesiv, para së gjithash varet nga funksioni i proteinës e cila është produkt i gjenit të mutuar.

Kur kjo është proteinë strukturore, atëherë rëndom sasia e përgjysmuar e proteines normale në heterozigotë, nuk do të mjaftojë për ndërtimin e indeve, kështu që kjo sëmundje do të manifestohet edhe në heterozigotët. Andaj, trashëgimi i mutacionit të gjenit për proteinën strukturore rëndom është dominant; si shembull mund të përmendet sferocitoza e trashëguar për shkak të mutacionit të spektrinës, proteinës e cila është përbërje e rëndësishme e citoskeletit të eritrociteve apo sëmundja osteogjeneza jo e plotë (osteogenesis imperfecta), për shkak të mutacionit të kolagjenit. Shpjegim më i hollësishëm i kësaj dukurie është dhënë në shembullin e mutacionit të gjenit strukturor (shih pikën C). Mirëpo, kur produkti i gjenit të mutuar është enzimi, sasia e përgjysmuar e enzimit aktiv në heterozigotët mjafton për të kryer funksionin katalitik, sëmundja nuk manifestohet klinikisht, kështu që trashëgimi është i tipit recesiv; këtu bëjnë pjesë shumica e sëmundjeve për shkak të mutacionit të enzimit, p.sh. galaktozemia, sëmundjet lizozomale etj.

Zhvillimi bashkëkohor i gjenetikës molekulare dhe i biokimisë, posaçërisht i teknologjisë së ADN, mundëson që patogjenezën e sëmundjeve të trashëguara metabolike ta studjojmë dhe ta njohim nga baza e tyre, të cilën e përbëjnë ndërtimi i çrregulluar i ADN, përmes ndërtimit dhe funksionit të çrregulluar si pasojë e proteinës që është produkt i gjenit të përfshirë me mutacion dhe më tej, përmes ndryshimeve biokimike dhe metabolike në funksionin e qelizave, indeve dhe organeve deri te manifestimi klinik i sëmundjes dhe në fund, deri te vetitë gjenetike të sëmundjes që përfshijnë mënyrën e trashëgimit midis farefisit dhe shpërndarjes së gjenit në popullatën e caktuar.

Në shqyrtimin e tillë "vertikal" (shih kapit. e parë, 1. III. A3) të sëmundjeve të trashëguara metabolike, dallojmë pesë nivele të manifestimit të sëmundjes (Tab. 2-5).

Tabela 2-5. *Patogjeneza e sëmundjeve të trashëguara metabolike - ekspresioni në pesë nivele: i gjenit, proteines, metabolik, klinik dhe gjenetik*

NIVELI I EKSPRESIONIT	ÇRREGULLIMI I SHKAKTUAR ME MUTACION	SHEMBULL: HEMOGLOBINOPATIA S
I. niveli i gjenit	e ndryshuar rradhitja e nukleotideve në molekulën e ADN: delecioni i gjenit, dyfishimi i gjenit, mutacioni pikësor, insercioni, etj	Mutacioni i gjenit për β-globinë: GAG → GTG (Glu → Val)
II. niveli i produktit të gjenit - proteinat	çrregullimi i ndërtimit, funksionit apo sasisë së produktit të gjenit – proteinës me funksion enzimatik, transportues, receptor, ndërtimor, mbrojtës apo tjetër	zëvendësimi i glutaminës me valinë në vendin e 6-të të vargut β-globinik të hemoglobinës – rezultat është hemoglobina S
III. niveli i funksionit meta-bolik, të qelizave apo indeve (fenotipi metabolik)	ngadalësimi i reaksionit enzimatik, çrregullimi i transportit nëpër membranën qelizore, çrregullimi i funksionit të receptorit, çrregullimi i ndërtimit të qelizës, indit, etj.	hemoglobina S në gjendjen e dezoksi-gjenuar shndërrohet në mikrofilamen- te, kur deformohet membrana eritro- citare duke krijuar forma të drapërit
IV. niveli i fenotipit klinik	pasqyra klinike e sëmundjes	pasqyra klinike e anemisë hemolitike të qelizave drapërore (drepanocitoza)
V. niveli i trashëgimisë (gjenetik)	mënyra e trashëgimit	trashëgimi recesiv

Bazë e secilës sëmundje të trashëguar monogjenike është ndryshimi mutacional i radhitjes së nukleotideve në molekulën e ADN - niveli i gjenit. Ky ndryshim i ndërtimit të ADN në rastin më dramatik, mund të këtë për pasojë ndërprerjen e plotë të sintezës së proteinës - produkt i gjenit të përfshirë; shumë më shpesh mutacioni ndryshon rradhitjen e aminoacideve, pra ndërtimin, e me këtë rëndom edhe funksionin e proteinës përkatëse. Ky është niveli i proteinës, apo i produktit të gjenit të ndryshuar me mutacion. Varësisht nga funksioni që kjo proteinë e ka në qelizë, mutacioni i saj shkakton ndryshime në funksionin metabolik të qelizës, indit dhe organit - niveli biokimik. Funksionet e ndryshuara të qelizave, indeve dhe organeve manifestohen me pasqyrë përkatëse klinike të sëmundjes, apo siç rëndom praktikohet të thuhet, me fenotip klinik. Po qe se zgjerohet rrethi i ekzaminimit të sëmundjes së caktuar të trashëguar metabolike nga individi në familjen e tij, apo edhe më gjerë, në popullatën e caktuar, fjala është për nivelin gjenetik, gjegjësisht nivelin popullato-gjenetik të shqyrtimit të ndonjë sëmundjeje të trashëguar monogjenike. Me këtë rast aplikohen metodat e gjenetikës klinike, të cilat nisen nga ekzaminimi i shpërndarjes (segregimit) të sëmundjes brenda anëtarëve të familjës, llogaritjes dhe të parashikimit të rrezikut për shfaqjen e sëmundjes në pasardhës, si dhe metoda e gjenetikës popullative e cila studion shpërndarjen e gjenit në popullatë, si dhe faktorët të cilët e mbajnë apo e ndryshojnë shpeshtësinë e gjenit të caktuar në popullatë nga gjenerata në gjeneratë.

Vetëm me lidhjen dhe rrumbullakimin e tërë diturisë për sëmundjen e caktuar monogjenike të trashëguar, në të gjitha nivelet e përmendura mund të fitohet pasqyra e gjithëmbarshme, kështu që vetëm në këtë mënyrë është e mundur që të vlerësohet domethënia e saj e vërtetë dhe pesha për individin e bashkësinë e njerëzve dhe të mendohet mënyra e mjekimit individual dhe eliminimit të saj në bashkësi.

Në shqyrtimin e fispatologjisë së sëmundjeve të trashëguara metabolike, më së përshtatshmi është që sëmundjet e trashëguara metabolike të prezentohen në nivelin e proteinës së ndryshuar me mutacion, gjegjësisht në nivelin proteinik, meqë proteinat janë makromolekulat ekzekutive nga funksioni i të cilave varet manifestimi (ekspresioni) i porosisë gjenike. Andaj, bazën e klasifikimit të sëmundjeve të trashëguara metabolike e bënë *funksioni i proteinës,* e cila është përfshirë me mutacion (Tab. 2-6).

Për prezentimin e patogjenezës së sëmundjeve të trashëguara metabolike, në këtë kapitull janë zgjedhur tri grupe sëmundjesh me shembuj karakteristik:

1. Sëmundjet e trashëguara për shkak të mutacionit të enzimit (të metat e trashëguara të enzimit);
2. Sëmundjet e trashëguara për shkak të mutacionit të bartësve në membranën qelizore dhe
3. Sëmundjet e trashëguara për shkak të mutacionit të proteinës strukturore.

A. SËMUNDJET E TRASHËGUARA PËR SHKAK TË MUTACIONIT TË ENZIMIT

Këto janë sëmundje të trashëguara, të cilat zënë fill për shkak të mutacionit të gjenit, produkt i të cilit është enzimi, gjegjësisht proteina me funksion katalitik. Mutacioni mund ta bëjë të pamundshme sintezën e

Tabela 2-6. *Ndarja e proteinave sipas funksionit me shembuj të sëmundjeve të trashëguara mendeleve që zënë fill me mutacionin e tyre*

GRUPET FUNKSIONALE TË PROTEINAVE ME SHEMBUJ	SHEMBUJTË E SËMUNDJEVE QË ZËNË FILL ME MUTACIONIN E PROTEINËS
ENZIMET	
galaktoza-1-fosfat-uridil-transferaza	galaktozemia
fenilalaninë-hidroksilaza	fenilketonuria
sfingomielinaza	sëmundja e Niemann-Pick-ut
TRANSPORTUESIT NË MEMBRANAT QELIZORE	
- për cistinë dhe aminoacidet dibazike në veshkë dhe në zorrë	cistinuria
- për kloride në ileum dhe kolon	kloridorea familjare
- për aminoacide neutrale në zorrë dhe tubulet e veshkëve	sëmundja familjare Hartnup
- për vitaminënB_{12} në zorrë	anemia pernicioze juvenile
TRANSPORTUESIT NË GJAK	
hemoglobina	hemoglobinopatitë (anemitë hemolitike dhe sëmundjet tjera)
transferina	atransferinemia (anemia hipokrome)
beta-apolipoproteina	abetalipoproteinemia
RECEPTORËT	
- për parathormon në membranat e tubuleve të veshkëve	pseudohipoparatireoza
- për dihidrotestosteron në citosolin qelizor	sindromi i feminizimit testikular
- për hormonin antidiuretik në kanalet mbledhës të veshkëve	diabeti insipid nefrogjen
- për lipoproteine me dendësi të vogël (LDL)	hiperkolesterolemia familjare
BARTËSIT E POROSIVE - HORMONET POLIPEPTIDIKE	
hormoni i rritjes	zvogëlimi atelioz (i njëtrajtshëm) i rritjes për shkak të çrregullimit të ndërtimit të hormonit të rritjes
inzulina	diabetes melitus për shkak të çrregullimit të ndërtimit të molekulës së insulinës
PROTEINAT NDËRTIMORE	
kolagjeni	osteogenesis imperfacta
spektrina e membranës eritrocitare	sferocitoza e trashëguar
PROTEINAT KONTRAKTILE	
α-ineina (në mikrogypëzat e flagelave)	sindromi i flagelave të palëvizshme (sindromi i Kartagener-it)
PROTEINAT MBROJTËSE	
imunoglobulinet	agamaglobulinemia
globulina antihemofile	hemofilia A

enzimit apo të ndryshojë ndërtimin e tij. Molekula e ndryshuar e enzimit në këtë mënyrë, mund të ketë reaktivitet të zvogëluar enzimatik në raport me molekulat e aktivatorëve, inkibitorëve apo kofaktorëve të saja, mund të ndryshojë afinitetin ndaj molekulave të substratit apo të ndryshojë vetitë tjera fiziko-kimike enzimatike. Për këtë arsye, funksioni katalitik me mutacion mund të jetë plotësisht i pamundur, dukshëm i zvogëluar, vetëm pak i çrregulluar, i pandryshuar, bile edhe i sforcuar.

Metodat e gjenetikës molekulare (shih pjesën VI), sot e bëjnë të mundshëm studimin bazik të mekanizmave të këtyre çrregullimeve.

1. Pasojat metabolike dhe klinike të mutacionit enzimatik

Ndryshimi me mutacion i ndërtimit dhe i funksionit të molekulës enzimatike, rëndom shkakton ngadalësimin

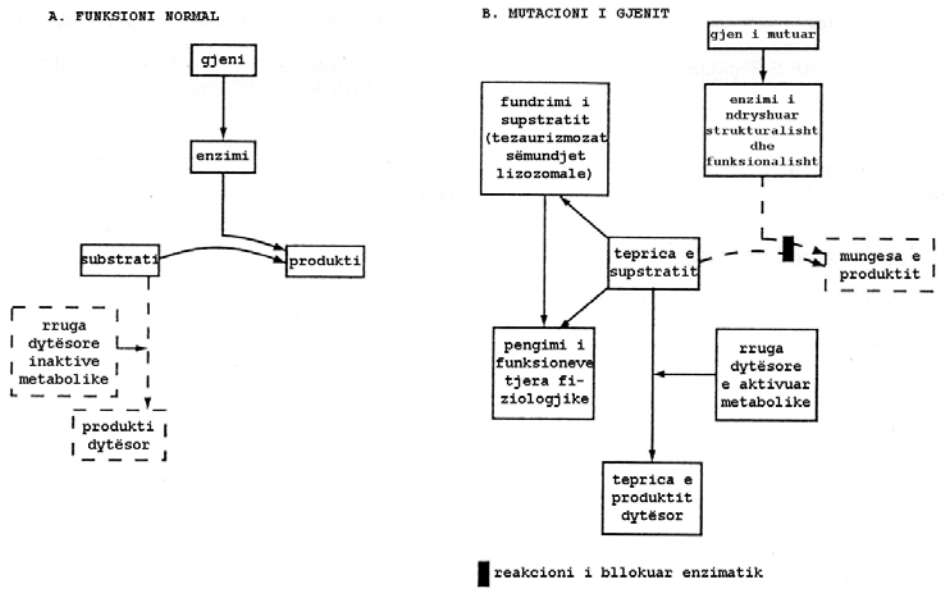


Figura 2-28. *Shema e përgjithshme e patogjenezës së enzimopative të trashëguara. A - funksioni normal; B - pasojat e mutacionit të enzimit. Zvogëlimi i funksionit katalizator të enzimit mund të shkaktojë mungesën e produktit të reakcionit enzimatik, grumbullimin e substratit (kjo mund t`i frenojë enzimet tjera, të pengojë bartjen e substancave nëpër membranat qelizore), mund të aktivizojë rrugën plotësuese metabolike, te personat e shëndoshë inaktivon rrugët metabolike apo ky mund të fundrohet në lizozome.*

apo ndërprerjen e plotë, ndërsa rrallë e shkakton edhe nxitimin e reakcionit enzimatik. Pasojat metabolike të ndërprerjes së reakcionit enzimatik në nivelin biokimiko-metabolik të vështrimit, manifestohen me dukuri të ndryshme (Fig. 2-28).

Njëra nga pasojat e mundshme të mutacionit të enzimit është mungesa e produktit dhe e reakcionit enzimatik. Për shembull, mutacioni i peroksidazës tireoide, enzimit, i cili oksidon jodidin dhe e lidhë në molekulën e tirozinës me procesin e biosintezës së tiroksinës, shkakton pasqyrën klinike të hipotireozës së lindur me ngecje në zhvillimin trupor dhe psikik të fëmijës dhe me një varg simptomesh të tjera të kësaj sëmundjeje.

Në disa sëmundje, mungesa e produktit të reakcionit të frenuar enzimatik në mënyrë dytësore mund të shkaktojë sintëzën e sforcuar të metabolitëve tjerë, biologjikisht aktivë. Shembull i mirë i çrregullimit të tillë është sindromi kongjenital adrenogjenital (hiperplazioni kongjenital adrenal), Fig. 2-29 (shih kapit. e 9-të, VII. Ac). Këtu, për shkak të mutacionit të enzimit 21-C-hidroksilazës në qelizat e kores së gjëndrës mbiveshkore, është e zvogëluar sinteza e kortizolit e në raste më të rënda edhe e aldosteronit. Sinteza e tejkaluar e steroideve me veprimin androgjen dhe maskulinizimi i fetusit të gjinisë femnore që në barkun e nënës, është karakteristika kryesore në pasqyrën klinike të sëmundjes. Për shkak të mungesës së kortizolit, humb veprimi i tij inkibitor në diencefalon dhe hipofizën e përparme me tajimin e sforcuar konsekutiv të ACTH. Kjo shkakton hiperplazionin e korës së gjëndrës mbiveshkore që në moshën fetale, ndërsa me hiperprodukcion të steroideve androgjene, në sistemin e të cilëve nuk bënë pjesë enzimi i dëmtuar 21-C-hidroksilaza. Në rastet më të rënda, manifestohen simptomet e mungesës së aldosteronit - ekuilibri i çrregulluar i ujit dhe elektroliteve dhe predispozicioni për kolapsin cirkular.

Kur enzimi i përfshirë bënë pjesë në ndonjë rrugë katabolike të zbërthimit, p.sh., të aminoacideve, sheqerit apo lipideve, çrregullimet në nivelin metabolik dhe klinik rëndom zënë fill për shkak të grumbullimit të substratit (e jo për shkak të mungesës së produktit) të reakcionit të frenuar biokimik.

Kur substrati është i tretshëm në lëngjet e trupit, koncentrimi i tij në plazmë, likuor apo në lëngjet tjera të trupit normalisht do të jetë i lartë. Shembull për këtë është përqëndrimi i ngritur i fenilalaninës në fenilketonuri, sëmundje kjo e cila zë fill për shkak të mungesës së enzimit fenilalaninë-hidroksilazës (Fig. 1-11), pastaj përqëndrimi i ngritur i galaktozës dhe galaktoza-1-fosfatit në pacientët me galaktozemi, e cila zë fill për shkak të mungesës së enzimit galaktoza-1-fosfat-uridil-transferazës (Fig. 2-30).

Përqëndrimet jonormalisht të larta të metaboliteve të tilla, mund t`i aktivojnë rrugët dytësore metabolike, të cilat te personat e shëndoshë nuk janë aktive. Produktet e reakcioneve të tilla të aktivuara "jofiziologjikisht", mund të shkaktojnë një varg veprimesh të padëshiruara: frenimi i një reakcioni të tretë, pengimi i transportit të ndonjë metaboliti të rëndësishëm nëpër membranën qelizore dhe të ngjashme. Për shembull, përqëndrimi i lartë i fenilalaninës apo ndonjë metaboliti "jonormal" të

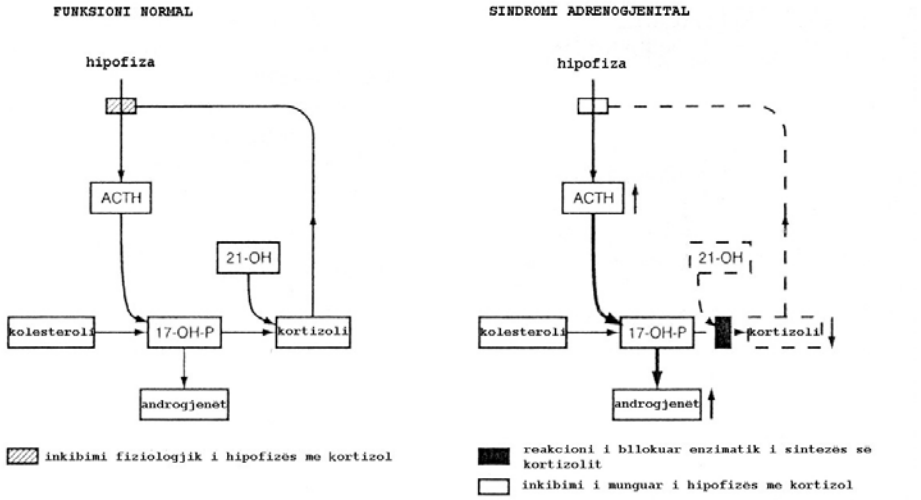


Figura 2-29. *Prezentimi shematik i patogjenezës së sindromit adrenogjenital (hiperplazioni i lindur adrenal), për shkak të mungesës së enzimit 21-hidroksilazës. Ky është shembull se si mungesa e produktit të reakcionit të bllokuar enzimatik (kortizoli), me zvogëlimin e frenimit kthyes stimulon tajimin e shtuar të ACTH dhe hiperplazionin e kores së gjëndrës mbiveshkore me kthim të sintezës së steroideve përmes supresionit të grumbulluar (17-hidroksi-progesteroni. 17,OH-P) në drejtim të sintezës së androgjenëve. Pasojë është virilizimi i organizmit me sasinë e tepruar të androgjenëve të sintetizuar.*

fenilalaninës, siç është acidi fenil-laktik, apo fenil-acetik dhe acidet tjera, pengojnë sintezën e mijelinës dhe me këtë edhe mijelinizimin e fijeve nervore në tru. Koncentrimi i lartë i galaktozës në galaktozemi, inicon reakcionin e redukcionit të galaktozës në galaktilol, i cili është shkak i kataraktës në thjerzën e fëmijëve me galaktozemi; përqëndrimi i shtuar i galaktoza-1-fosfatit në qelizat e mëlçisë frenon reakcionet normale të glukoneogjenezës, e kështu shpjegohet hipoglikemia që zë fill në fëmijët me galaktozemi.

Në grupin e enzimopative të trashëguara me grumbullimin e substratit bëjnë pjesë edhe sëmundjet lizozomale, të cilat zënë fill për shkak të mutacionit, i cili përfshinë hidrolazën e caktuar specifike lizozomale (shih kapit. e 3-të, III. D). Për këtë arsye, frenohet zbërthimi i substratit specifik, i cili meqë është dobët i tretshëm, grumbullohet në mënyrë dytësore në lizozome. Lizozomet me materialin e grumbulluar të fundruar (p.sh. mukopolisaharidet, glikoproteinat, oligosaharidet, lipidet, etj.) rriten, e kjo klinikisht manifestohet me rritjen e mëlçisë, shpretkës apo miokardit. Grumbullimi i substancave, të cilat përndryshe sintetizohen (dhe zbërthehen) në indet lidhore (mukopolisaharidet apo oligosaharidet), shkaktojnë trashjen e lëkurës dhe indit nënlëkuror. Herë-herë materiali i patretshëm i fundruar bëhet i dukshëm (turbullimi i kornesë). Trashja e cipave të trurit dhe formacionet cistike të mbushura me mukopolisaharide, mund të pengojnë qarkullimin e likuorit cerebrospinal duke shkaktuar hidrocefalusin obstruktiv. Grumbullimi i substratit të pazbërthyer pengon funksionet qelizore; për shembull, grumbullimi i svingomijelinës apo cerebrozidit në qelizat e trurit, është shkak i demencionit në disa sëmundje lizozomale, të cilat kryesisht përfshijnë indin nervor.

Janë të njohura disa lloje të sëmundjeve, çdonjëra nga të cilat definohet me çrregullimin e enzimit specifik lizozomal. Këto sëmundje kanë marrë emrat e tyre sipas natyrës klinike të substratit, i cili grumbullohet në lizozome. Grupet më të njohura të sëmundjeve lizozomale janë mokupilisaharidoza (glikamino-glikanozat), glikoproteinozat (oligosaharidozat), sfingolipidozat dhe glikogjenozat e tipit II.

2. Mutacionet me aktivitet të sforcuar katalizator të enzimeve

Ekzistojnë mutacione të enzimeve me aktivitet të sforcuar katalizator që shkakton sëmundje. Shembull për këtë është forma e veçantë e rrallë e gihtit, e cila zë fill për shkak të aktivitetit të sforsuar të enzimit fosforibozil-pirofosfat-sintetazës së shkaktuar me mutacion. Aktiviteti i sforcuar i këtij enzimi shkakton prodhimin e shtuar të fosforibozil-pirofosfatit (PRPP) dhe acidit urik me fundërrimin e tij rreth nyjeve, me manifestimin e gihtit dhe me ekskretimin e sforsuar veshkor të urateve (shih kapit. e 6-të, IV. AI3).

B. SËMUNDJET PËR SHKAK TË MUTACIONIT TË BARTËSVE NËPËR MEMBRANAT QELIZORE

Fibroza cistike, njëra nga sëmundjet e trashëguara më të shpeshta autosome-recesive te të bardhët është shembull paradigmatik i sëmundjes për shkak të mutacionit të proteinës-bartëse, në këtë shembull, bartësit

e klorideve nëpër membranën e qelizave epiteliale. Paraqitet 1 në 5.000, bile deri në 1 në 2.000 të sapolindurë. Ajo është instruktive për shkak se ofron shembull të shkëlqyeshëm të aplikimit të suksesshëm të metodës hulumtuese të të ashtuquajturës gjenetikë e përkundërt (reverze).

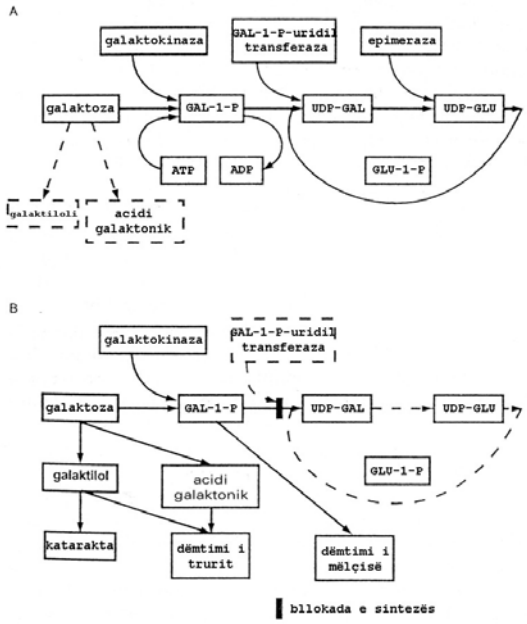


Figura 2-30. *Shema e metabolizmit të galaktozës, A - në personin e shëndoshë, B - në personin me galaktozemi, për shkak të mutacionit të enzimit galaktoza-1-fosfat-uridil-transferaza. Reakcioni i sintezës së galaktilolit dhe acidit galaktonik në personat e shëndoshë është inaktiv; në personin me galaktozemi grumbullohet substrati i reakcionit të frenuar, në këtë shembull, galaktoza-1-fosfati dhe në mënyrë retrograde galaktoza. Galaktoza-1-fosfati është shkaku më i gjasueshëm i dëmtimit të hepatociteve. Galaktiloli dhe acidi galaktonik, si produkte të reakcioneve të parëndësishme, biokimike të aktivizuara me mutacion, janë shkak i dëmtimit të thjerrëzës së syrit dhe dukurisë së kataraktës, gjegjësisht dëmtimit të trurit.*

Emërtimi i sëmundjes ka prejardhje sipas karakteristikës themelore pato-anatomike: krijimi i formacioneve cistike në gjëndrat ekzokrine për shkak të obstrukcionit të kanalit ekskretues të tyre me sekret të dendur, pranë gufimit dytësor të indit lidhor. Kjo manifestohet si insuficiencë e pjesës ekzokrine të pankreasit me maldigjestion dhe humbje të rëndë të peshës së trupit, që mjekohen me plotësimin e enzimeve të pankreasit dhe me ushqim përkatës. Fatin e pacientit e përcaktojnë ngjarjet patologjike në mukozën e bronkieve, që manifestohet si bronkit kronik, fibrozë peribronkale dhe mushkërore me manifestimin e bronkiektazieve dhe insuficiencën progresive të frymëmarrjes. Pos kësaj, në një përqindje të caktuar të pacientëve, manifestohet edhe ciroza fokale biliare e mëlçisë, kurse te pacientët e gjinisë mashkullore edhe steriliteti për shkak të mbylljes së kanaleve farënxjerrëse. Në pacientët e moshuar ndonjëherë zhvillohet edhe diabetes melitus. Herë-herë sëmundja manifestohet qysh në të sapolindurit me pasqyrën e të ashtuquajturit ileus mekonial, gjegjësisht me pamundësi të eliminimit të mekoniumit.

Dukuritë klinike të fibrozës cistike, mund të shpjegohen në pjesën më të madhe me çrregullimin e funksionit të epitelit të sistemit respirator dhe digjestiv dhe të gjëndrave ekzokrine (pankreasit, gjëndrave të pështymës, gjëndrave mukusale të bronkieve, gjëndrave të djersës). Çelës për shpjegimin e ngjarjeve biokimike në nivelin e qelizave ka qenë zbulimi i përqëndrimit të shtuar të natriumit dhe klorideve në djerës. Parësisht kemi të bëjmë me gabimin e bartjes së klorideve, me çrregullimin dytësor të qarkullimit të ujit nëpër membranën e qelizave epiteliale (shih kapit. e 1-rë, III. A3). Në tubulet e gjëndrave të djersës është i penguar reabsorbimi i klorideve dhe natriumit nga djerësa parësore në qeliza, që ka për pasojë përqëndrimin e lartë të kripës në djersë. Përkundër kësaj, në mukozën bronkiale, për shkak të përshkueshmërisë së zvogëluar të membranës për jonet e klorideve, është i zvogëluar sekretimi i klorideve në sipërfaqen e mukozës, gjë kjo e cila pranë hyrjes së shtuar të natriumit në qeliza, zvogëlon sasitë e ujit në sekretet e mukozës. Pasojë është sekreti shumë i dendur, para së gjithash i mukozës respiratore, i cili aty mbetet dhe kontribuon në zhvillimin e infekcionit dhe të inflamacionit kronik. Në mënyrë të njëjtë, sekreti i dendur mbyllë kanalëzat sekretues të pankreasit dhe të disa gjëndrave të tjera ekzokrine, që shkakton dilatimin cistik dhe fibrozën reaktive. Ngjashëm është edhe me qelizat e gjëndrave mukusale të bronkit dhe zorrës dymbëdhjetëgishtore.

Në vitin 1989, zbulimi dhe rekonstruimi i plotë i gjenit, mutacioni i të cilit është përgjegjës për fibrozën cistike, ka mundësuar definimin e produktit të tij, proteinës e cila është shënuar si "rregullatori cistiko-fibroz i përshkueshmërisë" (CFTR - prej anglishtes cystic transmemrane conductance regulator).

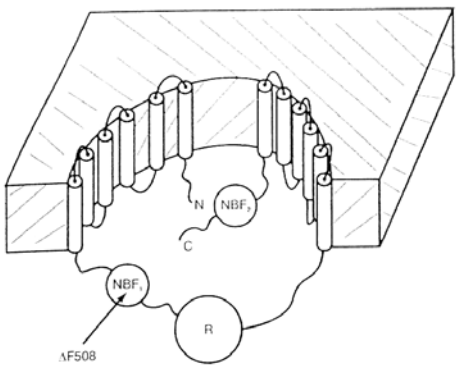


Figura 2-31. *Struktura e rregullatorit të kalueshmërisë transmembranoze cistiko-fibroze (CFRT). CFRT përbëhet prej dy rajoneve, të cilat kalojnë nëpër membranë, dy rajone të cilat lidhin ATP (NBF) dhe një rajon regullator (R), i cili me veprimin e cAMP fosforilizohet shumëfishtë. Është shënuar vendi i mutacionit ΔF508.*

Sipas kësaj, fibroza cistike është shembull i shkëlqyeshëm i suksesit të të ashtuquajturës gjenetikë e përkundërt (reverze), procedurë me të cilën me teknika të ndryshme të gjenetikës molekulare, zbulohet struktura dhe klonohet gjeni për sëmundjen e caktuar para se të identifikohet proteina, produkt i këtij gjeni dhe para se të zbulohet funksioni i tij metabolik. Andaj, me metodën e gjenetikës së përkundërt, hulumtimi dhe njohuria e sëmundjes së caktuar monogjenike nuk shkon në drejtim të rëndomt prej fenotipit klinik, përmes fispatologjisë së qelizës deri në identifikimin e proteinës, produktit të gjenit dhe në fund gjetja dhe zbulimi i ndërtimit të vet gjenit, por në këto dy shkallët e fundit, me rend të përkundërt (në mënyrë "reverze"): në bazë të deshifrimit të mëparm të ndërtimit të gjenit përgjegjës, me ndërtimin e kodit gjenik, teoretikisht "në letër" (me dedukcion) nxierret renditja e aminoacideve në molekulën e proteinës, produktit dhe pastaj vërtetohet funksioni biologjik i saj në qelizë.

Gjeni i fibrozës cistike është i vendosur në krahun e gjatë të kromozomit të shtatë, në lokusin 31 që shënohet me 7q31. Ky është njëri nga gjenet më të mëdha deri tash të zbuluar, rekonstruar dhe të klonuar. Gjatësia e gjithëmbarshme e gjenit së bashku me rajonet e mëdha të pakoduara (intronet) është rreth 250 kn. Në gjenin normal të pamutuar, "të egër", pjesa e cila merrë pjesë në shënimin gjenik (rajoni kodues), përbëhet prej 27 egzoneve të shënuara me numra 1 - 24, me atë që gjashtë egzone kanë shënimin 6a dhe 6b,, 14a dhe 14b dhe 17a dhe 17b. Egzonet mes veti janë të ndara me numër përkatës të introneve. Shumica e egzoneve është e gjatë mes 50 dhe 250 pn, pos egzonit 13, i cili është më i gjati me 723 pn. Gjatësia e gjithëmbarshme e ARN mesengjer (mARN) nga e cila me përkthim (translacion) të kodit gjenik fitohet vargu aminoacidik, është 6.129 nukleotide, kështu që mund të parashikohet se produkti i gjenit përmbanë 1.480 aminoacide.

Regullatori cistiko-fibroz transmembranoz (CFTR) është proteinë e cila është emërtuar sipas funksionit të rregullimit të kalimit të klorideve nëpër membranën qelizore, kurse është zbuluar duke iu falënderuar çrregullimit natyror - çrregullimit të funksionit të tij për shkak të mutacionit, i cili klinikisht manifestohet si fibrozë cistike.

Me analizën e vargut të fituar teoretikisht të aminoacideve të produktit të gjenit të fibrozës cistike, është vërejtur ngjashmëria e tij e madhe me proteinat membranoze nga e ashtuquajtura "superfamilja ABC" e proteinave bartëse në këpurdha, baktere dhe membrana qelizore të eukariotëve. Si edhe bartësit-ABC të tjerë tipik të CFTR, përbëhet nga katër rajone molekulare ("domene") (Fig. 2-31).

Dy të ashtuquajtura rajone transmembranore hidrofobe, janë të futura në dyshtresëshin lipidik të membranës qelizore nëpër gjerësinë e plotë të së cilës lakohen në tri kthesa të plota gjashtë segmente intramembranore. Dy rajone të tjera janë hidrofile, janë të vendosura në sipërfaqen citoplazmatike të membranës; ato lidhin ATP dhe hidrolizën e tij me funksionin bazik të bartësit. Përkundër bartësve-ABC të tjerë, CFTR ka rajonin e pestë, të ashtuquajturin rajonin R (R-domeni), rajon rregullator me ngarkesë të fortë elektrike dhe me disa vende të mundshme për fosforilizim. Supozohet se rajoni R, rregullon kalimin e klorideve nëpër kanal, që si duket është funksioni kryesor i CFTR.

Kalimi i joneve kloride nëpër membranën qelizore përmes CFTR (edhe në personat e shëndoshë), nuk ka karakteristikë të transportit aktiv, por karakteristika të kalimit nëpër kanalin jonik, për çka rëndom nuk është e nevojshme energjia e fituar me hidrolizën e ATP. Cili është atëherë funksioni i rajonit të molekulës CFTR të cilët lidhin ATP? Ekzistojnë dëshmi se hidroliza e ATP në të vërtetë nuk është e nevojshme për vet kalimin e klorideve nëpër kanalin jonik, por është e nevojshme për hapjen e kanalit klorid aq sa me energjinë e liruar dhe me krijimin e cAMP, ndryshon konfiguracioni i molekulës së CFTR: cAMP aktivon kinazën proteinike A, fosforilizohet rajoni R, kështu që në një mënyrë ndryshohet konfiguracioni i molekulës dhe hapet kanali klorid (Fig. 2-32).

Të gjitha qelizat epiteliale në anën e vet apikale kanë disa lloje të kanaleve pavarësisht të rregulluara kloride. Disa aktivohen me ndryshime të vëllimit të qelizës, të tjerët me kinazat proteinike të varshme nga Ca^{++}, kurse të tjerët, në mesin e të cilëve bënë pjesë edhe CFTR, reagojnë në cAMP. Qelizat epiteliale të bronkieve, gjëndrave të djersës dhe të pankreasit të pacientëve me fibrozën cistike, nuk mund të aktivojnë tajimin e klorideve në stimulim me cAMP.

Shumica e mutacioneve të gjetura në pacientët me fibrozë cistike (gjithësej deri tash janë zbuluar rreth katërqind), u takojnë mutacioneve të cilat vetëm parëndësishëm ndryshojnë ndërtimin e molekulës së CFTR.

Mutacioni i shënuar me ΔF508 (Fig. 2-31) është gjetur në më se 70% të pacientëve të ekzaminuar në popullatën e Evropës së Mesme; ky është delecioni i tripletit TTT, i cili në nivelin proteinik shkakton humbjen e aminoacideve fenilalaninës në vendin e 508-të të vargut polipeptidik. Ky çrregullim në ndërtimin e CFTR çrregullon pjekurinë e tij në rrjetën endoplazmatike, duke shkaktuar mungesën e CFTR në membranën qelizore. Fakti se mutacionet e ndryshme kanë veprime të ndryshme në manifestimin klinik të sëmundjes, tregon se shumica e mutacioneve nuk ka veprim "krejtë ose asgjë", por shumë më subtil dhe në mënyrë shumë specifike ndryshon funksionin e molekulës, e me këtë edhe manifestimin e sëmundjes në nivelin qelizor dhe klinik. Kjo ka rëndësi të madhe klinike, meqë paralajmëron mundësinë e veprimit farmakologjik në këtë nivel.

C. SËMUNDJET PËR SHKAK TË MUTACIONIT TË PROTEINAVE STRUKTURORE

1. Osteogjeneza jo e plotë (osteogenesis imperfecta) - shembull i gabimit të trashëguar në sintezën e kolagjenit - shpjegimi i trashëgimit dominant

Shumica e sëmundjeve metabolike, të cilat janë pasojë e mutacionit të gjenit, produkt i të cilit është enzimi, trashëgohet në mënyrë autosome recesive. Përkundër kësaj, sëmundjet siç janë p.sh. osteogjeneza jo e plotë, që zënë fill me mutacionin e proteinave strukturore, siç është p.sh. kolagjeni në kocka dhe indet tjera mbështetëse, trashëgohen në mënyrë dominante. Edhe këtu, ngjashëm si edhe në rastin e mutacionit të enzimit, në bartësin heterozigot, së paku gjysma e

proteinës së sintetizuar do të mungojë. Mirëpo, për dallim nga mutacioni i gjeneve, gjysma e mbetur e proteinës së padëmtuar strukturore, rëndom nuk mjafton për funksionin normal, gjegjësisht për ndërtimin e indit normal kockor. Andaj, shumica e mutacioneve të proteinave strukturore manifestohen edhe në heterozigotë, kështu që sipas definicionit është e trashëguar në mënyrë dominante.

Kolagjeni është proteinë strukturore, sipas sasisë absolute më e përfaqësuara nga të gjitha proteinat në organizëm (shih kapit. e 23-të, I). Janë të njohura së paku 12 lloje të kolagjenit, të cilave ndërtimi themelor i molekulës është i përbashkët: heliksi i trefishtë, gjegjësisht spirale me tri vargje mes veti të gërshetuara polipeptidike. Veçori e polipeptidit të kolagjenit është përsëritja e aminoacidit glicinës në çdo të tretin vend të vargut (tripletet repetitive), sipas formulës glicina-X-Y, ku X dhe Y shpesh (por jo ekskluzivisht), shënojnë aminoacidet, prolinën dhe lizinën. Figura 23-2 në kapitullin e 23-të, I, në mënyrë të thjeshtë paraqet fazat kryesore në biosintezën e kolagjenit.

Me përkthimin e kodit gjenik nga ADN lajmëtar, në citoplazmë krijohen vargjet parësore polipeptidike, të cilat gërshetohen mes veti nga tri në spiralen e trefishtë (heliksi). Andaj, çdo molekulë e kolagjenit është trimer, i përbër nga tri vargje polipeptidike. Në pjesën e vet NH_2- dhe COOH, çdonjëri prej tyre ka një pjesë të vogël (1-2% prej gjatësisë së gjithëmbarshme të vargut), e cila nuk hyn në heliksin e trefisht por krijon një formacion të parregullt lëmshor: këto janë polipeptidet N-terminale, gjegjësisht C-terminale. Molekula e tillë e papjekur e kolagjenit, e cila shënohet si prokolagjen, nxirret nga qeliza në hapësirën jashtëqelizore, ku me veprimin e enzimit prokolagjen-peptidaza shkëputen propeptidet N- dhe C-terminale lëmshore. Ato që mbeten janë molekulat e pjekura të kolagjenit të ndërtuara tani vetëm nga spiralja e trefishtë, të cilat në mënyrë të posaçme spontanisht mes veti palohen në vargje, duke krijuar fije kolagjene. Me atë rast midis molekulave zënë fill lidhjet kovalente kimike, të cilat fijes kolagjene ia japin fortësinë e nevojshme.

Kolagjeni i tipit I është trimer, i cili përbëhet nga dy vargje identike polipetidike (të shënuara me α1 (I)), që është i koduar në kromozomin e 17-të dhe një vargu polipeptidik i shënuar si α2, i cili është i koduar në kromozomin e 7-të; struktura e kolagjenit të tipit I andaj shënohet si $(\alpha1(I)_2\alpha2(I)$. Kolagjeni i tipit II është trimer i ndërtuar nga tri polipeptide identike të koduara në kromozomin e 12-të. Është i përfaqësuar kryesisht në kërcë dhe trupin qelqor të syrit. Kolagjeni i tipit III, i cili hyn në ndërtimin e lëkurës, arterieve, mitrës dhe zorrëve është trimer i vargut α1 (III) të koduar në kromozomin e 2-të (Tab. 23-1).

Karakteristikë kryesore e sëmundjes së quajtur osteogjeneza jo e plotë (osteogenesis imperfecta), është thyeshmëria e shtuar e kockave, por sëmundja përfshinë edhe indet tjera, të cilat përmbajnë shumë kolagjen të tipit I siç janë ligamentet, tetivat, fasciet, sklerat dhe dhëmbët. Janë të njohura katër forma klinike të osteogjenezës jo të plotë, që shënohen si llojet klinike I - IV.

Osteogjeneza jo e plotë e tipit I është forma më e shpeshtë, por edhe më e lehtë. Trashëgohet në mënyrë

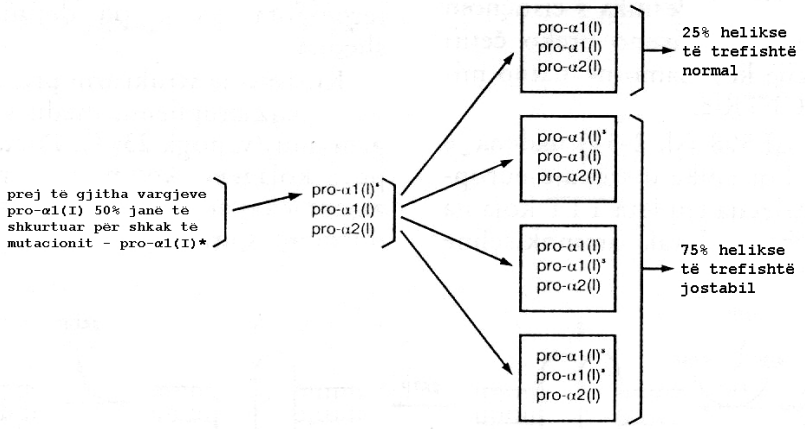


Figura 2-33. *Një mundësi e shpjegimit të trashëgimit dominant të sëmundjeve të trashëguara të indit lidhor. Në pacientët me osteogjenezën imperfekte të tipit II (sëmundja e trashëguar dominante), njëri nga gjenet strukturore për pro-$\alpha_1(I)$ në qiftin homolog të gjeneve është normal, kurse tjetri i shkurtuar për shkak të mutacionit me delecion (pro–$\alpha_1(I)^S$). Për këtë arsye, te këta pacientë 50% të vargjeve pro–$\alpha_1(I)$ të sintetizuar bashkë me vargjet pro-$\alpha_2(I)$ me permutacion të lirë në helikse të trefisht krijohen katër lloje të molekulave kolagjene. Në mesin e tyre vetëm një tip (gjithësej 25% të molekuleve të sintetizuara) është normal meqë nuk përmbanë vargun e shkurtër, jostabil pro–$\alpha_1(I)^S$, kurse tre llojet tjera (gjithësej 75% të molekuleve të sintetizuara kolagjene) janë jostabile, meqë përmbajnë bile një apo edhe nga dy vargje jostabile, të shkurtuara pro-$\alpha_1(I)^S$. Rezultat përfundimtar është që mutacioni i cili ka përfshirë 50% të vargjeve të sintetizuara pro-$\alpha_1(I)$, në fund i zhvlerëson gjithësej 75% të helikseve të trefishtë të sintetizuar, gjegjësisht 75% të molekuleve të sintetizuara kolagjene. Kështu është shpjeguar fakti se mutacioni është i shprehur edhe në heterozigot, që sipas definicionit është karakteristikë e llojit dominant të trashëgimit.*

autosome dominante. Pacientët janë me përpjesëtime normale trupore, por vuajnë nga thyerjet e shpeshta të kockave për shkaqe të parëndësishme, kanë sklera të kaltra (për shkak të ndërtimit të hollë dhe të tejdukshëm) dhe mund të jetë prezente shurdhësia konduktive për shkak të ngjitjes së kockave të dëgjimit. Pasqyra e tillë klinike, sugjeron mungesën e trashëguar në ndërtimin e kolagjenit të tipit I, gjë që edhe është vërtetuar laboratorikisht.

Janë përshkruar së paku pesëdhjetë mutacione të ndryshme të gjeneve që kodojnë vargjet pro-α1(I), gjegjësisht pro-α2(I), për krijimin e kolagjenit të tipit I. Të gjitha këto mutacione, manifestohen si sëmundje - osteogjeneza jo e plotë. Fenotipi klinik varet nga përfshirja e mutacionit, nga vargu i cili është përfshirë dhe nga veprimi i mutacionit në sjellje të molekulës së kolagjenit.

Të gjitha mutacionet e kolagjenit, që janë shkak i osteogjenezës jo të plotë kanë prodhim të zvogëluar qelizor të prokolagjenit të tipit I. Forma më e lehtë e sëmundjes, siç është osteogjeneza jo e plotë e tipit I, zë fill kur mutacioni vetëm ka zvogëluar sasinë e kolagjenit, kurse në citosolin e qelizave në të njëjtën kohë, nuk paraqiten vargjet me strukturë patologjike. Këto janë kryesisht mutacione në kufi të introneve dhe egzoneve që zvogëlojnë sintezën e vargut pro-α1(I). Sëmundja manifestohet në heterozigotë, për arsye se gjatë zvogëlimit të mundësisë së kolagjenit për rreth 50%, mundësia e mbetur e sintezës së kolagjenit nuk mjafton për mbajtjen e ndërtimit dhe funksionit normal të indit.

Forma më e rëndë e sëmundjes, me letalitet më të hershëm (osteogjeneza jo e plotë e tipit II), manifestohet që në periudhën intrauterine, kështu që fëmijët lindin me thyerje të shumëta të kockave, me shtat më të vogël dhe me osifikim mezi të filluar të kafkës, kështu që jetojnë vetëm disa javë.

Baza molekulare e këti tipi të sëmundjes në kuptim të caktuar është befasi: mutacionet të cilat klinikisht manifestohen si tipi I i osteogjenezës jo të plotë, plotësisht inaktivojnë një alel, kështu që prodhimi i produktit të tij është ndalur plotësisht. Përkundër kësaj, në tipin II të sëmundjes së njëjtë, kemi të bëjmë me mutacione pikësore dhe delecione shumë më subtile, të cilat lejojnë prodhimin e polipeptideve të ndërtimit abnormal. Në shikim të parë, duket paradoksale që mutacionet të cilat ndalin plotësisht prodhimin e një vargu polipeptid manifestohen me pasqyrë klinike më të lehtë (të tipit I) se sa mutacionet që ndryshojnë strukturën e 50% të proteinave, prodhimi i të cilave është në kuptimin sasior i kënaqshëm. Shpjegimim e këti paradoksi në dukje duhet kërkuar në fenomenin e së ashtuquajturës "vetëvrasje e proteinave" (fig. 2-33). Në këta pacientë 50% të vargjeve të sintetizuara pro-α1 janë normale, kurse 50% të vargjeve jonormale. Me palimin e vargjeve α-1 dhe vargjeve α-2 normale dhe jonormale me permutacion të lirë në spirale të trefishta, krijohen katër tipa të molekulave të prokolagjenit, secili i përfaqësuar në sasi përafërsisht relative prej 25%. Në mesin e tyre vetëm një tip (25% nga numri i gjithëmbarshëm i molekulave) normal (dy vargje α-1 normale dhe një varg α-2), kurse 75% të molekulave të sintetizuara përmbajnë një apo bile edhe dy vargje patologjike, kështu që molekula e tillë është jostabile, më pak e vlefshme dhe shkatërrohet shpejtë. Është me rëndësi të vërehet se mutacioni, i cili ka përfshirë 50% të vargjeve pro-α1 të sintetizuar në fund ka bërë të pavlefshëm 75% të molekulave të sintetizuara të kolagjenit. Ky fenomen i pavlerësimit të proteinave multimere me ndërtimin e vargjeve jonormale polipeptide shënohet si "vetëvrasje e proteinave" dhe është njëri nga shkaqet e trashëgimit dominant dhe pasqyrës posaçërisht të rëndë klinike të mutacioneve të proteinave strukturore.

2. Sindromi i Marfanit - shembull i mutacionit të gjenit strukturor për kolagjen me futjen e bazës

Sindromi i Marfanit karakterizohet me ekstremitete të gjata e të holla, me ligamente dhe kapsula të flashkëta kyçore (nyjore), ektropi të thjerrzës, si dhe me dilatim dhe rupturë të aortës. Të gjitha indet e përmendura, në pjesë të madhe janë të ndërtuara nga kolagjeni i tipit I. Në një formë të sindromit të Marfanit është zbuluar mutacioni i ndërtimit parësor të vargjeve pro-α2(I) kolagjene me futjen (insercionin) e 20 aminoacideve në skajin C-terminal. Ky insercion ka çrregulluar harmoninë e vargjeve α2 me vargjet α1, me çka është vështirësuar krijimi i lidhjeve transferzale midis molekulave, gjë që kupton krijimin e fibrileve.

3. Çrregullimet e lizil-hidroksilazës në sindromin e Ehlers-Danlos-it të tipit VI - shembull i mutacionit të enzimeve që bëjnë pjesë në këmbimin posttranslativ të kolagjenit

Sindromi i Ehlers-Danlos-it është një grup i sëmundjeve të trashëguara mendeleve të indit lidhor, i cili karakterizohet klinikisht me nyjet e qullëta, me ndryshime në lëkurë, kurse në disa forma edhe me ndryshime në sy, enë të gjakut dhe në eshtra. Janë të njohura nëntë lloje klinike të sindromit Ehlers-Danlos-it, që shënohen me I - IX.

Sindromi i Ehlers-Danlos-it i tipit VI, karakterizohet me deformitete të rënda të eshtrave dhe me ndryshime patologjike në sy, të cilat mund të shkaktojnë edhe rupturën e mollëzës. Çrregullimi themelor molekular është mungesa e enzimit lizil-hidroksilaza, e cila merr pjesë në procesin e pjekurisë posttranslative të prokolagjenit. Për këtë arsye, zë fill kolagjeni i tipit I i cili përmban sasi dukshëm më të vogël të hidroksilinës sesa normalisht. Meqë hidroksilizina është e nevojshme për krijimin e lidhjeve të forta të tërthorta midis fibrileve të kolagjenit të pjekur, me gjasë fortësia e pamjaftuar e kolagjenit të tillë është shkak i pasqyrës klinike.

4. Shkëputja e vështirësuar e N-propeptideve në Sindromin e Ehler-Danlosit të tipit VII

Sindromi i Ehlers-Danlosit të tipit VII, karakterizohet me nyje shumë të butë (qullët) kështu që mund të shkaktohen pëlkimet e gjurit dhe pëlkimet e papërmirësueshme të nyjeve legeno-kofshore.

Në njërin nënlloj të këti sindromi, që shënohet si VII-B, është zbuluar çrregullimi i degës parësore të prokolagjenit. Është e çrregulluar struktura e peptideve pro-α2(I) në rajonin e N-propeptideve, saktësisht në vendin në të cilin vepron

propeptidaza me rastin e shkëputjes së N-peptidit në procesin e pjekurisë së kolagjenit.

Në nënllojin e dytë të sindromit të njëjtë, që shënohet si tipi VII-A, po ashtu është vështirësuar shkëputja e N-propeptidit, mirëpo jo për shkak të çrregullimit të ndërtimit parësor të vet N-propeptidit, por për shkak të çrregullimit parësor të N-propeptidazës. Këtu pra është mutuar gjeni për sintezën e enzimit propeptidazës, i cili bënë pjesë në pjekjen posttranslative të kolagjenit, por veprimi definitiv në strukturën e kolagjenit është shumë i ngjashëm me atë paraprak, gjë që manifestohet me pasqyrë shumë të ngjashme klinike.

VI. METODAT E ANALIZËS SË GJENEVE DHE ZBULIMEVE TË ÇRREGULLIMEVE TË TRASHËGUARA METABOLIKE

A. ANALIZA E NDËRTIMIT TË GJENEVE

Me aplikimin e procedurave të analizës së ADN, është e mundur që në mënyrë të drejtpërdrejtë të konstatohen ndryshimet e strukturës së ADN, të cilat janë të lidhura për gjendjet e caktuara patologjike - sëmundjet e trashëguara, transformimi malinj apo prania e ADN virusale. Analiza e gjenit bazohet në metodat e gjenetikës molekulare, siç janë çarja e ADN, klonimi i ADN, sinteza e provave-ADN dhe hibridizimi.

1. Teknikat themelore të gjenetikës molekulare

Çarja e ADN bëhet me *endonukleazat restriktive*. Këto enzime çajnë ADN saktësisht në vendet e caktuara, në ato me radhitje karakteristike të nukleotideve (tabela 2-7). Me zgjedhjen e endonukleazave të ndryshme restriktive është e mundur të fitohen fragmentet saktësisht të caktuara të ADN, të përshtatshme për procedurën e mëtejme.

Tabela 2-7. *Veprimi i disa endonukleazave restriktive*

ENZIMI*	RRADHITJA E NUKLEOTIDEVE ADN NË VENDIN E ÇARRJES
BamHI	5'… G G A T C C …3'
	3'… C C T A G G …5'
EcoRI	5'… G A A T T C … 3'
	3'… C T T A A G … 5'
MspI	5'… C C G G … 3'
	3'… G G C C … 5'

*Emërtimet janë nxirrë nga emërat e baktereve dhe shënimeve të llojeve të baktereve prej të cilave janë izoluar enzimet

Fragmentet restriktive të ADN është e mundur të lidhen me ADN të bakterofagëve, apo të plazmideve të *Escherichia coli.* Me shumëzimin e bakterofagëve apo E. coli, shumëzohet edhe ADN i futur dhe kështu zënë fill klonet, prej të cilëve secili përmban fragmentin tjetër të tij. Procedura quhet *klonim* i ADN. Të gjitha klonet, të cilët përmbajnë gjenomin e gjithëmbarshëm e formojnë *bibliotekën e gjeneve.*

Për ta njohur pjesën e caktuar të ADN mes radhitjes specifike të nukleotideve, është e nevojshme të kihet mostra përkatëse e ADN - e ashtuquajtura prova-ADN. Prova-ADN është ADN njëpjesëshe e shënuar me radioizotope (rëndom me ^{32}P). Molekula e tillë e ADN vie në kontakt të ngushtë me molekulën e ADN, e cila ka radhitje komplementare të bazave (psh. T-A-G-C-T-A është komplementare me A-T-C-G-A-T...). Kështu, për shkak të interakcionit të radhitjeve komplementare të bazave midis të cilave krijohen urat hidrogjenike, zë fill ADN hibride, dypjesëshe. Hibridet e tilla njihen sipas radioaktivitetit të ndërtuar në provën-ADN.

Provat-ADN është e mundur të përgatiten në më shumë mënyra. Kur është e njohur radhitja e aminoacideve në proteinën, të cilën gjeni i caktuar e kodon, është e mundur të sintetizohen vargjet me gjatësi të ndryshme të vargjeve nukleotide që i përgjigjen rajoneve të caktuara të gjenit (meqë aminoacidit të veçantë i përgjigjet treshkronjëshi i caktuar i bazave).

Prova-ADN është e mundur të sintetizohet edhe duke u nisur nga mARN, duke shfrytëzuar enzimin *transkriptaza e përkundërt.* Ky enzim përdor mARN si kallëp për sintezën e ADN komplementar (cADN). cADN mund të klonohet, të shënohet me radioizotop, dhe kështu të fitohen sasitë e mëdha të provës-ADN. Si provë, mund të përdoret edhe ADN i klonuar i gjenit.

Radhitjet e veçanta nukleotide është e mundur të zbulohen me hibridizim me provën-ADN të shënuar me radioizotop. Hibridizimi mund të bëhët në tretje, në ndonjë bartës apo *in situ* kur indi apo kromozomet i ekspopzohen provës-ADN. Procedura më e shpeshtë e hibridizimit është me thithjen sipas Southern-it (angl. Southern-blot hibridization) (fig. 2-33). Pas izolimit të ADN dhe veprimit të endonukleazave restriktive, fragmentet restriktive të ADN ndahen me elektroforezë në gellin agaroz, sipas masës molekulare (gjatësisë). Pastaj barten në filmin nitroceluloz, ashtu që mbi gell vendoset filmi, kurse mbi film letërthithësja. Ecuria e puferit prej gellit përmes filmit në letërthithëse i bartë edhe fragmentet e ADN që adsorbohen në filmin nitroceluloz. Filmi pastaj inkubohet me tretjen e provës-ADN që hibridizon me fragmentet e ADN, të cilët kanë radhitje komplementare të nukleotideve. Hibridet zbulohen me autoradiografi, ashtu që filmi nitroceluloz mbështetet në atë fotografik, i cili shënon radioaktivitetin e provës-ADN.

2. Zbulimi i mutacioneve

Qëllimi përfundimtar i analizës së ndërtimit të gjenit është përcaktimi i plotë i radhitjes së nukleotideve të tija apo zbulimi i ndryshimeve të radhitjes së nukleotideve në gjenet e mutuara. Ndërtimi i plotë i gjenit është konstatuar vetëm për një numër të vogël (qindra) të gjeneve të njeriut. Për përcaktimin e radhitjes së plotë të nukleotideve është i nevojshëm izolimi dhe klonimi i gjenit, që është procedurë e gjatë, e ndërlikuar dhe e shtrenjtë.

Ekziston një varg procedurash që mundësojnë njohjen e pjesërishme të ndërtimit të gjenit, duke përfshirë edhe ndërtimet në radhitjen e nukleotideve. Diagnoza molekulare e mutacioneve, sot është në përdorim klinik. Për procedura të tilla janë të nevojshme 10 - 20 mikrogram ADN e kjo është sasia e cila fitohet prej leukociteve që përmbahen në 10 - 20 ml gjak, apo në qelizat e sasisë së njëjtë të lëngut amnional. Kështu, janë zbuluar delecionet e gjeneve për α-globinën në talasemi apo për hormonin e rritjes në mungesën familjare të hormonit të rritjes.

Me aplikimin e endonukleazave restriktive, është e mundur të përcaktohet radhitja e nukleotideve në vendet të cilat i çanë

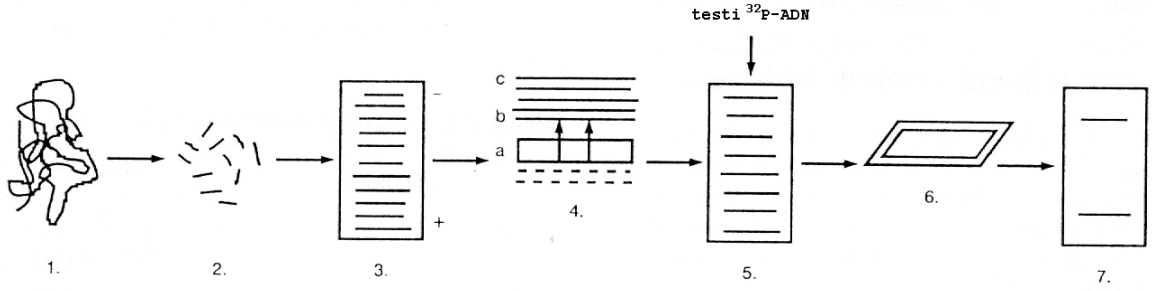


Figura 2-34. *Hibridizimi me thithje sipas Southern-it. Pasi që të izolohet ADN (1), ai me endonukleaza restriktive çahet në fragmente më të vogla (2). Këto fragmente ndahen me elektroforezë në gellin agaroz, sipas masave molekulare të tyre (3). Fragmentet e ndara nga gelli agaroz (a) barten në filmin nitroceluloz (b) ashtu që me letërthithëse shkaktohet thithja e puferit nëpër gell kah filmi (4). Pas kësaj, filmi nitroceluloz me fragmentet ADN i nënshtrohet ADN-provës së rrezatuar me rreze radioaktive (^{32}P), e pastaj me autoradiografi konstatohen vendet në të cilat është shkaktuar hibridizimi (6) dhe (7).*

enzimi, meqë enzimi i veçantë është specifik për këtë rradhitje. Kur mutacioni ndryshon radhitjen në vendin e restriktuar, ndryshon gjatësia e fragmenteve, të cilat krijohen me veprimin e enzimeve. Kjo përdoret p.sh. për diagnozën e mutacioneve në gjenin për β-globinën, që rezulton me hemoglobinën S dhe me anemi të eritrociteve drapërore (fig. 2-34). Radhitja e nukleotideve në fragmentin e vogël të ADN është e mundur të përcaktohet me hibridizim me ADN-prova të shkurtuara, të cilat përmbajnë 15 - 20 nukleotide. Provat e tilla hibridizojnë vetëm kur komplementariteti në radhitjen e nukleotideve është i plotë; nga radhitja e nukleotideve të provës, atëherë mund të nxirret radhitja e nukleotideve në fragmentin e ekzaminuar të ADN.

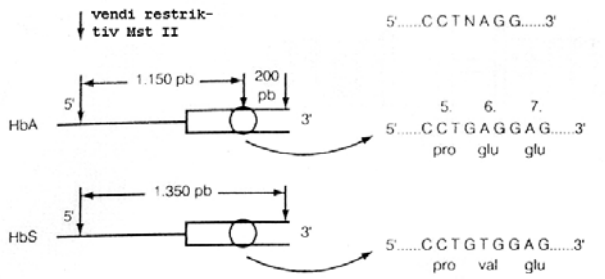


Figura 2.35. *Diagnoza e mutacionit në gjenin për vargun β të hemoglobinës, që rezulton me hemoglobinën S me ndihmën e endonukleazës restriktive Mst II. Në anën e majtë janë paraqitur në mënyrë skematike fragmentet restriktive të gjenit për globinën-β të hemoglobinës A (HbA) dhe hemoglobinës S (HbS), kurse në anën e djathtë prej së larti radhitja e nukleotideve specifike për Mst II, ku N shënon cilindo nukleotid, kurse pastaj vendi restriktiv në HbA dhe mutacioni në HbS. Janë dhënë po ashtu numrat rreshtorë të aminoacideve dhe kodonet përkatëse. Ms II çanë ADN të gjenit për globinën-β të HbA në dy fragmente restriktive, njëri i gjatë 1.150, kurse tjetri 200 qifte të bazave (qb). Mutacioni në kodon për aminoacidin e gjashtë (GAG → GTG, glu → val) ndryshon vendin e restrikcionit, ashtu që në këtë vend Mst II më nuk vepron dhe krijohet vetëm një fragment i gjatë 1.350 qb.*

Gjenet mes veti janë të ndara me fragmentet e ADN me radhitje jostabile të nukleotideve (rajonet anësore). Për këtë arsye, janë variabile edhe vendet e veprimit të endonukleazave restriktive, kështu që gjatësia e fragmenteve restriktive të personave të veçantë në popullatë është e ndryshme. Ky polimorfizëm i gjatësisë së fragmenteve restriktive, trashëgohet sipas ligjeve të Mendelevit. Shpesh pran gjatësisë së caktuar rë fragmentit restriktiv është i lidhur aleli i caktuar, kështu që me përcaktimin e polimorfizmit të gjatësisë së fragmenteve restriktive të ADN, mund të konstatohet se a është përmbajtur në ADN gjeni normal apo i mutuar. Analizat e tilla mundësojnë edhe njohjen e bartësve të gjeneve të mutuara (heterozigotëve), në të cilët kur vetia është recesive, sëmundja nuk manifestohet (fig. 2-36).

3. Reakcioni polimerazik vargor (PCR)

Zbulimi i reakcionit polimerazik vargor (angl. polymerase chain reaction, PCR), ka bërë kthim në analizën e strukturës së gjenit. Ky reakcion mundëson që in vitro të shumëzohet pjesa e caktuar e molekulës së ADN (pjesa e gjenit) dhe atë një milion herë për disa orë. Në këtë mënyrë, është e mundur të zbulohet mutacioni pikësor i ndonjë gjeni ADN të përmbajtur në një qelizë, apo në mostrën e gjakut të tregohet prania e një qelize leukemike apo qelize të infektuar me virusin e HIV-it. Nuk është e thënë që qelizat të jenë të njoma. Është e mundur të analizohet indi i përfshirë në parafinë, apo ADN nga mumia. Parakusht për aplikimin e PCR është njohja e radhitjes së nukleotideve të pjesës së ADN që dëshirohet të shumëzohet. Procedura vijon në tri faza, të cilat përsëriten në mënyrë ciklike (fig. 2-37). Në tretjen e ADN të gjenomit të gjithëmbarshëm shtohen filluesit, Taq-polimeraza dhe dezoksiribonukleotidet. Filluesit janë oligo-dezoksiribonukleotide, të cilët përmbajnë rreth njëzetë nukleotide në radhitje, të cilat në mënyrë specifike njohin anën 3' të pjesës së vargut ADN që dëshirohet të shumëzohet. Taq-polimeraza është ADN-polimeraza e bakteres termofile *Thermus aquticus,* e cila jeton në burimet e ngrohta. Në fazën e parë të reakcionit ngritet temperatura në 95 °C, deri në ndarjen e vargut ADN. Në fazën e dytë, temperatura ulet në 50 °C për të hidrolizuar filluesit me radhitje komplementare në molekulat e ADN. Në fazën e tretë, ngritet temperatura në 70

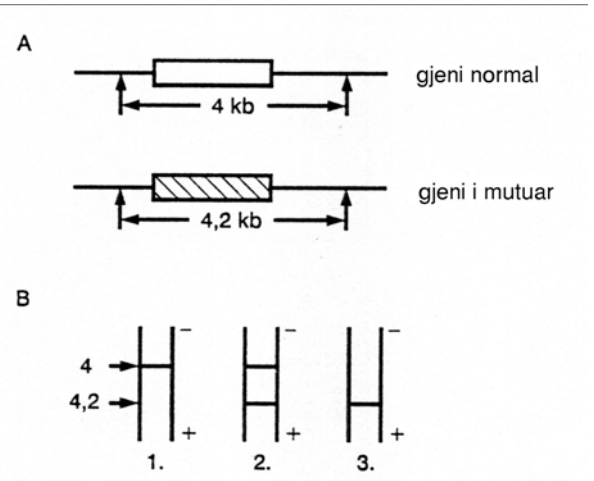


Figura 2-36. *Diagnoza e gjenit të mutuar për fenilalaninë-hidroksilazën me përcaktimin e polimorfizmit të gjatësisë së fragmenteve restriktive (midis shigjetave). (a) Gjeni normal për fenilalaninë-hidroksilazën është i lidhur për fragmentin restriktiv me gjatësi prej 4 kb (= 4000 qifte bazash) të fituar me enzimin Hind III, kurse gjeni i mutuar për fragmentin 4.2 kb i gjatë. (b) Fragmentet mund të konstatohen me ndihmën e hibridizimit me thithje sipas Southern-it (fig. 2-32) me përdorimin e ADN të klonuar dhe të shënuar me izotop radioaktiv, të gjenit për fenilalaninë-hidroksilazën. (1) ADN i personave normale jep fragmentin prej 4 kb, (2) ADN i heterozigotëve bartësve të sëmundjes, dy fragmente, prej 4 dhe 4.2 kb, kurse (3) ADN i pacientit homozigot jep një fragment prej 4.2 kb.*

°C që është optimale për Taq-polimerazën. Në këtë fazë sintetizohet ADN, duke filluar prej filluesit, me shpejtësi prej rreth 20 nukleotideve në sekondë. Vargjet e saposintetizuara janë komplementare me vargjet në të cilët janë hibridizuar filluesit, kurse gjatësia e tyre varet nga kohëzgjatja e sintezës. Sinteza ndërpritet me ciklin e dytë, i cili fillon me numrin e dyfishtë të vargjeve të kallëpit për sintezë të re. Kështu me çdo cikël shumëzohet sasia e vargut të pjesës së zgjatur të ADN në progresion gjeometrik. Me aplikimin e metodave të ndryshme është e mundur që me ndihmën e PCR të dallohet ADN normal nga ai i mutuar, për shembull, elektroforetikisht, nëse ato dallohen sipas masës molekulare. PCR mund të aplikohet edhe për analizën e mARN. Paraprakisht me ndihmën e transkriptazës së përkundërt sintetizohet cADN, që shërbenë si kallup për PCR.

B. VLERËSIMI I ÇRREGULLIMEVE KROMOZOMALE

Bëhet me metodat e ndryshme citogjenetike. Në qelizat, të cilat nuk ndahen mund të ekzaminohet kromatina e gjinisë (trupëza e Barre-ut, shkopinjtë e daulles apo heterokromatina). Kromozomet ekzaminohen në qelizat të cilat ndahen, më së shpeshti në kulturat e limfociteve të gjakut periferik apo në qelizat e palcës kockore, në fibroblaste dhe në qelizat e lëngut amnional. Limfocitet stimulohen për ndarje me shtimin e fitohemaglutininës, kurse pas 65 - 72 orëve, në kulturë shtohet kolhicina, për t`u ndalur mitozat në metafazë. Me ngjyrosjen e veçantë, në kromozome është e mundur që të paraqiten vijat e ngjyrosura me intensitet të ndryshëm dhe kështu të dallohen jo vetëm numri dhe madhësia, por edhe ndërtimi i hollësishëm i kromozomit.

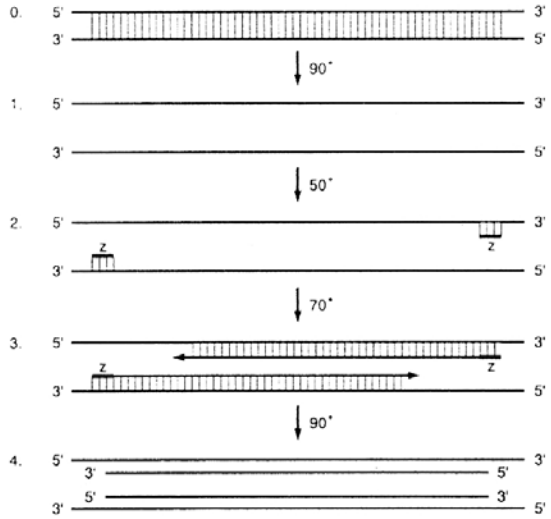


Figura 2-37. *Reakcioni vargor polimerazik (PCR). O - gjendja fillestare me ADN në spiralen e dyfishtë. 1 - ngritja e temperaturës në 90 °C shkakton ndarjen e vargut ADN. 2 - iniciatorët (i) pranë temperaturës prej 50 °C hibridizojnë me radhitjet e zgjedhura komplementare të nukleotideve në vargjet ADN. 3 - pranë temperaturës prej 70 °C polimeraza-ADN Taq, sintetizon vargjet e reja të ADN duke filluar nga iniciatori. 4 - fillimi i ciklit të ri të PCR me numër të dyfishuar të vargjeve.*

C. VLERËSIMI I TRANSKRIPCIONIT DHE TRANSLACIONIT

Analiza e drejtpërdrejtë e *ekspresionit të gjenit* është e mundur me përcaktimin e numrit të molekulave të mARN specifike që krijohen me transkripcion të gjenit të dhënë. Kjo është e mundur me përdorimin e cADN komplementar të shënuar me radioizotop, që me mARN përkatës krijon hibride, apo me aplikimin e PCR.

Veprimet e gjenit të caktuar mund të hulumtohen me transfeksion të gjenit (shih kapit. e 19-të), apo me bashkimin e qelizave (shih kapit. e 3-të, VII. C).

Biosintezën e proteinave mund ta ekzaminojmë me matjen e ndërtimit të aminoacideve të shënuara me radio-izotope në proteina. Ekzaminimet e tilla mund të bëhen në sistemet paqelizore që përmbajnë ribozome, mARN, tARN, aminoacide, burime energjetike dhe të gjitha shtesat e nevojshme proteinike. Në këto sisteme, mund të ekzaminohet hollësisht aktiviteti i komponenteve të veçanta të tyre, apo reakcioneve të veçanta në procesin e biosintezës së proteinave. Ndryshimet e shpejtësisë së biosintezës së proteinave rëndom janë të shoqëruara me ndryshimet e shpërndarjes funksionale të ribozomeve. Procedura themelore që aplikohet në ekzaminimin e shpërndarjes së tillë është treguar në figurën 2-38.

Ç. ZBULIMI I ÇRREGULLIMEVE TË TRASHIGUARA METABOLIKE

Bazohet në analizat biokimike të lëngjeve të trupit, përbërësve të qelizave, indeve apo kulturave qelizore. Varësisht nga lloji i çrregullimit, është e mundur të konstatohet rritja e koncentrimit të substratit të grumbulluar, mungesa e metaboliteve apo zvogëlimi i aktivitetit enzimatik. Në disa raste, është e mundur të zbulohen proteinat e mutuara, psh. hemoglobina abnormale apo molekulet e ndryshuara enzimatike, të cilat e kanë humbur aktivitetin por i kanë mbajtur determinantat burimore antigjenike. Atëherë mund të zbulohen me metoda imunokimike. Përparim i madh në diagnostikën e çrregullimeve të trashëguara metabolike është realizuar me mundësinë e analizës së ndërtimit të gjenit (shih më parë).

Rëndësi të posaçme në zbulimin, mjekimin e hershëm dhe parandalimin e çrregullimeve të trashëguara është gjurmimi aktiv i sëmundjeve të trashëguara metabolike dhe diagnostika paranatale. Me testim të organizuar të tërë popullatës apo grupit me rrezik të lartë për manifestimin e sëmundjeve të trashëguara metabolike, mundësohet zbulimi i hershëm i këtyre çrregullimeve dhe aplikimi i procedurave, të cilat mund ta parandalojnë, apo ta zbusin manifestimin e tyre fenotipik. Shembulli më i mirë është fenilketonuria. Me testin e thjeshtë të rritjes së baktereve, është e mundur që në njollën e gjakut të të sapolindurit të konstatohet koncentrimi i ngritur i fenilalaninës. Kjo sugjeron në fenilketonuri dhe mundëson zbulimin e fëmijëve, të cilët i nënshtrohen procedurës detale diagnostike. Me zbulimin e hershëm të fenilketonurisë, me kohë (deri 30 ditë) mund të aplikohet ushqimi me sasi të kufizuar të fenilalaninës dhe në këtë mënyrë të arrihet zhvillimi gati normal i fëmijës së sëmurë.

Diagnostika paranatale mbështetet në ekzaminimin e frytit me ultrazë, në fetoskopi (shiqimi i drejtpërdrejtë i frytit), në punkcionin e lëngut amnional (amniocenteza) dhe në biopsinë e vileve korionale. Ekzaminimet biokimike të lëngut amnional, mund të zbulojnë çrregullime të shumëta të trashëguara dhe të lindura. Qelizat e lëngut amnional mund të kultivohen dhe të përdoren për analizën citogjenike, apo ekzaminimin biokimik. Metodat më të reja mundësojnë analizën e ADN të izoluar nga qelizat e fituara nga 20 ml lëng amnional apo biopsinë e vileve korionale.

Diagnostika paraimplantive bëhet në ADN të blastomeres së embrionit të njeriut, që ka zënë fill më mbarësimin in vitro, para se embrioni të implantohet në mitrën e nënës.

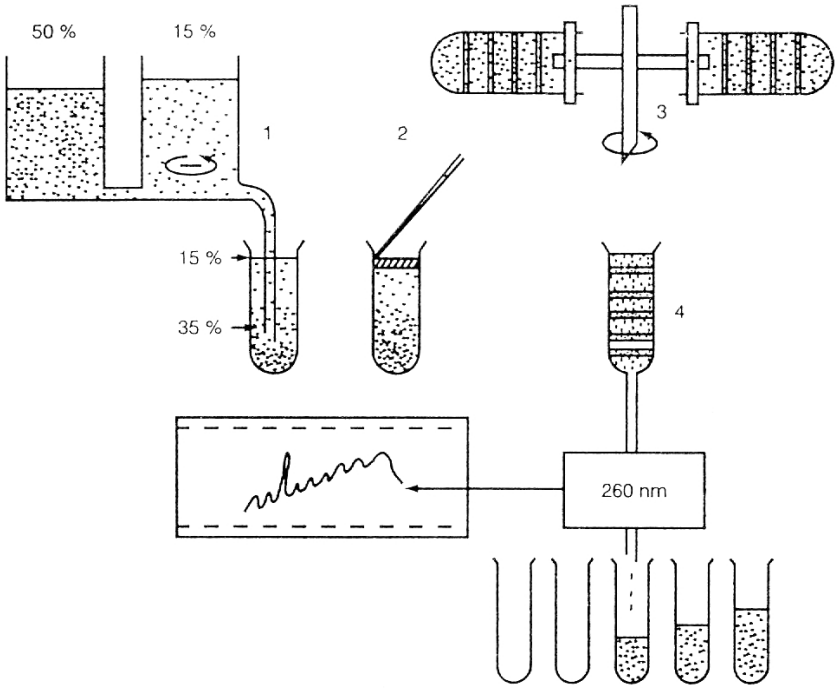


Figura 2-38. *Zbërthimi i frakcionit ribozomal me ultracentrifugim nëpër gradientin e dendësisë së saharozës. Me përzierjen e dy tretjeve me koncentrim të ndryshëm (a) në epruvetë krijohet tretja e saharozës, përqëndrimi i së cilës rritet prej sipërfaqes kah fundi. Në këtë gradient shtresohet (b) frakcioni ribozomal dhe (c) centrifugohet mjaftueshëm fort dhe gjatë (p.sh. 75.000 G, 3 orë),kështu që në gradientin e saharozës grimcat ribozomale ndahen sipas koeficientit sedimentues. Pas centrifugimit gradienti i saharozës lëshohet nëpër fotometër, i cili shënon absorbimin e dritës ultraviolete në gjatësi valësh prej 260 nm, ku është maksimumi absorbtiv i ARN (d). Kurba, absorbtive tregon ndarjen sedimentuese të grimcave ribozomale në gradientin e saharozës. Për ndarjen e hollësishme mund të grumbullohen edhe frakcionet e veçanta të gradientit.*

3

Çrregullimet e funksionit të strukturave subcelulare

Përmbajtja

I. Çrregullimet e funksionit të membranës qelizore (Z. Kovaç) ... 89
A. ÇRREGULLIMET E TRASHËGUARA ... 90
B. ÇRREGULLIMET E FITUARA ... 91
1. Çrregullimet që i shkaktojnë faktorët e brendshëm ... 91
2. Çrregullimet që i shkaktojnë faktorët e jashtëm ... 92
C. NDRYSHIMET MEMBRANORE NË TUMORE ... 93
Ç. RAPORTI MIDIS ÇRREGULLIMEVE MEMBRANORE DHE FUNKSIONIT QELIZOR ... 93
II. Çrregullimet e ndërtimit dhe të funksionit të mitohondrieve (S. Gamulin) ... 94
A. ÇRREGULLIMET E ADN, RIBOZOMEVE DHE NDARJES SË MITOHONDRIEVE ... 94
B. NGARKESA ENERGJIKE QELIZORE DHE FUNKSIONI I MITOHONDRIEVE ... 95
III. Çrregullimet e funksionit të lizozomeve (R. Pleshina) ... 97
A. AKTIVITETI ENDOCITOZ QELIZOR ... 97
B. AFTËSIA DHE SHPEJTËSIA E BASHKIMIT TË FAGOSOMEVE ME LIZOZOMIN ... 98
C. LËSHUESHMËRIA E MEMBRANËS SË LIZOZOMEVE ... 98
Ç. ENZIMET SPECIFIKE LIZOZOMALE ... 99
D. GRUMBULLIMI I MATERIEVE NË LIZOZOME ... 100
IV. Çrregullimi i funksioneve të organelave të tjera qelizore (S. Gamulin) ... 100
A. BËRTHAMA ... 100
B. POLIRIBOZOMET ... 100
C. RRJETA ENDOPLAZMATIKE ... 101
V. Reakcioni integral i qelizës në lëndim (S. Kërvavica e S. Gamulin) ... 102
A. DËMTIMET E QELIZAVE ME MUNGESËN E OKSIGJENIT ... 102
1. Glikoliza anaerobe ... 102
2. Dëmtimet e riparueshme të ndërtimit ... 103
3. Dëmtimet e pariparueshme të ndërtimit ... 105
4. Dëmtimi postiskemik i qelizave ... 106
B. DËMTIMET E QELIZAVE TË MËLÇISË ME FAKTOR KIMIKË ... 107
C. DËMTIMET SUBLETALE DHE DEGJENERATIVE ... 107
Ç. NEKROZA ... 108
VI. Vdekja e qelizës (Z. Kovaç) ... 108
A. LLOJET PATOGJENIKE TË VDEKJES SË QELIZËS ... 108
1. Vdekja membranore e qelizës ... 109
2. Vdekja citoplazmatike e qelizës ... 109
3. Vdekja bërthamore e qelizës – apoptoza ... 109
B. PASOJAT E VDEKJES SË QELIZËS ... 112
VII. Metodat e vlerësimit të funksionit të strukturave subcelulare (S. Gamulin e Z. Kovaç) ... 112
A. METODAT IN SITU ... 113
B. HULUMTIMET NË SISTEMET PAQELIZORE ... 114
C. BASHKIMI I QELIZAVE SOMATIKE ... 114

I. Çrregullimet e funksionit të membranës qelizore

Me vetitë e veta biofizike, membrana siguron organizimin e materies së gjallë në njësi të ndara - qeliza. Membranat janë element ndërtimor i citoarkitektonikës qelizore. Mbi to dhe në to, ndodhin procese biokimike të cilat manifestohen me funksione të shumëta qelizore. Membrana qelizore ndan lëngun qelizor nga ai jashtëqelizor dhe rregullon raportet e tyre sasiore dhe cilësiore. Në nivelin subcelular, membranat ndërtojnë organelet (endosomet, lizozomet, aparati i Golgi-t, etj.) dhe rrjetëzën endoplazmatike, me çka së bashku me mikrotubulat dhe mikrofilamentet qelizore i kontribuojnë vetive gell fizikale të citoplazmës. Në membrana ngjanë një varg funksionesh biologjike qelizore, të cilat mund të ndahen si në tabelen 3-1. Në nivelin molekular, membranat janë mozaik fluid të glikoproteinave membranore në dyshtresën lipidike. Forca themelore adhezivo-organizative e membranës është interaksioni hidrofob midis molekulave të ndërtimit. Molekulat hidrofobe në mediumin polar (lëngu qelizor dhe jashtëqelizor) në kushtet fiziologjike zënë orientimin më të volitshëm termodinamik, që morfologjikisht (në mikroskopin elektronik) manifestohen si dyshtresë membranore. Në këtë rast, pjesa hidrofile e molekulës del kah tretësi polar jashtëmembranor, kurse pjesa jopolare me forcat e van der Waals-it në brendinë e membranës me molekulat fqinje krijon strukturën e membranës. Vetitë konstante biofizike dhe biokimike (brenda kufijëve të caktuar) janë parakusht i përgjithshëm i funksionit normal të membranës. Shmangie të dukshme në përbërje, integritet dhe biogjenezën e membranave

janë bazë e disa proceseve fispatologjike, përgjegjëse për manifestimin e sëmundjes në nivelin e simptomeve klinike.

Çrregullimet e funksionit të membranave qelizore, mund të ndahen në ato të trashëguara dhe të fituara dhe kështu çrregullimet e fituara mund të shkaktohen me faktorët e brendshëm dhe të jashtëm.

A. ÇRREGULLIMET E TRASHËGUARA

Parregullësitë e membranës qelizore zvogëlojnë fleksibilitetin e eritrociteve, që ka për pasojë eliminimin më të shpejtë nga qarkullimi dhe shkurtimin e jetëgjatësisë mesatare të tyre. Në tabelën 3-2 (nëngrupi a), janë dhënë disa abnormalitete të trashëguara të membranës eritrocitare. Pos formës së ndryshuar të qelizave, në këto gjendje është zvogëluar rezistenca osmotike dhe është prezente më pak apo më shumë e shprehur pasqyra klinike e anemisë. Mungesa apo ndërtimi jo i rregullt i spektrinës (e cila në membranë i përbënë 20 - 25% të proteinave të gjithëmbarshme të membranës) dhe zvogëlimi i përmbajtjes së lipideve në membranë, janë çrregullime molekulare parësore në *sferocitozën e trashëguar*. Qelizat e tilla janë më të përshkueshme për Na^+, e kjo shkakton ngritje kompenzatore të metabolizmit të glikozës, për t'u siguruar sasia e mjaftueshme e ATP-së për përmirësimin e pabaraspeshës së krijuar elektrolite. Qelizat janë sferike dhe kanë raport më të vogël mes sipërfaqës dhe vëllimit, gjë që i bënë më joelastike në kërkesat e mëdha mekanike në filtrimin nëpër shpretkë. Sferocitet qëndrojnë më gjatë në labirintin rrjetor të pulpës së kuqe, ku pranë mungesës relative të glikozës, zë fill mungesa energjetike, gjë që e keqëson metabolizmin e joneve. Zvogëlohet lëvizshmëria funksionale (plasticiteti) i qelizave dhe ato bëhen pronë e fagocitozës makrofage (shih kapit. e 24-të, I. A. 5.a).

Në eliptocitozën e trashëguar, dëmtimi i paqartë molekular është përgjegjës për formë të pa rëndomtë të qelizës. Si shkak parësor përshkruhen shpërndarja jo e rregulltë e kolesterolit në membranë dhe shpërndarja jo e rregullt e hemoglobinës brenda qelizës. Patogjeneza e zbërthimit të eritrociteve në qarkullim është e njëjtë me atë në sferocitozën e lindur.

Akantocitoza e lindur karakterizohet me mungesën e lindur të apolipoproteinës B, përbërësit të domosdoshëm të hilomikroneve, LDL dhe VLDL. Patogjeneza e formës jo të rregullt dhe vetive të tjera biofizike nuk është endogjene, eritrocitare, por me gjasë është pasojë e abetalipoproteinemisë dhe metabolizmit patologjik të kolesterolit dhe fosfolipideve (shih kapit. e 5-të, II, A).

Piropoikilocitoza e trashëguar manifeston jostabilitet të membranës gjatë temparaturave të ngritura, që i përshkruhen strukturës jo të rregullt të pjesës së citoskeletit.

Tabela 3-1. *Funksionet biologjike të membranës*

1. TRANSPORTI:
   - mbajtja e baraspeshës osmotike
   - difuzioni i përgjithshëm dhe selektiv i metaboliteve dhe joneve
   - mbikqyrja e përmbajtjes së joneve dhe metaboliteve në qelizë
2. NJOHJA
   - receptorët sensitiv (për dritë, aromë, prekje, temperaturë, shtypje, shije)
   - recetorët për transportuesit nervorë
   - receptorët për hormone
   - receptorët për agjenset kemotaktike
   - faktorër agregatogjen
   - antigjenet sipërfaqësore
3. TRANSPORTIMI I INFORMATAVE
   - impulset nervore
   - bartja sinaptike
   - impulsi në membranën muskulare
4. LËVIZSHMËRIA: lëvizja e qelizave
5. DIFERENCIMI DHE MORFOGJENEZA:
   - agregimi dhe adhezioni qelizor
   - ndarja e qelizave
6. BASHKIMI I QELIZAVE:
   - i shkaktuar me proteinat fuziogjene, më së shumëti virusale

Tabela 3-2. *Sindromet klinike me çrregullimet* e trashëguara të funksionit të membranës

SËMUNDJET ME NDRYSHIME TË VETIVE BIOFIZIKE TË ERITROCITEVE
- eliptocitoza e trashëguar
- sferocitoza e trashëguar
- piropoikilocitoza e trashëguar
- akantocitoza e trashëguar
- stomatocitoza e trashëguar

SËMUNDJET ME GABIME NË TRANSPORTIN MEMBRANOR
- fibroza cistike
- sëmundja e Hartnup-it
- acidoza e trashëguar tubulare e veshkëve
- cistinuria
- gusha e trashëguar me çrregullim të transportit të jodit
- malabsorbimi i aminoacideve të veçanta (metioninatriptofani)
- malabsorbimi i monosaharideve të veçanta (glukoza, galaktoza)

Stomatocitoza e trashëguar përfshinë grupin heterogjen të çrregullimeve të funksioneve të membranës me dëmtimet e panjohura parësore molekulare. Ekzistojnë dallime të dukshme midis transportit të joneve dhe koncentrimeve të joneve në qeliza, si dhe ndieshmërisë së qelizave në mbingarkimin osmotik.

Fispatologjia e sëmundjeve me gabime të funksionit transportues të membranës (tabela 3-2) është përpunuar në kapitujt tjerë.

B. ÇRREGULLIMET E FITUARA

1. Çrregullimet që i shkaktojnë faktorët e brendshëm

Në procedurën e fosforilizimit oksidativ në mitohondrie në kushtet fiziologjike 2 - 4% të molekulave të oksigjenit redukohen pjesërisht, me çka krijohen radikalet e lira të oksigjenit. Në gjendjet me krijimin e shtuar të radikaleve të oksigjenit dhe atyre të tjerë (rrezatimi jonizues i indeve, hiperoksitë, rioksigjenimi posthipoksik, çrregullimi i bartjes së elektroneve në mitohondrie), apo me eliminim të zvogëluar të radikaleve (përqëndrimi i zvogëluar qelizor i glutationit, mutacionet e superoksid-dismutazës, shih kapit. e l0-të, IX), radikalet e lira mund të shkaktojnë ndryshime të mëdha fispatologjike.

Radikalet reagojnë me molekulet endogjene që i kanë në dispozicion, duke ndryshuar ndërtimin e tyre. Acidet shumëfish të pangopura yndyrore në fosfolipidet membranore, janë substrat i shpeshtë i radikaleve të krijuara. Interaksioni i lipideve polienike me oksigjenin aktiv, e quajmë peroksidim lipidik. Do theksuar se oksigjeni aktiv krijohet në kushtet hiperoksike. Në kushtet hipoksike, krijimi i radikaleve aktive dhe peroksidimi lipidik stimulohet me tepricën e dhënësve të elektroneve (transportuesit e redukuar të vargut respiratorë), kurse në hiperoksi me tepricën e marrësve të elektroneve (oksigjeni molekular).

Me peroksidimin lipidik në membranën qelizore, zënë fill ndryshimet të cilat janë përgjegjëse për dëmtime mikropatologjike dhe makropatologjike. Në nivelin molekular, peroksidimi i lipideve ndryshon mikroambientin e proteinave të membranës me çka u ndryshohet funksioni enzimatik, apo funksioni i krijimit të kanaleve transmembranore. Së dyti, me peroksidimin ekstenziv të fosfolipideve në shtresën hidrofobe të membranës, futen elementet hidrofile (polare) që ka për pasojë riorganizimin e membranës dhe krijimin potencial të *kanaleve lipidike* dhe rritjen e përshkueshmërisë jonike. Së treti, produktet e zbërthimit të hidroksiperoksideve fosfolipidike, reagojnë kimikisht me aminoacidet anësore proteinike dhe ndikojnë ne funksionin e tyre. Pasojat janë më të dukshme, kur zë fill bllokada e grupeve sulfhidrile, të cilat shpesh janë në qendrën aktive të enzimeve.

Është e qartë se hipoksia dhe hiperoksia në qelizë mund të shkaktojnë disfunksion të dukshëm të membranës. Organizmi normalisht posedon me një varg të sistemeve antioksidative, të cilët i mbrojnë membranat nga veprimi i dëmshëm i radikaleve të oksigjenit. Si antioksidans natyral në qelizë veprojnë α-tokoferoli, hormonet steroide, vitamina C, ubikinoni, alkoolet alifatike dhe glutation-peroksidaza. Dëmtimi i vërtetë patologjik zë fill kur shpenzohen të gjithë sistemet antioksidative dhe peroksidimi fillon të vijojë në fosfolipidet poliene membranore. Ky mekanizëm patogjen, bile pjesërisht është përgjegjës për dëmtime në gjendjen iskemike dhe të infarktit (shih pjesën V).

Në tabelën 3-3, është dhënë perforimi i membranës si një nga shkaqet e disfunksionit të membranës. Perforimi i membranës qelizore është mekanizëm efikas i shkatërrimit të qelizave të cakut me të cilin në fazën e vet ekzekutive shfrytëzohet sistemi imunologjik. Komunikimi i gjërë i realizuar midis hapësirës qelizore dhe jashtëqelizore mundëson difuzionin e lirë jonik dhe humbjen e gradientëve të koncentrimit dhe atij elektrokimik, gjë që shkakton jo vetëm disfunksionin, por edhe vdekjen e qelizës. Sistemi i aktivuar i komplementit, nënnjësitë e tij C5b, C6, C7, C8 dhe C9 spontanisht krijojnë kompleksin molekular amfifil dhe në formë tuneli realizojnë lidhjen e lëngut qelizor me ate jashtëqelizor (shih kapit. e 10-të, II,C).

Tabela 3-3. *Shkaqet endogjene të disfunksioneve* të membranës

LËKUNDJET E MËDHA TË SHTYPJES
PARCIALE TË OKSIGJENIT
rioksigjenimi posthipoksik
hiperoksia
PERFORIMI I MEMBRANËS QELIZORE
me sistem të aktivuar të komplementit
me strukturë perforinike
GRUMBULLIMI I PRODUKTEVE METABOLIKE
kristalet e acidit urik në patogjenezën e gihtit

Qelizat citotoksike (limfocitet T ekzekutore CD8+, vrasës-natyror - NK), shkatërrojnë qelizat e cakut me ndihmën e aparatit perforativ. Këto qeliza në kokërza përmbajnë perforinë, glikoproteinë në kuptimin ndërtimor i ngjashëm me molekulën C9 të komplementit që përmbanë 53 aminoacide dhe ka Mr rreth 70 x $l0^3$. Pasi që qeliza citotoksike e njeh qelizën e cakut, hedhë perforinën, e cila polimerizohet në aparatin perforinik. Në membranën e qelizës së cakut, aparati perforinik krijon pore, madhësia e të cilave varet nga shkalla e polimerizimit të perforinës. Për shembull, dimeret krijojnë pore me madhësi prej 0.1 nm, kurse polimeret prej 20 molekulash perforine hapin kanale transmembranore me gjërësi prej rreth 15 nm.

Nëpër dëmtimet e krijuara (poret) e membranës, molekulat e mëdha brendaqelizore tërheqin ujin, gjë që shkakton edemën e qelizës dhe në fund dezintegrimin e saj të plotë.

Në gjendjet hiperuricemike, acidi urik kristalizohet në kristale të theposura të mononatrium uratit. Fagocitët i endocitojnë kristalet, gjë që mund të shkaktojë pasqyrën klinike të gihtit. Në nivelin molekular, midis kristaleve dhe oksigjenit në kokat polare të fosfolipideve membranore, krijohen urrat e hidrogjenit. Pas zbërthimit të proteinave "të mbuluara" në fagolizozom, kristali i

zhveshur i uratit vie në apozicion të drejtpërdrejtë me shtresën e brendshme të membranës, e këto janë kushtet më të mira për krijimin e urrave të hidrogjenit. Membrana lizozomale një herë e fiksuar në kristal bëhet stërjoelastike në krahasim me pjesën e lirë dhe pëlcet, ndërsa enzimet e lizozomeve dalin në citoplazmë. Me zbërthimin e qelizës këto enzime e fillojnë mekanizmin e ndërlikuar të reaksionit inflamator, ndërsa pasojë e kësaj është zhvillimi i lezionit patognomonik të gihtit - tofave dhe simptomeve të tjera (shih pjesën III,C dhe kapit. i 6-të, VI, A 3 b).

2. Çrregullimet që i shkaktojnë faktorët e jashtëm

Në membranën qelizore, ekzistojnë molekula që shërbejnë si receptorë për disa faktorë biologjikë dhe produktet e tyre, me çka membranat marrin pjesë në patogjenezën e sëmundjeve të shkaktuara me këta faktorë.

Shpërndarja indore e receptorëve shpjegon *histotropizmin* e mikrobit brendaqelizor. Për disa mikrobe patogjene, pjesërisht është shpjeguar baza fispatologjike e vendosjes brendaqelizore. Për shembull, *Plasmodium vivax* infeston vetëm eritrocitet pozitive për antigjenin Duffy. Përpunimi i qelizave me neuraminidazë e bënë të pamundur interaksionin e tyre me virusin *Sendai.* Në tabelën 3-4, janë radhitur faktorët infektivë për të cilët më hollësisht dihet mekanizmi molekular i tropizmit indor. Molekulat membranore në këto inde, të cilat përndryshe bartin detyrën vetanake fiziologjike, në rastin e takimit me mikrobin, shërbejnë si receptorë për hyrjen e tij në qelizë. Me hyrjen e mikrobit në qelizë, janë krijuar kushtet për shumëzimin e tij dhe kolonizimin e indit. Njëkohësisht disfunksioni i qelizës shtëpiake, shkakton drejtpërdrejtë apo tërthorazi, manifestimin simptomatologjik të infeksionit. Andaj, niveli receptorial i interaksionit me indet e shtëpiakut është hapi kyç në patogjenezën e disfunksionit të organit të infektuar me mikrobin e caktuar brendaqelizor.

Disa molekula fiziologjike membranore, shërbejnë si receptorë për toksine, të cilat në organizëm janë krijuar qoftë me shkatërrimin e mikrobeve (endotoksinet), apo me tajimin veprues të toksineve prej mikrobeve të gjalla në fokuset e largëta (ekzotoksinet). Duke qarkulluar nëpër lëngjet jashtëqelizore të organizmit, molekulat e toksineve arrijnë deri te receptori membranor, përmes të cilëve shkaktojnë disfunksionin e indeve.

Në tabelën 3-5 janë mbledhur të dhënat për mekanizmat, përmes të cilëve toksinet e veçanta mikrobiale fillojnë ecurinë specifike patogjenike.

Tabela 3-4. *Molekulat e membranës qelizore shërbejnë si receptorë hyrës për faktorët brendaqelizorë infektivë*

SHKAKTARI INFEKTIV	MOLEKULA E MEMBRANËS QELIZORE	SHPËRNDARJA INDORE E MOLEKULES RECEPTORE	MOLEKULA LIGANDE
HIV-1[a]	CD4	- limfocitet CD4+ - makrofaget	Gp 120
Retroviruset	ICAM-2[b]	- qelizat imuno-prezentuese, fibroblastet, epiteli i nazofarinksit	NU[c]
Yersinia species	Integrina	- epiteli i zorrëve	Invazina
Virusi i Lyss-ës	receptori i acetilkolinik	- muskuli skeletor - nervat periferik	glikoproteina membra nore e virusit
Virusi Epstein-Barr	CD21 (receptori CR2, nënnjësia C3d e komplementit)	- limfocitet e pjekura B	NU
Virusi Polio	proteina integrale membranore e grupit gjenik imunoglobulinik, M_r 43-45 x 10^3	- epiteli i mukozës orofaringeale - pllakat e Payer-it - neuronet motorike të SNQ	NU
Virusi i koriomeningjitit limfocitar	proteina e glikoziluar membranoze, M_r 120-140 x 10^3	- fibroblastet - qelizat epiteliale	GP-1 glukoproteina
Virusi i influencës A	sialooligosaharidi[d] i glikoforinës	- epiteli i rrugëve të frymëmarrjës - eritrocitet	NU

[a] HIV-1 = Human Immunodeficiency Virus, Virusi i imunodeficiencës së fituar të njeriut, tipi 1.
[b] ICAM = Intracellular Adhesion Molecule-1, molekula lidhëse mesqelizore, tipi 1 është proteina prej 95 kD, e cila bartë rolin fiziologjik të ligandit për LFA-1.
[c] NU = nuk është vërtetuar identiteti molekular
[d] Lidhja është specifike për NeuAc 2-3 GalNAc sialooligosaharid

Tabela 3-5. *Toksinet bakteriale veprojnë në qelizat e shtëpiakut përmes receptorëve membranozë*

TOKSINA	RECEPTORI	VEPRIMI PATOGJEN NË QELIZË
Neurotoksina e tetanusit	GD1b, GT1, GD1, GM1[a]	Frenon pakthim bartjen parasinaptike dhe postsinaptike në SNQ, posaçërisht në palcën ku-rrizore dhe në trurin e vogël që manifestohet si parezë spastike dhe me konvulzione
Toksina e Botulinusit A, B dhe E	I pavërtetuar por është i ndieshëm në sialidazë	Frenon pakthim relakësimin acetilkolinik në mbaresat parasimpatike të pllakave neuromusku-lare, ganglioneve autonome dhe nervave para-simpatikë, që shkakton parezën e qulltë descen-dente). 1μg i helmit shkakton vdekjen e orga-nizmit
Enterotoksina e kolerës	GM1	ADP-ribozilimi i nënnjësisë α të proteinës G në Arg 201, që ka si pasojë aktivitetin e lartë të adenilat ciklazës dhe ngritjen e përqëndrimit të cAMP të qelizës
Enterotoksina e E. coli	GM1	Aktiviteti i rritur i adenilat-ciklazës në qelizat epiteliale të zorrëve
Endotoksinet e baktereve G(-) dhe disa G(+)[c]	CD14[d]	Lipidi A me lidhje për DC14 në makrofage fillon sintezën dhe tajimin e citokineve (Il-1, TNF), të cilët marrin pjesë në patogjene-zën e shokut septik.

[a] Rradhitja shënon raportin e ndërsjelltë të afinitetit të receptorëve për helm, prej më të lartit kah më i ulëti
[b] SNQ = Sistemi nervor qendror
[c] G(-) = bakteret që nuk ngjyrosen me ngjyrën e Gram-it, G(+) = bakteret që ngjyrosen me ngjyrën e Gramit.
[d] CD14 = proteina membranore prej 55 kD e shprehur në qelizat e brezit monocitar kurse në membranë e lidhur me spirancën lipidike fosfoinozitole

Substabcat ekzogjene të futura, mund të veprojnë në ndërtimin dhe funksionin e membranave. Në reaksion me membranën, molekula amfifile e medikamenteve, mund të ndryshojë formën e qelizës. Molekulat anionike amfifile (p.sh. indometacina, salicilatet, barbituratet, bilirubina), shkaktojnë ehinocitozën e eritrociteve. Substancat kationike amfifile (p.sh. fenotiazina, anestetikët lokalë dhe antihistaminikët), shkaktojnë stomatocitozë. Këto veprime janë të dukshme edhe pranë përqëndrimeve milimolare të bashkëdyzimeve të përmendura. Veprimi i ndryshëm transformativ i medikamenteve kationike dhe anionike, shpjegohet me vendosjen selektive të molekulës amfifile të medikamentit në dyshtresën lipidike të membranës. Molekulet kationike vendosen në shtresën e brendshme (citoplazmatike) lipidike, kurse ato anioniket në shtresën e jashtme.

C. NDRYSHIMET MEMBRANOZE NË TUMORE

Transformimi malinj, mund të merret si disdiferencim i qelizave me proliferim të pandërprerë dhe me çrregullim të ekspresionit të gjeneve. Këto ndryshime, manifestohen edhe në membranë. Mungon fenomeni i inkibimi rregullues me kontakt i rritjes dhe ndarjes së qelizës (edhe pse nuk është i njohur mekanizmi molekular i inkibimit me kontakt, merret se bile pjesërisht është i lidhur për funksionin e membranës). Metastazimi (vendosja e qelizave tumorale në indet e ndryshme fqinje dhe të largëta), potencialisht është i lidhur me ndryshimet në membranë. Në tumore ndryshohet ekspresioni antigjenik i qelizës. Kështu, ato shprehin antigjenet e hershme diferencuese (p.sh. antigjeni karcionoembrional, α-fetoproteina) dhe antigjenet onkovirusale. Në membrana paraqiten edhe antigjene plotësisht të reja - antigjenet specifike për tumore.

Molekulat e sistemit kryesor të përputhshmërisë indore, prezentojnë limfociteve T peptidet nga molekulet e katabolizuara tumorale. Kështu krijohen komplekset imunogjene dhe fillohet përgjigja imune ndaj molekulave brendaqelizore tumorale. Mirëpo, ekspresioni i antigjeneve normale indore mund të mungojë (p.sh. molekulat e grupit të parë të antigjeneve të përputhshmërisë indore), gjë që zvogëlon imunogjenitetin e tumoreve. Shkalla e ndryshimit sipërfaqësor antigjenik në membranën e qelizave tumorale është në përpjestim me malinjitetin e tumorit.

Ç. RAPORTI MIIDIS ÇRREGULLIMEVE TË MEMBRANËS DHE FUNKSIONIT TË QELIZËS

Disfunksioni i qelizës manifestohet me sforcimin, zvogëlimin apo ndërprerjen e funksionit normal të indit të dhënë. Në tabelen 3-5. janë dhënë pasojat fispatologjike të disfunksionit parësor membranor, me manifestimin e tyre klinik në disa sëmundje. Organotropizmi i ndonjë faktori (nëse ekziston), pjesërisht është pasojë e shpërndarjes indore të receptorëve për të. Pasojat e mëtejme të disfunksionit të

ndonjë indi në raport me organizmin e plotë, varën nga shkalla dhe koha e disfunksionit të këti indi, nga aftësia e regjenerimit dhe përtëritjës së funksionit, si dhe nga detyra e tij parësore në organizëm (krahaso për shembull pasojat e poliomielitit me diaren kaluese bakteriale).

Rregullimet e pakthyeshme të membranës mund të shkaktojnë vdekjen e qelizës (shih pjesën VI). Për shembull, perforimi i membranës qelizore apo membranës së trupëzave citoplazmatike me disfunksionin e vet, shkaktojnë vdekjen membranoze gjegjësisht citoplazmatike të qelizës.

II. Çrregullimet e ndërtimit dhe funksionit të mitohondrieve

Mitohondriet janë gjeneratorë energjetik të qelizave, andaj puna e tyre është shumë e rëndësishme për vijimin e drejtë të shumë funksioneve qelizore.

A. ÇRREGULLIMET E ADN, RIBOZOMEVE DHE TË NDARJES SË MITOHONDRIEVE

Mitohondriet përmbajnë dy deri në dhjetë molekula të ADN-së së vet mitohondriale (mtADN) që janë unazore, sikur ADN bakteriale. mtADN (fig. 3-1) është e gjatë rreth 16,5 kn. dhe përmbanë 13 gjene për polipeptide të enzimit të fosforilizimit oksidativ dhe gjene për rARN, tARN dhe molekula të tjera të nevojshme për biosintezën e proteinave. Në mitohondrie krijohen polipeptidet e programuara me gjenet mtADN; polipeptidet tjera të enzimit të fosforilizimit oksidativ (rreth 75 sosh) i programojnë gjenet që gjenden në nADN (ADN e bërthamës). Këto polipeptide sintetizohen në citoplazmë dhe së bashku me polipeptidet që sintetizohen në mitohondrie krijojnë strukturë multimolekulare enzimatike të fosforilizimit oksidativ.

Dëmtimet e mtADN mund të jenë të trashëguara dhe të fituara. Dëmtimet e trashëguara të mtADN shkaktojnë sëmundje të trashëguara mitohondriale. Këto janë sindrome të rralla të shkaktuara me dëmtime të indeve të shumëta. Dëmtimet indore i përgjigjen radhitjes së ndieshmërisë së indeve në mungesën energjetike. Më të shpeshtat janë dëmtimet e nervit të syrit dhe të sistemit nervor qendror, pastaj të muskujve të skeletit dhe zemrës, qelizave të ishujve të Langerhansit të pankreasit, të veshkëve dhe të mëlçisë. Andaj, sëmundjet mitohondriale në përgjithësi karakterizohen me verbësi, çrregullime të sistemit nervor qendror (shtangime epileptike, dobësi neurogjene muskulare, çrregullim të lëvizjeve), me dobësim të forcës muskulare, me dobësim të zemrës dhe me çrregullime të organeve të tjera. Mutacionet e mtADN vetëm të disa indeve karakterizohen me çrregullime përkatëse të funksioneve (për shembull, miopatitë e shkaktuara me mutacionet e mtADN të muskujve). Më së shpeshti shenjat e sëmundjeve të trashëguara mitohondriale paraqiten pas 20 vjet të jetës dhe keqësohen me pleqëri. Kjo shpjegohet me dëmtimet

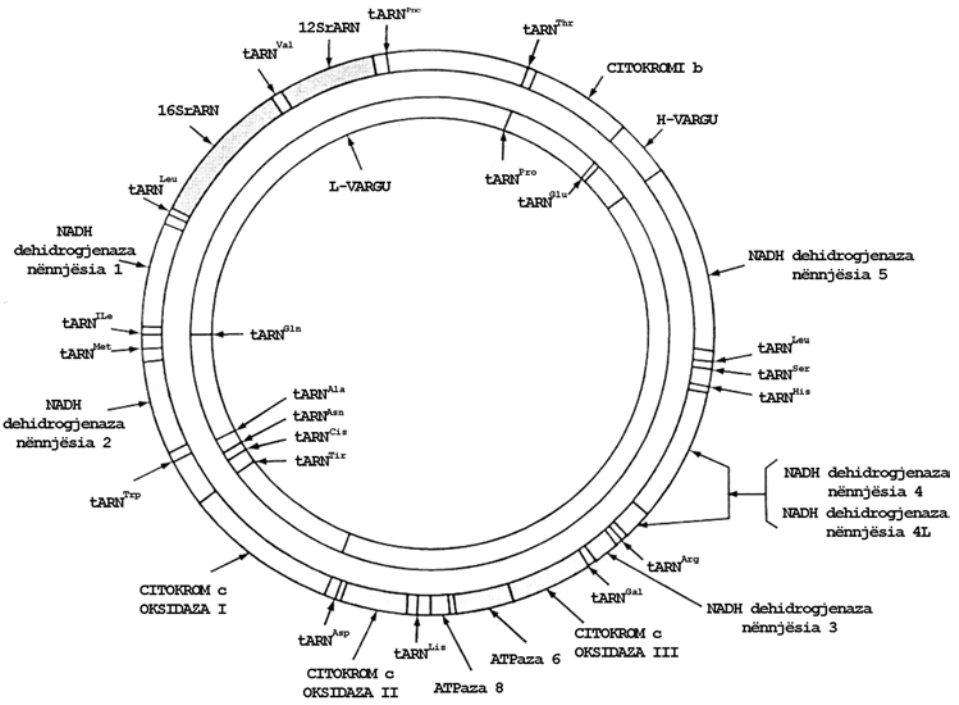


Figura 3-1. *ADN mitohondriale e njeriut. Dy vargje mtADN, dallohen përkah përmbajtja e bazave, vargu (i rëndë) H është i pasur me guaninë, kurse vargu (i lehtë) L me citozinë.*

plotësuese të fituara të mtADN, të cilat i shtohen atyre të trashëguarave dhe me kohë gjithnjë e më tepër dëmtojnë fosforilizimin oksidativ. Kur prodhimi energjetik zvogëlohet në pragun kritik për indin e caktuar, atëherë manifestohen shenjat e çrregullimit të funksioneve përkatëse. Në rastet e rënda të sëmundjeve mitohondriale, manifestohen shpejtë pas lindjes dhe ate me hipoventilim, me acidozë laktike, me shenja të dëmtimit të rëndë të SNQ dhe me çrregullime të punës së zemrës dhe të sëmurit vdesin në moshën e motakëve. Sëmundjet mitohondriale nuk trashëgohen sipas ligjeve të Mendeljevit, meqë nuk barten me nADN, por me citoplazmë. Në ndërtimin e citoplazmës së zigotit, marrin pjesë disa qindra mija molekula të mtADN të nënës, kurse spermatozoidi i futë vetëm disa molekula të mtADN të babait. Për këtë arsye, sëmundjet mitohondriale i bartin nënat, kurse sëmuren njësoj pasardhësit meshkuj dhe femra (për dallim nga trashëgimi i lidhur për gjini me kromozomin X).

Manifestimi i sëmundjeve të trashëguara mitohondriale, varet nga molekula e cila është çrregulluar me mutacion, si dhe nga numri i molekulave të mutuara mtADN. Meqë përmbajnë me qindra mitohondrie, qelizat përmbajnë disa mija molekula mtADN. Sa më e madhe që është përqindja e mtADN të mutuara, aq më të rënda do të jenë dëmtimet e fosforilizimit oksidativ, pranë formave më të rënda të sëmundjes.

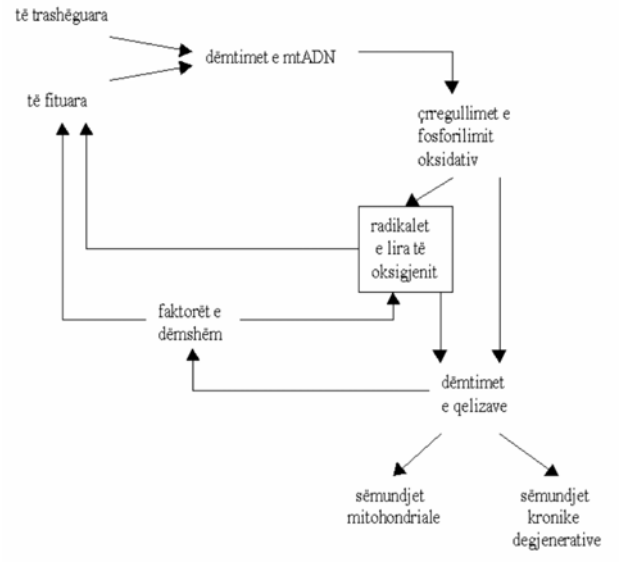


Figura 3-2. *Rrethi magjik i shumëzimit të dëmtimit të mtADN (kryesisht me veprimin e radikaleve të lira të oksigjenit).*

Dëmtimet e fituara të mtADN, kryesisht zënë fill me veprimin e radikaleve të lira të oksigjenit. Ky veprim është më i madh sesa në bërthamë në nADN, meqë në mitohondrie nuk ekziston sistemi i cili riparon dëmtimet e mtADN. Radikalet e oksigjenit normalisht zënë fill gjatë fosforilizimit oksidativ prej oksigjenit i cili i është shmangur redukimit të rregullt në ujë. Në krijimin e radikaleve të lira të oksigjenit, normalisht bie rreth 2 - 4% të oksigjenit që shpenzohet në fosforilimin oksidativ. Prodhimi i radikaleve të lira të oksigjenit në mitohondrie rritet kur është i çrregulluar fosforilimi oksidativ, për shkak të dëmtimeve të trashëguara dhe të fituara të mtADN, hipoksisë apo veprimit të helmeve. Ndërrimi i hipoksisë dhe riperfuzionit edhe me mekanizma të tjerë shkakton krijimin e radikaleve të lira të oksigjenit (shih pjesën V. A4).

Meqë radikalet e lira të oksigjenit dëmtojnë mtADN e dëmtimet e mtADN shtojnë krijimin e radikaleve të lira të oksigjenit, mbyllet rrethi magjik patogjenik (fig. 3-2), i cili me kohë shkakton dëmtimin e fosforilimit oksidativ, rënien e prodhimit energjetik dhe dëmtimin e funksionit të organit.

Kështu, dëmtimet e mtADN, bëjnë pjesë në patogjenezën e sëmundjeve kronike degjenerative, para së gjithash të sëmundjes iskemike të zemrës, të sëmundjeve degjenerative të SNQ të moshës më të vjetër dhe me gjasë të sëmundjes së sheqerit te personat e rritur (tipi II). Ribozomet mitohondriale po ashtu sikur edhe mtADN janë sipas ndërtimit dhe funksionit të ngjashëm me ribozomet bakteriale. Kjo ngjashmëri e ribozomeve mitohondriale me ato bakteriale u jep ndjeshmëri të posaçme në antibiotikë të cilët frenojnë funksionet e ribozomeve bakteriale (p.sh. kloramfenikoli).

B. NGARKESA ENERGJETIKE QELIZORE DHE FUNKSIONI I MITOHONDRIEVE

Çrregullimet e prodhimit energjetik në mitohondrie (metabolizmi i ciklusit të Krebsit, fosforilimi oksidativ dhe beta-oksidimi i acideve yndyrore, janë të lidhur me shumë procese patologjike (shih kapit. e 4-të). Fosforilimi oksidativ në mitohondrie është rregulluar me veprimin e ATP dhe ADP, në mënyrë që ATP frenon, ndërsa ADP stimulon oksidimin. Veprimi përfundimtar varet nga raporti i ATP dhe ADP në qelizë apo, më saktë

$$E = \frac{1}{2} \times \frac{(ADP) + 2(ATP)}{(AMP) + (ADP) + (ATP)}$$

nga ngarkimi energjetik (E) i qelizës:

apo më thjeshtë:

$$E \approx \frac{ATP}{ADP + Pi}$$

Pi - fosfatet inorganike.

Sa më i madh që të jetë ngarkimi energjetik, aktiviteti i mitohondrieve në krijimin e ATP është më i vogël. Kjo formë e kontrollit të funksionit të mitohondrieve, quhet *kontrolli respirator* apo *akceptor*.

Në diapazonin fiziologjik të funksionit, mitohondria mund të gjendet në njërën nga dy gjendjet ekstreme: gjendjen e dezenergjizuar (me ngarkesë të vogël energjetike) dhe atë të energjizuar (kur ngarkesa energjetike është e lartë). Në këto gjendje, mitohondria merr konformacione përkatëse dhe flasim për formën e kondenzuar (dezenergjizuar), gjegjësisht ortodokse (energjizuar) të mitohondrieve. Me rastin e kalimit të mitohondrieve nga forma e kondenzuar në ate ortodokse, mitohondria rritet për përafërsisht 20%, kurse hapësira e brendshme e kondenzuar e mitohondrieve zgjerohet, kështu që kristet mitohondriale bëhen më qartë të shprehura (fig. 3-3, A).

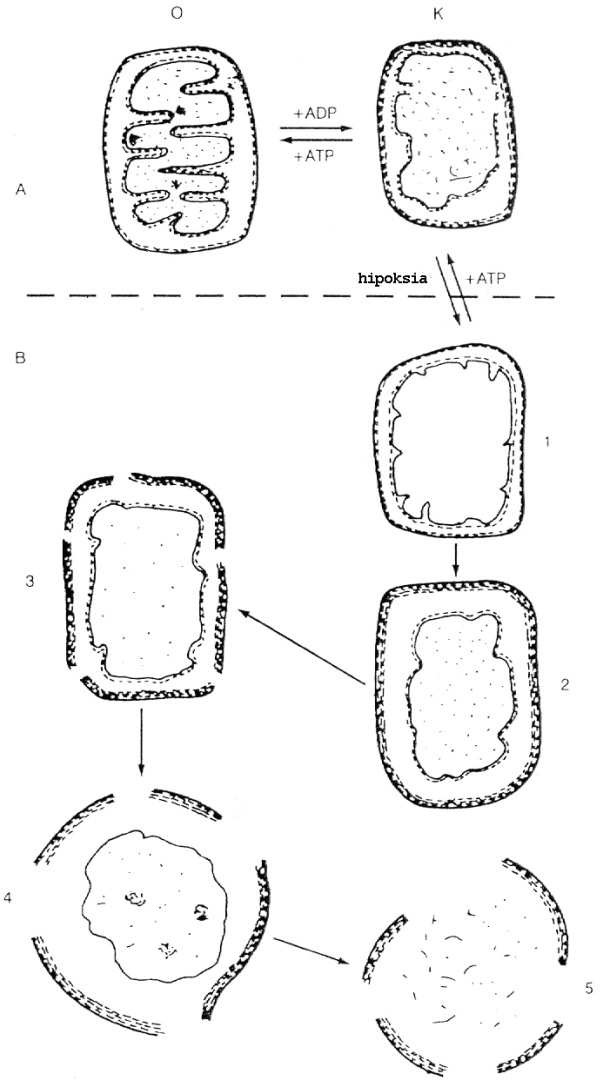


Figura 3-3. *(A) Ndërtimi normal dhe (B) ndryshimet patologjike të ndërtimit të mitohondrieve.*

Ndryshimet e përshkruara është e mundur të studiohen hollësisht në mitohondriet e izoluara. Kur mitohondriet izolohen nga qelizat, të cilat nuk kanë qenë të dëmtuara me hipoksi, ato marrin formën e kondenzuar. Mirëpo, kur në mediumin me mitohondrie të tilla shtohet substrati (p.sh. piruvati), mitohondriet shpenzojnë oksigjen dhe kalojnë në formën e energjizuar ortodokse, kurse shpenzimi i oksigjenit zvogëlohet. Kur të shtohet ADP, mitohondriet kalojnë në formën e kondenzuar, kurse shtohet shpenzimi i oksigjenit (fig. 3-4, A).

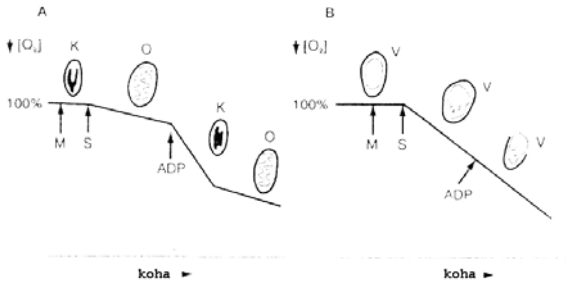


Figura 3-4. *Ndryshimi i strukturës së mitohondrieve dhe shpenzimi i oksigjenit në to në sistemin paqelizor. Mitohondriet janë ndarë nga (A) indi normal dhe (B) hipoksik. Shigjetat shënojnë shtimin e mitohondrieve (M), substratit (S) dhe ADP-së. Mitohondriet K - të kondenzuara, O - ortodokse dhe V - (voluminoze) patologjikisht të bymuara*

Normalisht, mitohondria gjendet në formën e energjizuar apo ortodokse (O), kur është e lartë ngarkesa energjetike. Kur ngarkesa energjetike zvogëlohet, mitohondria kalon në formën e dezenergjizuar apo kondenzuar (K). Në indin hipoksik, mitohondriet bymehen patologjikisht: (1) rritet vëllimi i hapësirës së brendshme dhe humben kristat, (2) rritet vëllimi i hapësirës intermembranore dhe bymehet membrana e jashtme, (3) pëlcet membrana e jashtme dhe (4,5) mitohondria shkatërrohet (fig. 3-3A). Në fazat fillestare të bymimit, derisa dëmtimi i mitohondrieve është reverzibil, shtimi i ATP-së mund të pengojë bymimin e mëtejmë dhe të kthejë mitohondrien në gjendje normale.

Në qelizat, të cilave u ka munguar oksigjeni apo i janë ekspozuar veprimit të helmeve, të cilat frenojnë fosforilimin oksidativ, prodhimi i ATP-së në mitohondrie është i zvogëluar. Në qelizat e tilla, në fillimin e procesit mitohondriet për shkak të ngarkesës së vogël energjetike janë në formën e kondenzuar, pastaj fillojnë të bymehen patologjikisht me amplitudë të madhe dhe atëherë vëllimi rritet deri në dhjetë herë (fig. 3-3B). Ky bymim zë fill për shkak se mungesa e ATP shton përshkueshmërinë e membranës së brendshme të mitohondrieve për ujë dhe katione. Me rastin e bymimit patologjik me amplitudë të madhe, rritet hapësira e brendshme e mitohondrieve dhe kristet rrafshohen dhe në këtë mënyrë humben kriptet mitohondriale. Hapësira e brendshme e mitohondrieve turbullohet nga proteinat dhe lipidet e membranës së brendshme. Më pastaj, bymehet hapsira midis membranës së brendshme dhe asaj të jashtme, membrana e jashtme pëlcet dhe mitohondria përfundimisht shkatërrohet. Gjatë bymimit me amplitudë të madhe,

humbet kontrolli respirator i punës së mitohondries dhe oksidimi ndahet prej fosforilimit. Kjo shihet in vitro në mitohondriet e izoluara nga indet e dëmtuara me hipoksi (fig. 3-4, B). Me shtimin e substratit, ato shpenzojnë oksigjen, por nuk prodhojnë ATP (ndarja e fosforilimit oksidativ), kurse shtimi i ADP-së nuk i kthen në formën e kondenzuar (humbja e kontrollit respirator). Shtimi i ATP-së mitohondrieve të izoluara në fazat e hershme të bymimit patologjik i kthen ato në formën e kondenzuar. Kur ky veprim mungon, do të thotë se mitohondriet janë dëmtuar papërmirësueshëm.

Ndarja e fosforilimit oksidativ në mitohondriet e dëmtuara, me gjasë është pasojë e rritjes së përshkueshmërisë së mitohondrieve për katione. Domethënë, me këtë zvogëlohet gradienti elektrokimik i protoneve midis hapësirës së brendshme dhe asaj mesmembranore të mitohondrieve, që normalisht është energji nxitëse për fosforilim. Mitohondriet humbin K^+ dhe Mg^{++} kurse iu shtohet përmbajtja e Na^+ e më vonë e Ca^{++}, i cili mund të fundrohet me fosfatet inorganike.

Çrregullimi i fosforilimit oksidativ inkibon edhe metabolizmin e acetil-CoA e me këtë edhe β-oksidimin e acideve yndyrore. Andaj, në mitohondriet e dëmtuara me hipoksi grumbullohen acil-CoA, acil-karnitina dhe acidet e lira yndyrore të cilat frenojnë aktivitetin e adenil-translokazës, e cila futë ADP dhe nxjerrë ATP nga mitohondriet.

Mungesa e energjisë në hipoksi është shkaku themelor i dëmtimit të mitohondrieve, si dhe i pjesëve të tjera të qelizës në hipoksi. Dëmtimi i mitohondrieve nuk është vendimtar për fatin e qelizës derisa zgjatë hipoksia, meqë për shkak të mungesës së oksigjenit, mitohondria nuk mund të prodhojë ATP. Mirëpo, dëmtimi i mitohondries bëhet i rëndësishëm për përtëritjen e qelizës nëse hipoksia ndërpritet. Dëmtimi i qelizës me hipoksi akoma është reverzibil në kalimin e mitohondries nga forma e kondenzuar në bymimin patologjik me amplitudë të madhe, derisa disa janë akoma të kondenzuar, kurse të tjerët bymehen.

Mirëpo, dëmtimi do të jetë ireverzibil, nëse shumica e mitohondrieve është në fazën e bymimit me amplitudë të madhe me oksidim të ndarë nga fosforilimi.

III. Çrregullimet e funksionit të lizozomeve

Lizozomet janë organela qelizore në formë të qesjes që përmbajnë enzime digjestive, kurse funksionojnë si sistem digjestiv brendaqelizor. Karakteristikë e sistemit lizozomal është mbajtja e pH optimale (më të ultë se 5) për veprimin e enzimeve lizozomale. Brenda membranës së ndërtuar në mënyrë specifike ka disa dhjeta enzime digjestive (proteaza, nukleaza, glikozidaza, lipaza, fosfolipaza, fosfataza, sulfataza) që mund të zbërthejnë shumicën e makromolekulave qelizore dhe indore.

Hyrja e makromolekulave, pjesëve të qelizave pra edhe baktereve të tëra në lizozome, vijon me bashkimin e mëshikëzave endocitoze dhe lizozomeve, me çka krijohen lizozomet dytësore (fig. 3-5). Në lizozome, po ashtu arrijnë krinofagët (kokërzat sekretore) dhe autofagët (organelat e dëmtuara qelizore të përfshira me membranë, posaçërisht nga indet që zdatkohen, siç ndodhë në embriogjenezë).

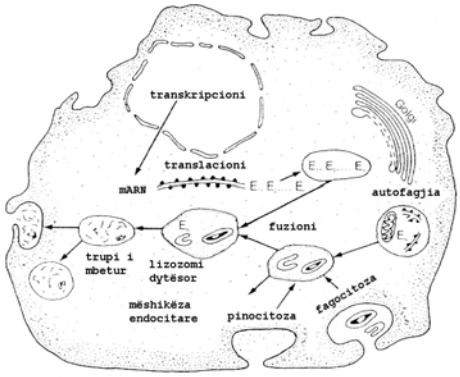


Figura 3-5. *Shema e krijimit të lizozomit dhe bashkimit të tij me mëshikzën endocitotike. E_1, E_2, ...E_n janë enzimet specifike lizozomale. Pas përpunimit të substratit në lizozomin dytësor, në qelizë mbetet trupi i mbetur i cili më vonë nxirret jashtë.*

Enzimet më tipike lizozomale janë: fosfataza e thartë, β-glukuronidaza, N-acetil-β-glukozaminidaza, katepsinet (posaçërisht C dhe D), aril-sulfataza dhe dezoksi-ribonukleaza.

Kokërzat në leukocitet polimorfonukleare janë shembuj më tipik të lizozomeve. Pos enzimeve të rëndomta lizozomale, prej tyre janë izoluar edhe proteinat e ndryshme, biologjikisht shumë aktive, të cilat kanë veti pirogjene dhe kemotaktike, të rëndësishme në proceset inflamatore.

Lizozomet janë të rëndësishëm në rregullimin e veprimit hormonal: në rastin e tepricës së hormoneve, lizozomet pjesërisht i autolizojnë, kurse kur hormonet janë të nevojshme, aktiviteti i tillë ndërpritet. Lizozomet kanë rol të rëndësishëm edhe në resorbimin e ashtit. Marrë në përgjithësi, janë të kyçur në çdo proces patologjik në të cilin ekziston vdekja e qelizave, involucioni apo dëmtimi. Veprimi i tyre është i rëndësishëm gjatë fagocitozës së mikroorganizmave me leukocitet polimorfonukleare dhe makrofage, gjatë eliminimit të eritrociteve, leukociteve dhe trombociteve të vjetra nga qarkullimi (me makrofage të shpretkës), gjatë reabsorbimit të proteinave në qelizat e tubuleve proksimale të veshkeve, gjatë transformimit të tireoglobulinës në T3 dhe T4 dhe gjatë përtëritjes së shtresës së jashtme të shkopizëve në retinë dhe në metabolizmin glikoproteinik (eliminimi i glikoproteinave të dëmtuara nga qarkullimi me veprimin e hepatociteve.

Funksioni i lizozomeve varet nga (1) aktiviteti endocitoz i qelizës, (2) aftësia (dhe shpejtësia) e bashkimit të fagozomit me lizozom, (3) nga përshkueshmëria e membranës lizozomale, (4) nga prezenca e enzimeve specifike në lizozom dhe (5) nga grumbullimi i substancave të pazbërthyera. Lidhur me këta faktorë, manifestohen edhe çrregullimet e funksioneve të lizozomeve.

A. AKTIVITETI ENDOCITOZ I QELIZAVE

Ky aktivitet, dallon shumë midis llojeve të veçanta të qelizave. Për shembull, aktiviteti endocitoz i qelizave parenkimatoze (posaçërisht mëlçisë) dhe qelizave të

muskujve është shumë i vogël. Diç më i madh është aktiviteti i qelizave endoteliale, posaçërisht të enëve të gjakut, pastaj fibrociteve dhe monociteve. Aktivitet më të fortë endocitoz kanë makrofaget, leukocitet polimorfonukleare, qelizat epiteliale të zorrëve dhe qelizat e tubuleve proksimale të veshkëve. Ky është posaçërisht i madh në disa qeliza me transformim malinj.

Aktiviteti i sforcuar endocitoz i qelizave të lëmuara të enëve të gjakut dhe makrofageve, pran sasisë së rritur të lipideve në organizëm, lidhet me zhvillimin e procesit ateromatoz (shih kapit. e 5-të, II. B, 2).

Edhe shumë hormone peptidike, p.sh. inzulina, gonadotropinet, etj. (shih kapit. e 9-të, II. A,1) si dhe lipoproteinat me dendësi të vogël (shih kapit. e 5-të, II, A) futen në qelizë me procesin e endocitozës së rregulluar me receptorë. Lizozomet kanë rol të rëndësishëm në fatin e tyre të mëtejmë dhe të brendshëm. Duket se lizozomeve i janë shmangur imunoglobulinet e nanës me rastin e endocitozës së tyre, që futen në fëmijën me endocitozë, përmes endotelit të zorrëve.

Mungesa e opsonineve në disa gjendje hipoglobulinemike, do të ketë si pasojë zvogëlimin e aktivitetit endocitoz të leukociteve polimorfonukleare.

Për shkak të aktivitetit të shquar endocitoz të qelizave epiteliale të tubuleve proksimale të veshkëve, grumbullohen disa metale të rënda, si p.sh. kadmiumi. Domethënë, kadmiumi në organizëm lidhet për bartës të vegjël proteinik (metaloproteinat), të cilët lehtë filtrohen nëpër membranën glomerulare. Qelizat epiteliale të tubuleve proksimale të veshkëve fagocitojnë komplekset e tilla; në lizozome proteazat zbërthejnë pjesën proteinike, kurse kadmiumi deponohet dhe dëmton funksionin tubular. Edhe nefrotoksiciteti i shumicës së antibiotikëve aminoglikozid, lidhet me grumbullimin e tyre në tubulet proksimale të veshkëve: për shkak të afinitetit të madh të këtyre bashkëdyzimeve për disa enzime lizozomale, zvogëlohet funksioni normal katabolik i lizozomeve të veshkëve.

B. AFTËSIA DHE SHPEJTËSIA E BASHKIMIT TË FAGOZOMEVE ME LIZOZOME

Në disa sëmundje ngjitëse, posaçërisht në granulomatozë, shkaktari i sëmundjes pengon fagocitozën normale. Për shembull, toksoplazmat, brucelat, listeriet apo bacilet e tuberkulozit fagocitohen, por në fagozome prodhojnë bashkëdyzime që pamundësojnë bashkimin me lizozome, kështu që mbesin të gjalla në fagozome.

Në sindromin e Chediak-Hagashit, sëmundja e lindur, e cila manifestohet në moshën e fëmijërisë, granulocitet normalisht fagocitojnë bakteret, por lizozomet, të cilët janë shumë të mëdhenj, nuk bashkohen me fagozome, meqë kanë membranë shumë të fortë dhe nuk krijojnë lizozome dytësore, kështu që bakteret në fagozome shumëzohen me sukses. Për këtë arsye, pacientët e tillë, vdesin heret nga infekcionet.

C. PËRSHKUESHMËRIA E MEMBRANËS LIZOZOMALE

Në kushtet normale, membrana lizozomale lehtë i lëshon oligomolekulet, posaçërisht protonet, kurse substancat lipofile i lëshon më lehtë se sa ato hidrofile. Substancat e shumëta e *shtojnë* përshkueshmërinë e membranës lizozomale (labilizatorët): të tilla janë shumë hormone (testosteroni, progesteroni, dietilstilbestroli etj.), toksinet bakteriale (streptolizinet p.sh.), aminet biogjene (histamina, serotonina), si dhe ksenobiotikët e shumtë, kryesisht karcinogjenikët kimikë. Në këtë kuptim, posaçërisht është e aftë *hipoksia*. Shumë substanca, në anën tjetër, *zvogëlojnë përshkueshmërinë* e membranës lizozomale, gjegjësisht e stabilizojnë atë (p.sh. kortizoli, antihistaminikët, shumë antireumatikë).

Pasojë e labilizimit të tepruar të membranës lizozomale, është veprimi katabolik i enzimeve lizozomale në qelizë. Stabilizimi i tepruar i membranës ka për pasojë veprimin e dobësuar fagocitar, kështu që rritet rreziku nga infekcioni. Kjo ndodh gjatë dhënies së gjatë të preparateve të kortizolit.

Shembull të rëndësisë patogjenike të lizozomeve, gjejmë në sinovitin e shkaktuar me mikrokristalet e acidit urik (shih kapit. e 6-të, IV. A3). Për shkak të çrregullimit të metabolizmit të purineve, precipitohen kristalet e natrium uratit nga lëngjet hiperuricemike të trupit. Këto kristale, i fagocitojnë leukocitet. Pas krijimit të lizozomeve dytësore në to, shkaktohet labilizimi i membranës (shih pjesën I, B), rritja e aktivitetit metabolik dhe krijimi i acidit laktik me rënie përcjellëse të pH. Kjo bënë që të zvogëlohet tretshmëria e natrium uratit, kështu që në mënyrë të sforcuar krijohen kristalet e acidit urik, gjë që bënë që të mbyllet rrethi (fig. 3-6). Enzimet e lizuara lizozomale, shkaktojnë shkatërrimin e leukociteve, kështu që bashkë me kristalet e acidit urik, gjenden në lëngun sinovial ku kontribuojnë në zhvillimin e inflamacionit.

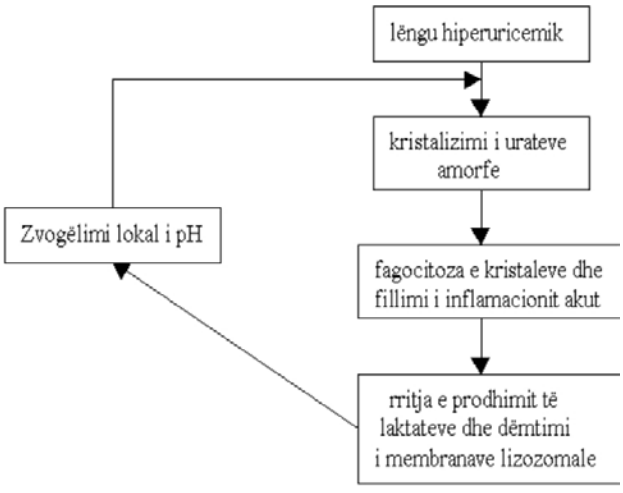


Figura 3-6. *Zhvillimi i sinovitit për shkak të kristalizimit të urateve*

Tabela 3-6. *Shembujtë e mungesës gjenetike të disa enzimeve që ka për pasojë sëmundjen lizozomale të grumbullimit*

ENZIMI QË MUNGON	NUMRI KE[a]	MATERIALI I DEPONUAR	ORGANET MË TË PËRFSHIRË	ENTITETI KLINIK
β-galaktozidaza	3.2.1.23	galaktozidi GM1	truri, syri, mëlçia, skeleti	GM_1 galaktozidoza (mb. Krabbe)
β-N-acetilheksaminidaza arilsulfataza A	3.2.1.52	galaktozidi GM_2	truri, syri	GM2-gangliozidaza (mb. Tay-Sachs)
sfingomielinaza	3.1.6.1	galaktozil sulfataza	truri	Leukodistrofia metakromatike
glukozilceramidaza	3.1.4.12	sfingomielina	truri, mëlçia	sfingomielin-lipidoza (mb. Niemann-Pick)
(β-glukocerebrozidaza)	3.2.1.45	glukozilceramidi	mëlçia, shpretka, truri	glukozilceramid-lipidoza (mb. Gaucher)
α-D-galaktozidaza	3.2.1.22	triheksozilceramidi	lëkura	triheksozilceramidoza (mb. Fabry)
α-D-glukozidaza	3.2.1.20	glikogjeni	muskujt, mëlçia	glikogjenoza tipi II (mb. Pompe)
α-iduronidaza	3.2.1.76	dermatani	lëkura, skeleti	mukopolisaharidoza (mb. Hurler)

[a] KE = Klasifikimi i enzimeve sipas International Union of Biochemistry, 1984.

Disa mikrobe (p.sh. streptokoket), pas fagocitimit lirojnë toksinet membrano-lizuese (streptolizinet), të cilat zbërthejnë membranën e lizozomit dytësor, kështu që shkaktohet dëmtimi i qelizës-nikoçire. Me veprimin e ndërmjetësuesve të krijuar kimik të inflamacionit (aminet biogjene, kininet), membrana lizozomale edhe më tepër labilizohet, posaçërisht në kushtet hipoksike (për shkak të rënies së pH në qelizë), mundëson daljen e mëtejme të enzimeve lizozomale. Këto enzime, shkaktojnë pastaj ndryshime intensive katabolike në qelizën e përfshirë apo në intersticium. Në proceset inflamatore që përfshijnë edhe nyjet (psh. artriti reumatoid) posaçërisht shquhet veprimi i katepsinës D, e cila zbërthen kërcin në sipërfaqet e nyjeve.

Fotosensibilizimi është i lidhur për grumbullimin e substancave fotosenzibile (porfirina, karbohidratet polibenzene, ngjyrat akridine) në lizozome. Meqë këto substanca absorbojnë energjinë e dritës, zhvillohen reakcionet fotooksidative, produktet e të cilave labilizojnë membranën lizozomale dhe shkaktojnë daljen e enzimeve katabolike në citoplazmë (shih kapit. e 31-të, II. A2).

Rrezet-X dhe rrezet-γ, po ashtu labilizojnë membranën dhe në personat e rrezatuar kontribuojnë në zhvillimin e inflamacionit. Këtë e arrijnë me veprimin e drejtpërdrejtë jonizues në atomet e makromolekulave të membranave lizozomale apo tërthorazi, me krijimin e radikaleve të lira.

Iskemia i dëmton shumë membranat lizozomale. Për shembull, 20 - 30 minuta pas fillimit të iskemisë apo anoksisë së miokardit (që i paraprinë shenjave morfologjike të vdekjes së qelizës), katepsina D bëhet shumë aktive në zbërthimin e mitohondrieve. Shpejtësia e zbërthimit është në proporcion të zhdrejtë me pH të indit iskemik.

Shumë substanca karcinogjene janë labilizatorë të fortë të membranës lizozomale; membrana e labilizuar lizozomale, në mesin e enzimeve të tjera, lëshon edhe dezoksiribonukleazën ribozomale. Për dallim prej dezoksiribonukleazës citozole, ajo lizozomale ka dy grupe aktive, njësoj të largëta si dy vargje të ADN të njeriut. Dëmtimi i njëkohshëm i dy vargjeve ADN, riparohet dukshëm më vështirë se sa dëmtimi i vetëm një vargu.

Ç. ENZIMET SPECIFIKE LIZOZOMALE

Tezaurizmozat (tabela 3-6) janë grup i përbërë prej bile 20 sëmundjesh të trashëguara, në të cilat gjenetikisht mungon bile një enzim kyç. Për këtë arsye, grumbullohen për së tepërti bashkëdyzimet paraprake, të cilat fizikisht e bllokojnë aktivitetin lizozomal dhe aktivitetin e pjesëve të tjera të qelizës.

Në mesin e tezaurizmozave, shumë janë glikogjenoza, sëmundje të grumbullimit të glikogjenit, që është pasojë e aktivitetit të zvogëluar (mungesës) së ndonjë enzimi në zbërthimin e glikogjenit. Sëmundja lizozomale është glikogjenoza tipi II (sëmundja e Pompe-ut), në të cilën në lizozome mungon α-glukozidaza. Glikogjeni grumbullohet në gati të gjitha indet: zemër, muskujt skeletorë, mëlçi dhe lëkurë.

Svingolipidozat (psh. tab. 3-6), sëmundje në të cilat grumbullohen sfingolipidet, të gjitha janë sëmundje lizozomale. Në sëmundjen e Gosheut (Gaucher), për

shkak të mungesës së glikozil-ceramidazës në qelizat e sistemit retikuloendotelial, grumbullohet glukocerebrozidi. Posaçërisht theksohet grupi i sëmundjeve, në të cilat është çrregulluar metabolizmi i gangliozideve (sëmundja e Tay-Sach-ut, mungesa e enzimit heksozaminidazës) që ka si pasojë grumbullimin e gangliozideve në tru. Edhe zbërthimi i mukopolisahariveve në lizozomet dytësore për shkak të mungesës së enzimit α-iduronidazës (sindromi i Hurler-it apo Scheie-it), mund të jetë i çrregulluar në mënyrë hereditare.

Mjekimi lizozomotrop, përbëhet nga futja e enzimit, i cili mungon në trupëzat lipidikë (lipozomet), të cilët pastaj pacientëve u jepet si medikament. Pas mbështjellësit të lipozomit, enzimet lipolitike të lizozomeve zbërthejnë mbështjellësin lipidik dhe në lizozom lirohet enzimi specifik i cili ka munguar.

D. GRUMBULLIMI I SUBSTANCAVE NË LIZOZOME

izozomet mund të veprojnë si depo, për disa substanca biologjike. Për shembull, apoferitina sintetizohet në mëlçi, pjesërisht në rrjetën e kokërzuar endoplazmatike (dhe përmes këtij sistemi bartet në aparatin e Golgjit, e pastaj në lizozome), e pjesërisht në polizomet e lira (dhe menjëherë deponohet në citoplazmë). Kur është i ngritur përqëndrimi i hekurit në gjak, ai lidhet me apoferitinën dhe krijon feritinën, ndërsa ky kompleks është rezistent në veprimin e enzimeve lizozomale, kështu që grumbullohet në lizozome. Në kohën e nevojës për hekur, ai lirohet nga feritina në formën e tretshme dhe hyn në gjak për t'u përdorur. Mirëpo, në disa situata, në lizozomet e mëlçisë, grumbullohet sasia jonormale e feritinës dhe hemosiderinës që është dobët e tretshme, gjë që shkakton hemosiderozën dhe sëmundjen hemokromatozën

Me zbërthimin e qelizave të mplakura, krijohet shumë lipofuscinë, që deponohet në lizozome. Gjatë tetovimit, pigmentet e pazbërthyeshme deponohen përjetshëm po ashtu në qelizat e lëkurës, kurse rast i tillë është edhe me pluhurin e thëngjillit në mushkëri (antrakoza).

Në sëmundjen e Uilsonit (Wilson) (shih kapit. e 6-të, III. B3) në lizozome gjendet sasi e madhe e bakrit, kurse shkaktohet edhe ciroza përcjellëse e mëlçisë. Mirëpo, meqë bakri normalisht nuk shkakton nekrozë dhe cirozë përcjellëse, merret se për labilizimin e membranës së lizozomit në sëmundjen e Uilsonit, me gjasë është përgjegjës ndonjë faktor tjetër.

IV. Çrregullimi i funksionit të organeleve të tjera qelizore

Bërthamat, poliribozomet dhe rrjeta endoplazmatike shqyrtohen së bashku, meqë funksionalisht janë të lidhura me proceset e informatave gjenetike. Në bërthamë ngjanë dyfishimi i ADN dhe transkriptaza, poliribozomet e kryejnë translacionin, ndërsa në rrjetën endoplazmatike, ngjanë pjesa e madhe e metabolizmit posttranslativ të polipeptideve, përpunimi nga forma e parë në të cilën janë të sintetizuar deri në formën në të cilën tajohen nga qeliza. Pos kësaj, në rrjetën endoplazmatike, vijojnë edhe shumë procese sintetike siç është sinteza e trigliceride, fosfolipideve dhe karbohidrateve të ndërlikuara, si dhe biotransformimi i substancave të huaja për organizmin (ksenobiotikëve).

Çrregullimet transkriptive dhe translative në nivelin makromolekular, i kemi përshkruar në kapitullin e 2-të, IV, ndërsa në këtë kapitull, do t`i lidhim këto çrregullime me çrregullimet ultrastrukturore të qelizave.

A. BËRTHAMA

Morfologjikisht, sipas mënyrës së ngjyrosjes, por edhe biokimikisht, dallojmë dy forma të kromatinës: eukromatina dhe heterokromatina. Biokimikisht, *eukromatina* ka dendësi më të vogël, përmbanë më pak histone dhe më shumë proteina johistonike dhe është më aktive në sintezën e ARN në krahasim me *heterokromatinën.* Kur nën ndikimet e ndryshme ndryshon aktiviteti transkriptiv, ndryshon edhe raporti mes eukromatinës dhe heterokromatinës. Kur transkripcini është i inkibuar, p.sh. me mungesën e hormoneve, bërthamat janë më të vogla dhe rritet pjesa e heterokromatinës dhe anasjelltas, bërthama dhe pjesa e eukromatinës kur të shtohet hormoni. Shembull i mirë janë ndryshimet në endometrium dhe koren e gjëndrës mbiveshkore gjatë mungesës apo shtimit të estrogjenit, gjegjësisht ACTH. Ngjashëm me këtë, me rastin e transformimit limfoblastik pas stimulimit me antigjen, bërthamat bëhen më të mëdha dhe rritet pjesa e eukromatinës.

Kondenzimi i kromatinës (heteropiknoza) dhe zvogëlimi i sintezës së ARN, zënë fill edhe në qelizat që janë dëmtuar me hiposki. Ky ndryshim, lidhet me zvogëlimin e vlerës së pH, për shkak të kthimit të metabolizmit në atë anaerob dhe grumbullimit të acidit laktik. Ndryshimet janë reverzibile. Në qelizat e dëmtuara letalisht (shih pjesën VI), kromatina kondenzohet edhe më shumë (piknoza) e pastaj nën ndikimin e enzimeve të liruara lizozomale (proteaza dhe DN-aza), kromatina çahet (karioreksa) dhe zbërthehet (karioliza).

Faktorët që dëmtojnë sintezën e ARN, ndryshojnë ndërtimin e bërthamzës në të cilat sintetizohet rARN. Këto ndryshime ultrastrukturore, përbëhen nga ndarja (segregimi) i elementeve ndërtimore të bërthamzës. Lidhshmëria midis këtyre ndryshimeve dhe ngjarjeve biokimike nuk është e qartë.

B. POLIRIBOZOMET

Siç kemi thënë (shih kapit. e 2-të, IV. B), ngadalësimi i biosintezës iniciale të proteinave, është i përcjellur me shkatërrimin e poliribozomeve. Ky është ndryshimi në

shpërndarjen funksionale të ribozomeve, në të cilën rritet numri i ribozomeve të paprogramuara, ndërsa zvogëlohet numri i ribozomeve të lidhura për mARN, kështu që zvogëlohet edhe madhësia e poliribozomeve. Poliribozomet shkatërrohen për shkak të veprimit të faktorëve të shumët, të cilët në mënyra të ndryshme mund ta ngadalësojnë biosintezën e proteinave (mungesa e energjisë, aminoacideve apo hormoneve, veprimi i substancave të ndryshme dhe të dëmshme). Ky shkatërrim është pjesë e reakcionit të përgjithshëm të qelizës në shumë dëmtime.

C. RRJETA ENDOPLAZMATIKE

Rrjetën endoplazmatike e përbëjnë membranat plazmatike, të cilat krijojnë kanalëza e cisterna dhe kështu, substancat që tajohen apo nga të cilat krijohen organelet, ndahen nga përmbajtja e citozolit. Sistemi i rrjetës endoplazmatike është i lidhur për membranën e bërthamës dhe për kompleksin e Gollgjit. Rrjeta ka dy pjesë, atë kokrizore (e vrazhdë), në të cilën lidhen poliribozomet, dhe pjesën e lëmuar, që nuk përmbanë poliribozome të lidhura. Kur shkaktohet shkatërrimi i poliribozomeve, procesi përfshinë edhe poliribozomet e lidhura për membranën e rrjetes endoplazmatike, gjë që në kuptimin ultrastrukturor manifestohet si degranulim. Forma tjetër e shpeshtë e dëmtimit të rrjetës endoplazmatike, është zgjerimi i kanalëzave kur në qeliza për shkak të çrregullimit të përshkueshmërisë dhe proceseve transportuese grumbullohen elektrolitet dhe uji. Degranulimi dhe zgjërimi i rrjetës endoplazmatike janë pjesë e reakcionit të përgjithshëm të qelizës në shumë dëmtime.

Poliribozomet, të cilat janë të lidhura për rrjetën endoplazmatike prodhojnë proteina për ndërtimin e organeleve, të cilat tajohen nga qeliza. Lidhja midis poliribozomeve dhe membranave të rrjetës endoplazmatike, krijohet përmes receptorëve dhe vargut polipeptidik i cili sintetizohet. Në këtë mënyrë, peptidet për tajim dhe sinteza e organeleve futen orientueshëm në rrjetën endoplazmatike. Forma e parë që sintetizohet është para-pro-proteina. Para-pro-proteinat në N-anën e vet kanë një varg prej njëzetë e sa aminoacidesh hidrofobe, të cilat njohin membranat e rrjetës endoplazmatike dhe me të cilat ribozomet lidhen për membranë. Kjo pjesë, quhet peptidi i sinjalit. Shkalla e parë e përpunimit (këmbimit posttranslativ) të para-pro-proteinës është shkëputja e peptidit të sinjalit. Kështu krijohet pro-proteina, prej të cilës me ndryshime të mëtejme krijohet forma përfundimtare e proteinave, e cila tajohet prej qelizës (albumina, hormonet peptidike,

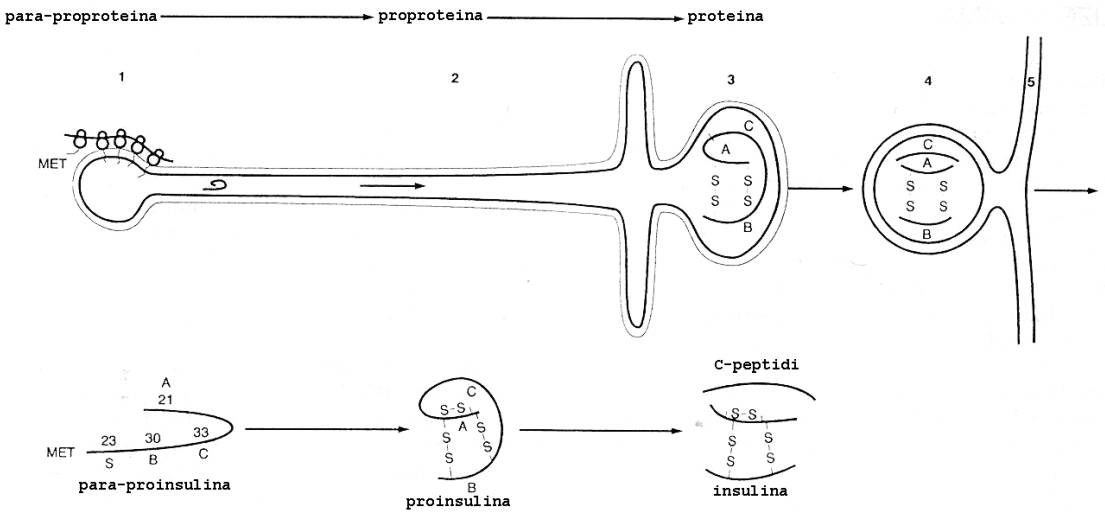


Figura 3-7. *Shema e modifikimit posttranslativ të proteinave në rrjetën endoplazmatike; si shembull është treguar sinteza e inzulinës. Proteinat, të cilat tajohen nga qeliza (dhe disa brendaqelizore), sintetizohen në poliribozomet të cilët janë të lidhur për rrjetën endoplazmatike (1). Forma fillestare është para-pro-proteina (para-proinzulina), e cila duke filluar prej skajit -NH_2, si të parën e përmbanë aminoacidin metioninën. Me metioninën fillon biosinteza e proteinave, vazhdon peptidi sinjalizues (i shënuar me S), me të cilin lidhet ribozomi për membranën e rrjetës endoplazmatike dhe pastaj paraproteina (proinzulina e cila përmbanë peptidin B, C dhe A). Para-proproteina e tillë nuk krijohet në kushtet normale, meqë gjatë sintezës shkaktohet ndryshimi i saj. Me të dalë të peptidit nascent nga ribozomi, shkëputet metionina fillestare. Kur polipeptidi hyn në rrjetën endoplazmatike, shkëputet peptidi sinjalizues (2) ashtu që nga ribozomi lirohet proteina në formën-pro (proinzulina). Në aparatin e Gollgjit (3) proteina kalon në formën përfundimtare, e cila tajohet (4 dhe 5). Për shembullin e inzulinës, kjo është shkëputja e peptidit-C. Në rastin e çrregullimit të modifikimit posttranslativ, është i mundur krijimi i proteinave me mesforma të ndryshme proteinike.*

proteinat e indit lidhor etj.), apo ndërtohen në organelet e saja (fig. 3-7).

Kur për shkak të mutacioneve të gjeneve mungojnë enzimet të cilët bëjnë këmbimin posttranslativ, apo proteinat janë të ndërtuara në mënyrë jo të rregullt, kështu që enzimet nuk mund të veprojnë, mund të tajohen polipeptidet e pakryara, p.sh. proinzulina, apo format jo të rregullta të kolagjenit dhe elastinës.

Në qelizat që kanë pësuar transformim malinj, zakonisht rrjeta endoplazmatike është aq më e bujshme, sa më e diferencuar është qeliza, apo sa më aftësi sekretore që ka. Mirëpo, modifikimi posttranslativ i polipeptideve në qelizat e tilla, mund të jetë jo i rregullt, dhe kështu tajohen produktet e parregullta, shpesh pa aktivitet biologjik, siç shohim gjatë tajimit ektopik të hormoneve (shih kapit. i 9-të, I. A2).

Para se të tajohen, proteinat grumbullohen në kompleksin e Gollgjit, ku përqëndrohen në kokërzat sekretore. Gjatë tajimit merr pjesë edhe sisteni mikrotubular i qelizës. Nëse është inkibuar tajimi, për shkak të dëmtimit të rrjetës endoplazmatike apo mikrotubuleve, produktet sekretore grumbullohen në qelizë, posaçërisht në aparatin e Gollgjit dhe rrjetën endoplazmatike. Këtë e shohim gjatë dëmtimit alkoolik të mëlçisë kur në hepatocite grumbullohet albumina, e cila pranë lipideve të grumbulluara kontribuon në rritjen e madhësisë së hepatociteve. Pranë membranës së rrjetës endoplazmatike (posaçërisht të hepatociteve), janë të lidhura monooksigjenazat polisubstrate, sistemet enzimatike për biotransformimin e substancave të ndryshme dhe shumë ksenobiotikëve). Me biotransformim, ksenobiotikët mund të kalojnë në produkte jotoksike (detoksikimi), apo të bëhen toksike dhe të dëmtojnë qelizat (shembull CCl_4). Shumë ksenobiotikë, indukojnë sintezën e monooksigjenazave polisubstrate, e kjo është e përcjellë me gufimin e rrjetës endoplazmatike (shih kapit. e 2-të, III. B).

V. Reakcioni integral i qelizës në lëndim

Secila qelizë normale, është e furnizuar me sasinë optimale të përbërësve ushqyes dhe me kontrollin e drejtë homeostatik të hyrjes dhe daljes së joneve dhe të ujit, kështu që pa vështirësi mund të përgjigjet në ngacmime të ndryshme fiziologjike. Përveç kësaj, qeliza normale posedon disa mekanizma të përshtatjes siç janë hipertrofia, hiperplazioni, atrofia dhe metaplazioni. Mirëpo, kur aftësitë përshtatëse të qelizës tejkalohen, kurse homeostaza e saj çrregullohet, shkaktohet *dëmtimi*, apo *lëndimi i qelizës.*

Secila qelizë normale, është e furnizuar me sasinë optimale të përbërësve ushqyes dhe me kontrollin e drejtë homeostatik të hyrjes dhe daljes së joneve dhe të ujit, kështu që pa vështirësi mund të përgjigjet në ngacmime të ndryshme fiziologjike. Përveç kësaj, qeliza normale posedon disa mekanizma të përshtatjes siç janë hipertrofia, hiperplazioni, atrofia dhe metaplazioni. Mirëpo, kur aftësitë përshtatëse të qelizës tejkalohen, kurse homeostaza e saj çrregullohet, shkaktohet *dëmtimi*, apo *lëndimi i qelizës.*

Nga një numër i madh faktorësh të dëmshëm, të cilët mund të dëmtojnë qelizën, në shqyrtimin e mëtejmë kujdesin do ta drejtojmë në faktorët e dëmshëm, mekanizmi i veprimit të të cilëve është i njohur më mirë. Këto janë dëmtimet e qelizave të miokardit me mungesën e oksigjenit dhe dëmtimi i qelizave të mëlçisë me disa bashkëdyzime kimike.

A. DËMTIMI I QELIZAVE ME MUNGESËN E OKSIGJENIT

Hipoksia është shkak shumë i shpeshtë, ndoshta edhe shkaku më i shpeshtë i dëmtimit të qelizës. Në mungesë të oksigjenit, së pari pëson zbërthimi aerob i glukozës. Qysh në njëzet sekondat e parë pas okluzionit arterial, ndërpritet fosforilimi oksidativ, i cili normalisht vijon në citoplazmë (rruga glukolitike e Embden-Meyerhof-it), në matriksin e mitohondrieve (dekarboksilimi oksidativ dhe ciklusi i acidit citrik) dhe në membranën e brendshme të mitohondrieve (vargu respirator dhe sinteza e ATP-së). Në vend të fosforilimit oksidativ, atëherë qeliza aktivizon rrugën alternative - zbërthimin anaerob të glukozës, që normalisht vijon prej fillimit deri në fund vetëm në citoplazmë (fig. 3-8).

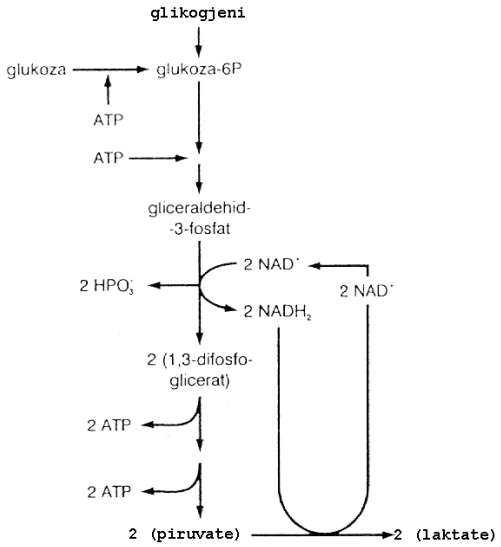


Figura 3-8. *Glukoliza anaerobe.*

1. Glukoliza anaerobe

Në glukolizën anaerobe, piruvati i krijuar nuk shkon në mitohondrie, por mbetet në citoplazmë, ku laktat-dehidrogjenaza e shndërron në acidin laktik, i cili në

kushtet anaerobe është produkt definitiv i zbërthimit të glukozës. Ky kthim i fosforilimit oksidativ në glikolizën anaerobe i shkakton qelizës vështirësi të mëdha, para së gjithash, prodhim të zvogëluar të ATP. Siç dihet, me zbërthimin aerob të një molekule të glukozës krijohen 38 molekula ATP, kurse në procesin e glukolizës anaerobe krijohen vetëm dy molekula. Për këtë arsye, përnjëherë fillon zbrazja e depove qelizore të ATP-së. Njëkohësisht me rënien e përqëndrimit të ATP-së ngriten përqëndrimet e ADP-së dhe AMP-së dhe përqëndrimi i fosfateve inorganike. Në rritjen e raportit AMP/ATP është e ndieshme fosfofruktokinaza, enzimi kryesor rregullator i qarkullimit të glukozës në rrugën glukolitike. Rënia e përqëndrimit të ATP-së dhe ngritja e njëkohshme e përqëndrimit të ADP-së dhe AMP-së, do të shtojë aktivitetin e kësaj kinaze, për çka shumë më tepër molekula të glukozës do të shndërrohen në piruvat.

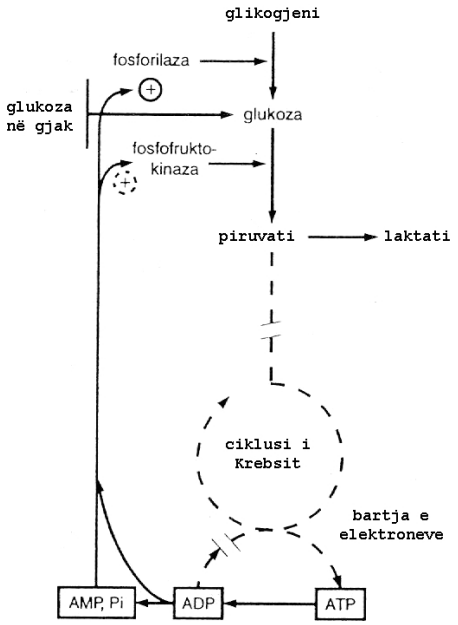


Figura 3-9. *Nxitimi i glukolizës anaerobe. + shënon stimulimin e veprimit të enzimit.*

Njëkohësisht, për shkak të mungesës së oksigjenit, ngritet përqëndrimi i NADH, meqë nuk vijon oksidimi i saj në mitohondrie. NADH, nxitë kalimin e piruvateve në laktate, gjë kjo e cila e ulë vlerën e pH. Qarkullimit më të madh të glukozës i ndihmon edhe aktiviteti njëkohësisht i shtuar i enzimit të fosforilazës, i cili zbërthen glikogjenin e deponuar në sarkoplazmë në një numër të madh të molekulave të glukozo-6-fosfatit (fig. 3-9). Për këtë arsye, menjëherë pas fillimit të hipoksisë, pason e ashtuquajtura *faza e glukolizës së shpejtë,* e cila zgjatë shumë shkurt (vetëm dy minuta). Menjëherë pastaj fillon e ashtuquajtura *faza e glukolizës së ngadalshme,* e cila zgjatë rreth 90 minuta. Ngadalësimin e fazës së shpejtë të glukolizës e shkakton veprimi i fortë inkibitor i pH-së së ulët dhe i përqëndrimit të lartë të NADH-së në aktivitetin e gliceraldehid-3-fosfat dehidrogjenazës, enzimit i cili katalizon shndërrimin e gliceraldehid-fosfatit në acidin 1,3-difosfoglicerinik, pranë krijimit të molekulës së NADH dhe H^+. Frenimi i kësaj dehidrogjenaze, do ta zvogëlojë qarkullimin e glikozës nëpër rrugën glukolitike.

Proceset e përshkruara, shkaktojnë që pas 15 minutash nga fillimi i hipoksisë, sasia e ATP-së në qelizë zvogëlohet në 35%, që pas 90 minutave të jetë vetëm 6%. Kur përqëndrimi i ATP-së zvogëlohet në vlera më të vogëla se 1.0 mikromol/g të indit të thatë, atëherë në qelizën e miokardit ndërpritet edhe glukoliza anaerobe (fig. 3-10).

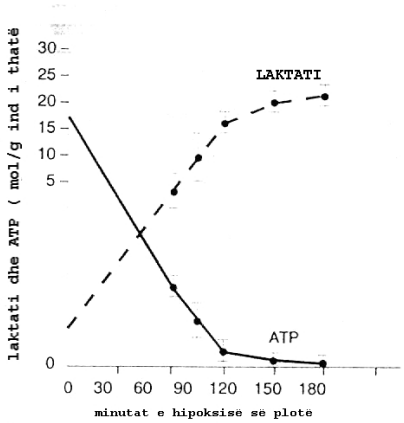


Figura 3.10. *Përmbajtja e ATP-së dhe laktatit në miokard në periudha të ndryshme të hipoksisë.*

Zvogëlimi i sasisë së ATP-së dobëson ato procese qelizore, të cilat kanë nevojë për shumë energji; këto janë në rend të parë strukturat për mbajtjen e përbajtjes optimale jonike. Për shkak të mungesës së ATP-së, shkaktohet lëkundja e përqëndrimeve të natriumit, kaliumit, magneziumit dhe kalciumit në kahje të gradientit më të ulët të përqëndrimit. Lëkundja e tillë është vërejtur qysh 10 minuta pas fillimit të hipoksisë (fig. 3-11).

2. Dëmtimet e riparueshme të ndërtimit

Njëkohësisht me ndryshimet në zbërthimin e glukozës, ndryshon edhe ndërtimi i qelizës. Së pari humbet glikogjeni nga qeliza e dëmtuar, kurse gati njëkohësisht me këtë, paraqiten topëthat kromatinike në bërthamë; posaçërisht ka shumë në afërsi të skajit të bërthamës (shih pjesën IV. A). Duket se kjo ngjanë për shkak të ndryshimeve të mëdha të pH-së brendaqelizore. Atëherë rritet edhe vëllimi i rrjetës sarkoplazmatike, që në fotografinë elektrono-mikroskopike manifestohet si zgjerim i cisternës. Kjo dukuri, është në lidhshmëri me hyrjen e sasisë më të madhe të natriumit dhe të ujit në qelizë dhe me daljen e kaliumit nga ajo.

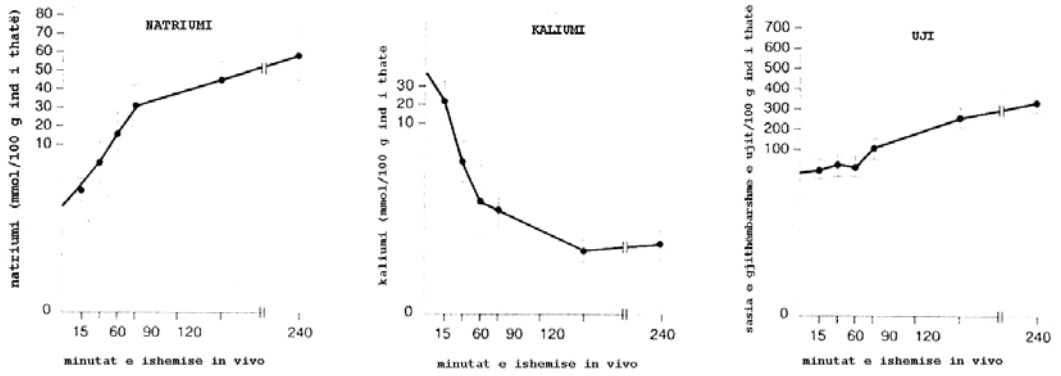


Figura 3-11. *Veprimet e zgjatjes së iskemisë në aftësinë e prerjeve të inkubuara të miokardit që të mbajnë Na^+, K^+ dhe H_2O. Pas iskemisë 30-minutëshe prerjet e dëmtuara përmbajnë më shumë Na^+ dhe ujë e më pak K^+ sesa prerjet e kontrollit.*

Në qelizën e dëmtuar me hipoksi, shihen edhe protruzionet të cilat me gjasë janë pasojë e ndryshimeve në mikrotubule dhe mikrofilamente, funksioni i të cilave është mbajtja e formës së qelizës.

Midis 30 dhe 60 minutash (shih pjesën IV, B dhe C), prej fillimit të hipoksisë në qelizë shkatërrohen dhe shkëputen poliribozomet nga sipërfaqja e rrjetës endoplazmatike. Mitohondriet kalojnë në gjendjen e dezenergjizuar (kondenzuar) (shih pjesën II). Me zgjatjen e hipoksisë, çrregullohet përshkueshmëria e membranës së mitohondrieve dhe mitohondriet fillojnë të bymehen shumë (fig. 3-12). Po qe se në këtë fazë rivendosen kushtet normale, gjegjësisht qarkullimi dhe oksigjenimi i indit hipoksik, mitohondriet e kondenzuara fillojnë të prodhojnë ATP-në dhe kalojnë në gjendje të energjizuar (ortodokse). ATP do t'i riparojë edhe mitohondriet në fazën fillestare të bymimit, që akoma nuk janë dëmtuar papërmirësueshëm. Prodhimi i përtëritur i energjisë, do t`i përmirësojë edhe funksionet tjera qelizore, kështu që qeliza do të mbijetojë dëmtimin hipoksik. Mirëpo, përtëritja e rrjedhës së qarkullimit të gjakut dhe ardhja e oksigjenit në ind, mund t`i dëmtojnë qelizat, të cilat kanë

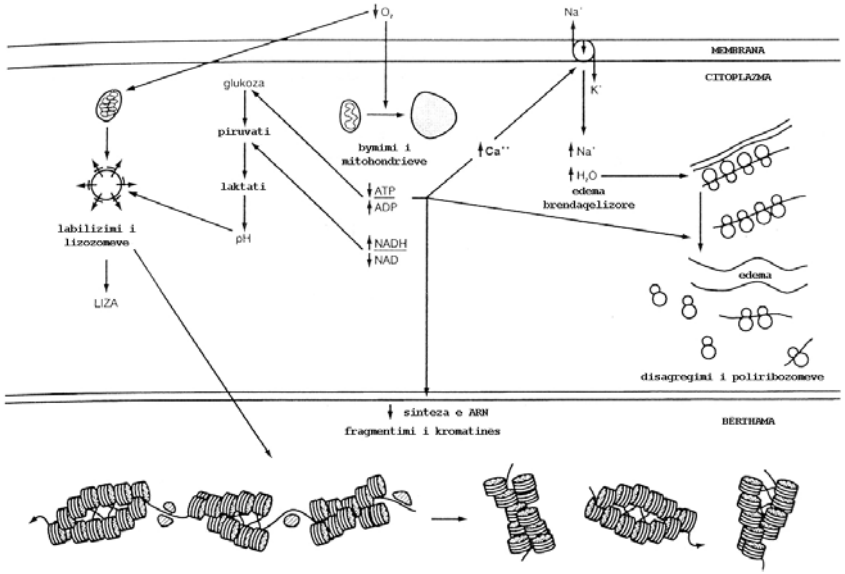


Figura 3-12. *Reakcioni integral i qelizës në lëndim, për shembull në hipoksi. Pasojë e drejtpërdrejtë e mungesës së oksigjenit është bymimi i mitohondrieve dhe zvogëlimi i prodhimit të energjisë, si dhe rritja e përqëndrimit të metaboliteve të redukuara në qelizë. Dobësohet forca e pompës Na-K dhe në qelizë ngecë Na^+ e si pasojë edhe Ca^{++} dhe uji; zhvillohet edema brendaqelizore. Rritja e përqëndrimit të Ca^{++} ka një varg veprimesh të dëmshme (fig. 3-13) Poliribozomet shkëputen nga mARN dhe ngadalësohet sinteza e proteinave. Zvogëlimi i raportit të përqëndrimit ATP/ADP, stimulon glukolizën, kurse rritja e raportit NADH/NAD stimulon kalimin e piruvatit në laktat. Rritja e përqëndrimit të acidit laktik thartëson lëngun qelizor. Hipoksia labilizon lizozomet, ndërsa pH e ulët aktivon enzimet e tyre, gjë që definitivisht shkakton lizën e qelizës. Në bërthamë, mungesa e prodhimit të energjisë inkibon sintezën e ARN-së, kurse enzimet e liruara lizozomale zbërthejnë kromatinën. Në figurë, shigjetat e drejtuara lartë tregojnë ngritjen, kurse ato të drejtuara poshtë rënien e përqëndrimit të substancave.*

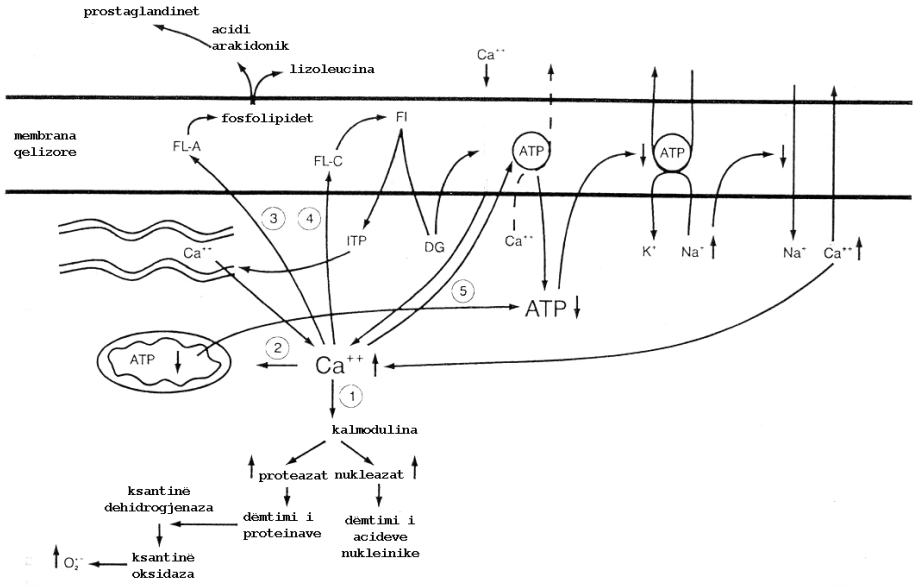


Figura 3.13. *Veprimet e përqëndrimit të rritur brendaqelizor të Ca^{++} të lirë gjatë hipoksisë. Ngadalësimi i punës së pompës Na-K rritja pasuese e përqëndrimit brendaqelizor të Na^{++} zvogëlon këmbimin Na-Ca dhe rritë përqëndrimin brendaqelizor të Ca^{++} me një varg të veprimeve të dëmshme. (1) Duke u lidhur për kalmodulinë Ca^{++} aktivon proteazat dhe nukleazat. (2) Ca^{++} në mitohondrie vepron si faktor shthurës, kurse (3) duke aktivuar fosfolipazën A (FL-A) shkëputë fosfolipidet e membranës qelizore dhe liron lizolecitinën dhe acidin arakidonik; (4) me aktivimin e fosfolipazës C (FL-C) nga fosfatidil-inozitoli (FI) krijohet inozitol-trifosfati (ITP) dhe diacilgliceroli (DG), të cilat me veprimet e tyre rrisin edhe më shumë përqëndrimin brendaqelizor të Ca^{++}. (5) Ca^{++} nxitë Ca-ATP-azën dhe kështu keqëson hipenergozën.*

mbijetuar hipoksinë, meqë oksigjeni në këto qeliza mund të shndërrohet në radikale të lira dhe shumë aktive. Dëmtimi i tillë i qelizave, quhet dëmtimi postiskemik.

3. Dëmtimet e papërmirësueshme të ndërtimit

Do theksuar se të gjitha fazat e deritashme të dëmtimit të qelizave janë *reverzibile.* Por, kur rrjedha e gjakut në rajonin hipoksik nuk rivendoset, por iskemia dhe hipoksia zgjasin, në qeliza do të shkaktohen dëmtimet e reja të ndërtimit dhe funksionit. Qeliza e dëmtuar, atëherë është afër të ashtuquajturës *pikë nga e cila nuk ka kthim prapa.* Ndryshimet më të rëndësishme, atëherë ndodhin në mitohondrie: ato fillojnë të bymehen shumë dhe të rrisin vëllimin e vet. Në matriksin e tyre paraqiten fluskat e dendura, për të cilat supozohet se shkaktohen me denatyrimin e proteinave të mitohondrieve. Fillon karioliza. Atëherë është kaluar pika nga e cila nuk ka kthim dhe rivendosja e mundshme e qarkullimit të gjakut nuk kishte për ta shkaktuar revitalizimin e qelizës. Qeliza është në gjendje ireverzibile. Membrana e brendshme e mitohondrieve të bymuara manifeston çarje ("amplituda e madhe e bymimit"). Çarje të tilla krijohen edhe në membranën e qelizës.

Në stadin e vonshëm të dëmtimit të qelizës, edhe lizozomet fillojnë të bymehen, derisa karioliza arrin maksimumin e vet. Jeta e qelizës pandalshëm shkon kah fundi i saj.

Njëra nga pyetjet më të ndërlikuara në patobiologjinë e qelizës është ajo mbi shkakun e ireverzibilitetit. Më së shpeshti përmendet humbja e aftësisë së sintezës de nuovo të bashkëdyzimeve të begatshme me energji, pastaj humbja e aftësisë së mbajtjes së homeostazës jonike dhe humbja e kontrollit mbi fosfolipazat e vendosura në membranën qelizore dhe fosfolipazat lizozomale.

Ideja që homeostaza e çrregulluar jonike mund të jetë ngjarje kritike në vijimin e proceseve të cilat çojnë në ireverzibilitet, është bazuar në njohurinë se disa nga jonet të cilat hyjnë në përbërjen e citoplazmës dhe organeleve të saja janë të rëndësishëm për funksionin normal të enzimeve kyçe dhe se funksionet biologjike mund të vijojnë vetëm nëse është përqëndrimi ideal i enzimeve kyçe. Andaj, humbja e homeostazës, gjegjësisht përshkueshmëria e shtuar e membranës qelizore dhe dalja e pastajme e këtyre joneve, do t`i pengojë funksionet e rëndësishme qelizore. Duket se rritja e pakontrolluar e përqëndrimit të *kalciumit të citozolit* është lëkundja më kritike jonike. Ngritja e përqëndrimit të kalciumit në citozol, shkaktohet qysh në fazën e hershme të iskemisë, para se të kalohet pika nga e cila nuk ka kthim prapa. Me fjalë të tjera, mungesa e ATP-së ngadalëson punën e pompës së Na-K, kështu që ngritet përqëndrimi brendaqelizor i Na^{+}. Për këtë shkak, dobësohet këmbimi Na-Ca dhe ngritet përqëndrimi brendaqelizor i Ca^{++}.

Ngritja e përqëndrimit brendaqelizor të kalciumit drejtpërdrejtë apo përmes kompleksit Ca^{++} dhe kalmodulinës (shih kapit. e 7-të, IV. A) fillojnë një varg

mekanizmash që dëmtojnë qelizën. Me aktivimin e fosfolipazës A, dëmtohen membrana qelizore dhe membranat e organelave qelizore.

Nga kompleksi Ca^{++}-kalmodulina, varen edhe shumë enzime të tjera, si proteaza dhe nukleaza, të cilat me veprimin e tyre zbërthejnë proteinat dhe acidet nukleinike. Rritja e përqëndrimit të Ca^{++} në citozol shton aktivitetin e Ca^{++}-ATP-azës, gjë që shton shpenzimin e energjisë dhe thellon hipenergozën. Më në fund, Ca^{++} vepron në mitohondrie ashtu që e shthurë fosforilimin oksidativ. Me aktivimin e fosfolipazës C, inicohet sistemi lajmëtar fosfoinozitol (shih kapit. e 9-të, II A), i cili ndryshe i bartë mesazhet e një varg hormonesh. Diacilgliceroli dhe inozitol-trifosfati, të cilët krijohen me atë rast, ngrisin përqëndrimin e Ca^{++} në citozol duke vepruar në mekanizmat transportues në membranat e qelizës dhe të rrjetës endoplazmatike. Kështu, gjatë hipoksisë gjithnjë e më shumë ngritet përqëndrimi brendaqelizor i Ca^{++}.

Membrana qelizore përbëhet nga mozaiku lipoproteinik, i ndërtuar nga shtresa bimolekulare e fosfolipideve dhe proteinave globulare të përfshira në mbështjellësin fosfolipidik. Në të janë të futur fosfolipaza A dhe lizofosfolipaza. Fosfolipaza A e aktivuar shkëput acidin yndyror nga atomi i parë karbonik i molekulës së fosfolipidit të membranës qelizore; pas kësaj lizofosfolipaza shkëput acidin e dytë yndyror nga ky fosfolipid. Pasojë është dëmtimi i membranës qelizore, gjegjësisht membranës së organeleve. Shumë autorë mendojnë se pikërisht çrregullimi i metabolizmit të fosfolipideve është dëmtimi kritik, i cili shkakton dëmtim ireverzibil të qelizave në hipoksi.

Kohëve të fundit po i kushtohet kujdes edhe ndryshimeve të metabolizmit të acil-CoA varg-gjata, të cilat me veprimin e vet detergjentor e shtojnë përshkueshmërinë e membranës së brendshme të mitohondries.

Mungesa e acideve në membranat qelizore shkakton dëmtime me dalje të përbërësve të ndryshëm qelizorë, posaçërisht të enzimeve dhe kofaktorëve enzimatikë.

4. Dëmtimi postiskemik i qelizave

Ndryshimet metabolike të qelizave gjatë hipoksisë, pas rivendosjes së qarkullimit dhe ardhjes së oksigjenit mund të shkaktojnë krijimin e radikaleve të lira të oksigjenit të cilat shkaktojnë dëmtimin postiskemik apo riperfuziv të qelizave. Gjatë iskemisë ngritet përqëndrimi brendaqelizor i Ca^{++}. Kompleksi i Ca^{++} dhe kalmodulinës (siç kemi përshkruar) aktivon shumë enzime, në mesin e të cilëve është edhe proteaza, e cila enzimin ksantinë-dehidrogjenazën e shndërron në ksantinë-oksigjenazë. Ky është enzimi i fundit në zbërthimin e bazave purine, i cili përmes ksantinës, hipoksantinën e oksidon në acidin urik. Në indin e shëndoshë, shumica e aktivitetit të enzimit është në formë të dehidrogjenazës e cila gjatë oksidimit të hipoksantinës dhe ksantinës, elektronet dhe hidrogjenin e bartë në NAD (fig. 3-14). Kur ky enzim me proteolizë në indin hipoksik kalon në formë të oksidazës, ai gjatë oksidimit i bartë elektronet në oksigjenin molekular dhe kështu krijohet radikali i lirë i oksigjenit, anioni superoksid $O2^{\bullet-}$. Në praninë e gjurmës së Fe^{++} anioni superoksid kalon në hidrogjen peroksid e ky prapë në radikalin e lirë hidroksil (shih kapit. e 10-të,X).

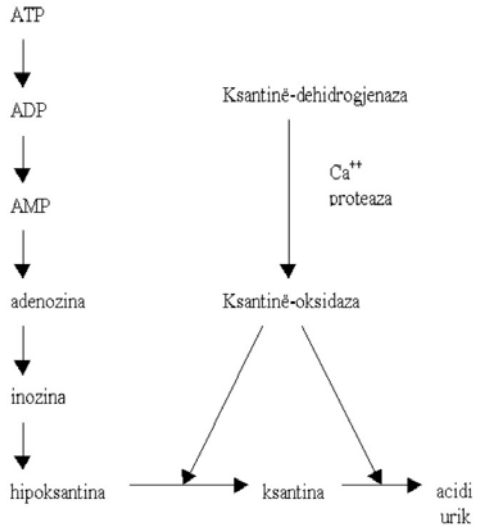


Figura 3-14. *Në indin e shëndoshë ksantinë-dehidrogjenaza përmes ksantinës shndërron hipoksantinën në acidin urik. Ky enzim, me veprimin e proteazës kalon në ksantinoksidazë, e cila njësoj shndërron hipoksantinën, por me këtë rast krijohet anioni superoksid* $O_2^{\cdot -}$.

Në hipoksi, ATP kalon në ADP dhe AMP dhe kështu rritet sasia e substratit për ksantinë-oksidazë (fig. 3-15).

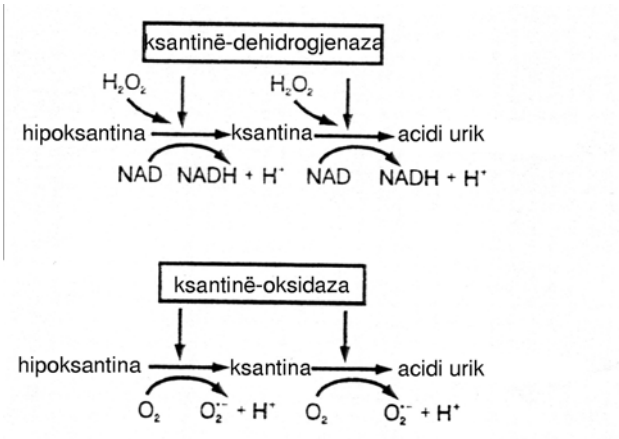


Figura 3-15. *Gjatë hipoksisë ATP kalon në AMP dhe adeninë, kështu që rritet sasia e substratit për zbërthimin e bazave purine. Njëherësh, ksantinë-dehidrogjenaza kalon në ksantinë-oksidazë. Me ardhjen e oksigjenit në indin hipoksik, hipoksantina kalon në acidin urik, me ç'rast krijohet anioni superoksid* $O_2^{\bullet-}$.

Përveç që krijon kushtet për krijimin e radikaleve të lira të oksigjenit, hipoksia po ashtu zvogëlon aktivitetin e enzimeve, të cilat qelizën e mbrojnë nga ato. Këto janë superoksid-dismutaza, e cila anionin superoksid e shndërron në hidrogjen peroksid, katalaza, e cila hidrogjen peroksidin e shndërron në ujë dhe molekulën e oksigjenit, dhe glutation-reduktaza, e cila përtërinë glutationin e redukuar. Përveç asaj që radikalet e lira të oksigjenit mund të krijohen në qelizat të cilat kanë qenë hipoksike, ato mund të lirohen edhe prej leukociteve, të cilat me përtëritjen e qarkullimit vërsulen ne indin hipoksik.

Radikalet e lira të oksigjenit mund t`i dëmtojnë të gjitha pjesët e qelizave. Në membrana peroksidojnë acidet e pangopura yndyrore të lipideve dhe kështu i çrregullojnë shumë funksione të membranave qelizore dhe organeleve (shih pjesën I, B). Radikalet e lira të oksigjenit me oksidimin e grupeve sulfhidrile e zvogëlojnë aktivitetin e enzimeve, depolimerizojnë polisaharidet, ndërsa në acidet nukleinike hidroksilojnë bazat dhe ndërprejnë vargjet polinukleotide. Kështu, në mënyrë të drejtpërdrejtë apo të tërthort, mund t`i dëmtojnë të gjitha formacionet qelizore dhe papërmirësueshëm të dëmtojnë qelizën, në të cilën pas hipoksisë ka ardhur oksigjeni.

C. DËMTIMI I QELIZAVE (TË MËLÇISË) ME FAKTORËT KIMIKË

Shumë substanca kimike kanë veprim shumë hepatotoksik, për çka i quajmë hepatotoksine. Këtu bëjnë pjesë karbohidratet e kloruara, posaçërisht tetra klorokarboni, etil alkooli, dinitrobenzoli, acidi taninik dhe pikrinik, acetamidi, alil alkooli, etionina dhe galaktozamina. Mekanizmi i veprimit të dëmshëm, nuk është i njëjtë për të gjitha substancat e për shumë sosh edhe nuk është i sqaruar. Disa nga këto hepatotoksine kimike, dëmtojnë qelizat me inkibimin e enzimeve të veçanta që bëjnë pjesë në zbërthimin e glukozës, posaçërisht enzimet e ciklusit të acidit citrik. Mungesa e ATP-së, si pasojë e kësaj, do të shkaktojë çrregullime të homeostazës me dëmtime pasuese të ndërtimit dhe të funksionit të membranave të qelizave. Veprimi i dëmshëm, do të manifestohet edhe në funksionin e ribozomeve, të cilët janë vende të sintezës së proteinave të serumit, enzimeve dhe, që ka rëndësi të posaçme, sintezës së proteinave, të cilat mundësojnë transportin e yndyrnave nga hepatocitet. Përfaqësuesi kryesor i hepatotoksineve me mekanizëm të tillë të veprimit është fluoroacetati, inkibitor i fortë i akonitazës, njërit nga enzimet e acidit citrik.

Disa bashkëdyzime kimike me veprim hepatotoksik, shkaktojnë dëmtim të qelizave të mëlçisë me dëmtim të drejtpërdrejtë të membranës qelizore. Veprim të tillë jo vetëm në hepatocite, por edhe në qelizat tjera ka *kloridi i zhivës.* Ai lidhet për grupet sulfohidrile të proteinave të membranës qelizore dhe kështu inkibon aktivitetin e enzimeve të futura në membranën qelizore (posaçërisht ATP-azës membranore) dhe shton permeabilitetin e membranës qelizore.

Edhe mekanizmi i veprimit toksik të *tetraklorokarbonit,* karbohidratit, i cili përdoret në pastrimin e thatë kimik të tekstilit, vijon përmes membranës qelizore dhe membranave të organelave qelizore, posaçërisht membranës së rrjetës së kokërzuar endoplazmatike dhe membranës mitohondriale. Vet CCl_4 nuk ka veprim toksik, por pas hyrjes në qelizën e mëlçisë, në membranën e rrjetës së lëmuar endoplazmatike, shndërrohet në radikalin e lirë shumë destruktiv CCl_3. Kështu quhen radikalet e lira, të cilat kanë numër tek të elektroneve dhe të cilat reagojnë fortë me acidet e pangopura yndyrore, të cilat gjenden në molekulet e fosfolipideve të membranave qelizore, gjë që shkakton krijimin e radikaleve të lira organike. Radikalet organike të krijuara në këtë mënyrë, bashkohen me oksigjenin dhe krijojnë perokside, të cilat për shkak të mosstabilitetit të vet, zbërthehen në aldehide dhe bashkëdyzime të tjera. Me të filluar një herë, ky reakcion vetëvetiu zgjerohet dhe atë me forcë të tillë, që mund të shkaktojë dëmtime të gjera të membranës qelizore. Dëmtimet e krijuara nuk dallohen dukshëm nga dëmtimet e shkaktuara me veprimin e fosfolipazave.

Ndryshimet më të rëndësishme të cilat mund të zbulohen në hepatocite të dëmtuara me $CCl_3^{\bullet}$ janë gjetur në rrjetën e kokërzuar endoplazmatike. Ato manifestohen me shkatërrimin dhe rënien e poliribozomeve nga rrjeta endoplazmatike, me gjasë për shkak të peroksidimit të lipideve në atë membranë. Për shkak të shkatërrimit dhe të rënies së poliribozomeve në qelizë, zvogëlohet shpejtë sinteza e proteinave në mesin e të cilave edhe e apoli-poproteinave, të cilat janë më se të nevojshme për shpër-larjen e yndyrave nga hepatocitet, kështu që pason grum-bullimi i lipideve në mëlçi (shih kapit. e 30-të, I. A2).

Veprimi shkatërrues i $CCl_3^{\bullet}$ në membranën qelizore, do të shkaktojë çrregullime të homeostazës së joneve dhe ujit, gjë që në fund manifestohet me zgjerimin e kanaleve të rrjetës endoplazmatike. Hyrja e sasisë së madhe të Ca^{++} në citoplazmë dhe mitohondrie, inkibon fosforilimin oksidativ dhe zvogëlon prodhimin e ATP-së, edhe atë para çfarëdo ndryshimi strukturor të mitohondrieve.

Dëmtimi i hepatociteve me $CCl_3^{\bullet}$ dallon nga veprimi i hipoksisë me dëmtimin shumë të hershëm të rrjetës së kokërzuar endoplazmatike dhe dëmtimin mjaft të vonshëm të mitohondrieve. Mirëpo, kur këto ndryshime zënë fill, dëmtimi i qelizës përparon ngjashëm sikur në hipoksi.

Ç. DËMTIMET SUBLETALE DHE DEGJENERATIVE

Dëmtimet subletale nuk shkaktojnë vdekjen e qelizës, por vetëm ndryshime të ndërtimit dhe funksionit të qelizës së dëmtuar, të cilat janë kompatibile me mbajtjen e suksesshme të homeostazës qelizore gjatë muajve apo viteve. Këtyre dëmtimeve, patologjia klasike u ka dhënë emra degjeneracioni parenkimatoz, vakuolizues, hidrops dhe yndyror, megjithëse këtu nuk kemi të bëjmë me ndryshimet degjenerative, por me punën më të dobët të strukturës për mbajtjen e përmbajtjes jonike në qelizën e dëmtuar dhe si pasojë e kësaj, depërtimi i ujit në citoplazmë (degjeneracioni parenkimatoz), apo depërtimi i sasive më të mëdha të natriumit dhe të ujit në sistemin kanalikular të rrjetës endoplazmatike, në mitohondrie dhe fagolizozome, të cilat marrin formën e vakuolave apo cisternave më të vogla apo më të mëdha (degjeneracioni vakuolizues apo hidrops).

Njëkohësisht, me punën më të dobët të mekanizmit për mbajtjen e homeostazës optimale, në qelizën e

dëmtuar shkaktohet edhe degranulimi i pjesës së kokërzuar të rrjetës endoplazmatike dhe sintezës së dobësuar të proteinave, posaçërisht të apoproteinave, të cilat janë bartës të lipideve në grimcat lipoproteinike. Pa apolipoproteina, nuk ka shpërlarje të trigliceridеve, kështu që në qelizën e dëmtuar grumbullohet yndyra. Ky grumbullim është më i shpeshti në hepatocite, epitelin e kanaleve të veshkeve dhe qelizat e miokardit. Histologjikisht kjo manifestohet si vakuola të mbushura me trigliceride. Më parë, këto vakuola yndyrore janë konsideruar si shenjë e degjenerimit apo infiltrimit yndyror, kurse kohëve të fundit paraqitja e vakuolave të këtilla vihet në lidhje me sasinë e shtuar të lipideve brendaqelizore, gjë që mund të jetë pasojë e baraspeshës së çrregulluar në prodhimin, shfrytëzimin apo mobilizimin e yndyrnave. Në të vërtetë, kur dëmtimi i sintezës së apolipoproteinave (psh. me CCl_3) është tepër i fortë, mund të shkaktohet vdekja dhe nekroza e qelizës, por jo për shkak të sasisë tepër të madhe të yndyrnave në qelizë, por për shkak të shkatërrimit të membranave qelizore me CCl_3. Andaj, sinteza e zvogëluar e apolipoproteinës dhe grumbullimi pasues i lipideve në qelizë, nuk janë vetëvetiu letale, kështu që qeliza me shumë yndyrë mund të mbijetojë nëse nuk është shkaktuar dëmtimi tepër i madh i membranës qelizore dhe thyerja e homeostazës.

D. NEKROZA

Me nekrozën e qelizës, kuptohen manifestimet që ndodhin në qelizën e vdekur, por në indin e gjallë. Në qelizën e cila duhet të vdes, bërthama tkurret në masën e rrudhur të kromatinës së dendësuar. Ky ndryshim quhet *piknoza.* Bërthama mund të shkatërrohet në copëza të vogla, që i quajmë *karioreksa*, apo mund të tretet - *karioliza.*

Dukuri tjetër e rëndësishme, e cila i paraprinë nekrozës është bymimi i lizozomeve. Enzimet lizozomale zbërthejnë proteinat dhe peptidet, karbohidratet, lipidet dhe acidet nukleinike.

Para vdekjes së qelizës, në citoplazmë mund të dalin disa nga enzimet lizozomale, por aktiviteti i tyre, për shkak të përqëndrimit të ulët, është shumë i dobët. Sasia më e madhe e enzimeve del vetëm pas vdekjes së qelizës. Mirëpo, të gjitha enzimet lizozomale, nuk lirohen me shpejtësi të njëjtë dhe aktivitetet e tyre në citoplazmë nuk rriten me hap të njëjtë. Kështu arilsulfataza, β-glukuronidaza dhe fosfataza e thartë, tregojnë aktivitet të shtuar në citoplazmë brenda dy orëve të para pas vdekjes së qelizës, kurse hidrolazat paraqiten në citoplazmë vetëm rreth gjashtë orë pas fillimit të anoksisë. Megjithatë, gjatë 24 orëve del shumica e enzimeve lizozomale në citoplazmë, që mund të konkludohet sipas zbërthimit intenziv të qelizës. Spektri enzimatik bëhet edhe më i gjërë me ardhjen e leukociteve polimorfonukleare, të cilat me aktivitetin e tyre hidrolitik kontribuojnë në shkatërrimin e qelizave.

Ndryshimet strukturore në nekrozë të shkaktuara me aktivitetin hidrolitik të enzimeve të veta i quajmë *autoliza,* ndërsa ndryshimet që janë si pasojë e veprimit të enzimeve lizozomale nga leukocitet polimorfonukleare, *heteroliza.*

Nga qelizat e dëmtuara dalin enzimet brendaqelizore dhe kalojnë në gjak, kështu që rritja e aktivitetit të tyre plazmatik është tregues i rëndësishëm diagnostik. Shembuj të rritjes së këtillë të aktivitetit plazmatik të enzimeve janë shtimi i izoenzimeve MB të kreatininë-kinazës në rastin e infarktit të miokardit (fig. 1-15), α-amilazës në pankreatitin akut dhe aspartat-amino-transferazës në dëmtimin e qelizave të mëlçisë.

VI. Vdekja e qelizës

A. LLOJET PATOGJENIKE TË VDEKJES SË QELIZËS

Në proceset fispatologjike, vdekja e qelizave është pjesë përbërëse e ngjarjeve biologjike, të cilat kanë manifestimet e tyre fispatologjike, klinike dhe laboratorike në nivelin e organizmit. Së bashku me lëkundjet qelizore dhe adhezionet selektive, ka rol të rëndësishëm në morfogjenezë (organogjeneza dhe histogjeneza) të organizmit, si dhe në proceset e plakjes. Në të vërtetë, është treguar se qelizat jotumorale kanë kapacitet të kufizuar të ndarjeve. Ato mesatarisht ndahen gjatë 20 deri 50 gjenerata (varësisht nga lloji dhe prejardhja filogjenetike e qelizës) dhe pas kësaj vdesin (i ashtuquajturi fenomeni i Hayflick-ut). Qelizat tumorale nuk i nënshtrohen kësaj ligjshmërie.

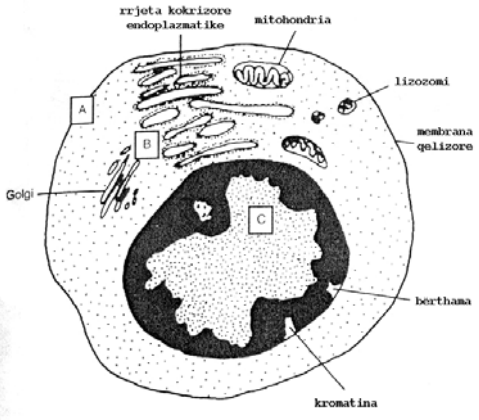


Figura 3-16. *Paraqitja skematike e vdekjes së qelizës. (A) vdekja membranore, (B) vdekja citoplazmatike, (c) vdekja bërthamore.*

Në tabelen 3-7, janë radhitur llojet e vdekjeve të qelizës sipas krijimit të qelizave parësisht të përfshirë në vijimin zingjiror patogjenik. Vdekja e qelizës sipas këtij

Tabela 3-7. *Ndarja patogjenike e vdekjes së qelizës*

NIVELI I ÇRREGU-LLIMIT PARËSOR	MEKANIZMI I DISFUNKSIONIT	SHEMBUJTË E PJESËMARRJES SË VDEKJES SË QELIZËS NË PATOGJENEZËN E GJENDJES NOZOLOGJIKE
A. Membrana qelizore	Shpërthimi i membranës qelizore	- kompleksi C5b-C9 i komplementit të aktivizuar në krahun ekzekutiv të përgjigjes humorale kundër antigjenit qelizor - shpërthimi perforinik i membranës së qelizës së cakut në krahun citotoksik ekzekutiv të përgjigjes imune
	[a]Peroksidimi i lipideve krijon kanale lipidike	- gjendjet ishemike dhe hiperoksike (indi i infarceruar, mjekimi me oksigjen) - veprimet e tërthorta të rrezatimit jonizant
B. Citoplazma	Hipenergoza ekstreme	- shoku - ishemia e lokalizuar - helmimi i rrjetit energjetik (cianidet)
	Zbërthimi izozomoenzimatik i strukturave	- kristalet urate në patogjenezën e gihtit - peroksidimi i membranës lizozomale[a]
	Frenimi i sintezës së protei- nave	- veprimi i interferonit - veprimi i toksinës difterike
C. Bërthama	Thyerja e që të dy fijeve	- veprimi i drejtpërdrejt i rrezatimit jonizant
	Lidhja e kryqëzuar e acideve nukleinike	- veprimi i citostatikëve
	Apoptoza	- imunosupresioni glikokortikoid - rritja e përqëndrimit brendaqelizor të Ca^{++} mbi 150nmol/L - veprimet dytësore të rrezatimit jonizues[b]
	Mutacionet dhe delecionet letale	

[a] Peroksidimi i membranave citoplazmatike (lizozomale, mitohondriale, etj.) me krijimin e kanaleve lipidike membranore shkakton vdekjen, që bënë që peroiksidimi i tillë të rradhitet në vdekjen citoplazmatike të qelizës.
[b] Mutacionet letale shkaktojnë vdekjen e qelizës, për ç'arsye është vështirë të vërtetohet identiteti i mutacioneve të tilla në mostrat klinike.

kriteri, është ndarë në vdekjen membranore, citoplazmatike dhe në atë bërthamore. Në figurën 3-16, këto nivele të qelizës janë të paraqitura në mënyrë skematike. Ndarja e tillë sugjeron në ndryshueshmërinë e mekanizmave biologjike, me të cilat në organizëm eliminohen qelizat aberante, në kuptimin e mbajtjes së homeostazës vetanake. Dëmtimi i krijimit të ndonjë substance bëhet shkak parësor i vdekjes së qelizës kur dështimi i funksionit të saj kufizon punën e strukturave të tjera. Për shembull, hipoksia dëmton funksionin e mitohondrieve (hipenergoza) që shkakton (mes tjerash) edhe ngecje të transportit të membranës dhe kjo shkakton disbalans elektrolitik dhe vdekjen e qelizës.

1. Vdekja membranore e qelizës

Çrregullimet membranore që zënë fill me shpërthimin (perforimin) e membranës, më së shpeshti shkaktojnë vdekjen e qelizës. Perforimet e qelizës zënë fill për shkak të: (1) vendosjes së kompleksit molekular amfifil C5b-C9 të komplementit, (2) lizës së drejtpërdrejtë të membranës së qelizës së cakut me qelizat efektore citolitike (limfocitet citotoksike T, "makrofaget e armatosura", qelizat vrasëse natyrale), (3) peroksidazës së lipideve membranore, dhe (4) interakcionit të membranës me disa helme (gramicidina, alametacina, nistatina). Si pasojë e perforimit, në membranë krijohen ndryshime të përqëndrimit, transportuese dhe elektrike, të cilat ndalin funksionet tjera qelizore.

2. Vdekja citoplazmatike e qelizës

Në tabelën 3-7, janë dhënë mekanizmat e vdekjes citoplazmatike të qelizës, si pasojë e disfunksionit të mitohondrieve, lizozomeve dhe poliribozomeve.

Hipenergoza e fundit shkakton ndryshime të pakthyeshme strukturore në qelizë, ndërsa vdekja është pasojë e ndaljes së funksioneve qelizore, energjetikisht të varshme (bartja e materieve, sinteza e molekulave, çrregullimet e sistemeve nxitëse). Disfunksioni i pakthyeshëm poliribozomal dhe lizozomal dëmton fiziologjinë citoplazmatike, me çka noksat e ndryshme shkaktojnë ecurinë e përbashkët patogjenike me vdekjen e qelizës.

3. Vdekja bërthamore e qelizës - apoptoza

Në *vdekjen bërthamore,* radhiten proceset në të cilat ngjarja e parë e vërejtshme patogjenike është në nivelin e kromatinës. Në tabelën 3-7, janë dhënë grupet e

Tabela 3-8. *Vdekja e programuar e qelizës është e rregulluar me faktorë humoralë, plazmatikë dhe indorë*

SHKASI I APOPTOZËS	QELIZAT APO INDI	MEKANIZMI MOLEKULAR I FILLIMIT TË APOPTOZËS
Lidhja e ligandit pro-apoptogjen shkastar	Limfocitet T dhe B	- Glukokortikoidet aktivizojnë endonukleazën endogjene në qelizat e paaktivizuara
	Timocitet CD4+CD8	- Receptorët autoreaktiv të limfociteve zhvillimore, me lidhjen e antigjeneve vetanake
	Qelizat nervore	- Me lidhjen e glutamateve në receptorët glutamatike
	Hepatocitet	- Lidhja e TGF-β[a] për receptorët në hepatocite
	Qelizat e kancerit të gjirit	- Lidhja e antiestrogjenit dhe antiprogesteronit për receptorët e indit tumoral
	Tumorët e llojlloj- shëm	- TNF-α[b] shkakton vdekjen apoptoike
Mungesa e disa hormo-neve, citokineve dhe fa-ktorëve tjerë shkastarë[c]	Limfocitet T	- Mungesa e interleukines-2
	Limfocitet B	- Mungesa e antigjenit specifik
	Eozinofilet	- Mungesa e interleukinës-5
	Qelizat glia	- Mungesa e faktorit të rritjes trombocitar
	Indi i gjirit	- Mungesa e estrogjenit dhe progesteronit shkakton ndryshi-me involutive të gjëndrave
	Prostata	- Mungesa e androgjeneve

[a] TGFβ = Transforming Growth Factor β, faktori transformues β i rritjes
[b] TNF-α = Tumor necrosis factor α, faktori nekrotizues α i tumorit
[c] Lidhja e këtyre faktorëve në receptorët përkatës pengon vdekjen apoptike njëkohësisht me fillimin e veprimit specifik biologjik në qelizë

çrregullimeve me manifestime të tilla. Posaçërisht është biologjikisht e rëndësishme vdekja e programuar e qelizës, apoptoza, te e cila vdekja qelizore nuk shkakton reakcion inflamator të indit përreth (shih më vonë). Përgjigja apoptoike qelizore manifestohet me dendësimin e kromatinës pranë mbështjellëses së bërthamës (piknoza), vet qeliza zvogëlohet me humbjen e lëngut qelizor, trupëzat subcelularë janë të ruajtur, por të dendur. Qeliza ndahet nga qeliza fqinje, por mban kontinuitetin e membranës qelizore, të cilat përmbajnë fragmente të kromatinës dhe të citoplazmës. Këto mëshigëza sipërfaqësore, trupëza apoptoike, i fagocitojnë qelizat fqinje pa nisjen e përgjigjes inflamatore. Me këtë rast, përmbajtja qelizore nuk lirohet në rrethinë. As makrofagët kur fagocitojnë trupëzat apoptoike nuk lirojnë enzimet dhe radikalet e oksigjenit në hapësirën jashtëqelizore, që ndryshe bëjnë në inflamacion (shih kapit. e 15-të, B3). Fragmentet elektroforetikisht të ndara të kromatinës të qelizave apoptoike janë shumëkrihësh të tërësishëm të rregullt me madhësi prej 180 çifteve të nukleotideve. Pra, manifestohen si fragmente të mëdhenj 180, 360, 540 (dhe kështu me radhë), çifte nukleotidesh (shih fig. 3-17). Krijohen me shkëputjen e lidhjeve mesnukleosomike, me endonukleazë, enzim jospecifik, funksioni i të cilit varet nga prania e përqëndrimit të përshtatshëm të Ca^{++} dhe Mg^{++}. Rënia e përqëndrimit indor të zinkut shton afinitetin kah apoptoza. Njëkohësisht me këto ndryshime molekulare dhe të rëndomta, në qelizë mund të vërtetohen ndryshimet e metabolizmit të materieve dhe atij energjetik. Është e zvogëluar bartja e glukozës, aminoacideve dhe nukleozideve në qelizë. Është zvogëluar aktiviteti i ARN-polimerazës, sinteza e ATP-së, sinteza e proteinave, lipideve dhe acideve nukleinike. Zbërthimi apoptotik i kromatinës, mund të vërtetohet brenda 2-3 orëve prej nxitjes, kurse vdekja e plotë brenda 12-24 orë. Meqë gjeni për endonukleazë është i trashëguar në genom, vdekja apoptotike quhet edhe vdekja e *programuar* e qelizës. Pra, filogjenetikisht është ruajtur gjeni, detyra e të cilit është vetë-eliminimi i disa qelizave në inde.

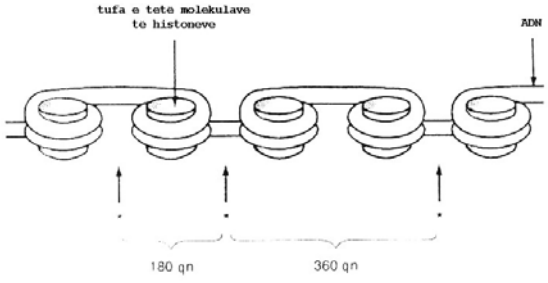


Figura 3-17. *Struktura nukleosomike e kromatinës, përcakton rregullsinë e madhësisë (qn - qifte nukleotidesh) të fragmenteve apoptoike të ADN. Endonukleazat jospecifike veprojnë në vendet e arritshme mesnukleosomike të shënuara me yje.*

Apoptoza është mënyrë themelore e eliminimit të tepricës së qelizave në zhvillimin fetal dhe embrional, atrofinë e indeve të filluar me hormone (imunosupresioni imunosupresiv, atrofia tamoksifenike e kancerit të gjirit), nxitimit të ulur hormonal (zvogëlimi i gjëndrave të

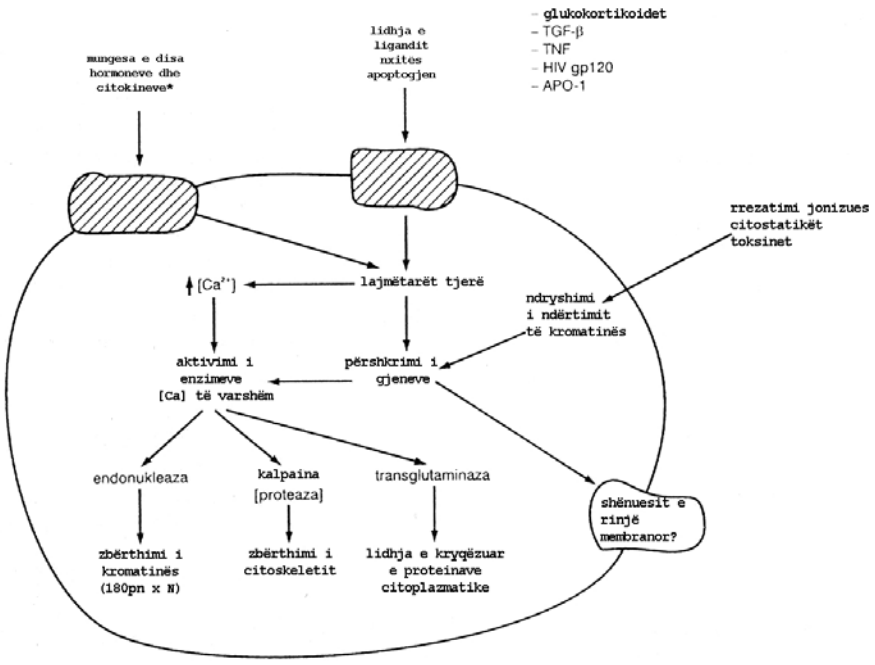


Figura 3-18. *Ndryshimet metabolike në qelizë gjatë aktivitetit të vdekjes së programuar. Aktivimi i enzimeve kalcium të varshme është rrugë e përbashkët e lëvizjeve të ndryshme apoptoze (shih tab. 3-8).*

qumështit pas ndërprerjes së dhënies së gjirit, ndryshimet endometrike deciduale), në zgjedhjen negative të kloneve në timus (toleranca e antigjeneve vetanake) e po ashtu bënë pjesë në mbajtjen e arkitekturës indore (qërimi i epitelit të zorrëve). Në tabelen 3-8 janë radhitur faktorët plazmatikë dhe indorë, të cilët rregullojnë fillimin e vdekjes së programuar të disa qelizave.

Në tabelen 3-7, është theksuar se vdekja bërthamore apoptotike, mund të fillohet me stimulimet e llojllojshme (hormonale, rrezatimi, përqëndrimi i lartë citoplazmatik i kalciumit). Në figurën 3-18 janë prezentuar në mënyrë skematike pikat derdhëse, përmes të cilave fillon vdekja e programuar e qelizës. Apoptoza zë fill me aktivimin e enzimeve të varshëm nga përqëndrimi i kalciumit. Përveç endonukleazës, në proceset e ndryshimeve qelizore dhe modelimit të trupëzave apoptotike, bënë pjesë kalpina (protezë) dhe transglutamina. Ndryshimet e tilla brendaqelizore metabolike, mund të fillojnë me sinjalet receptore membranoze, me lajmëtarë të tjerë, apo me faktorë kimikë dhe fizikë drejtpërdrejtë në bërthamë. Mungesa e nxitjes receptore të disa hormoneve dhe citokineve, manifestohet me apoptozën e qelizave të cakut. Në këtë proces, bën pjesë protoonkogjeni *c-myc,* shprehja e zvogëluar e të cilit kontribuon në fillimin e apoptozës. Dëmtimet e papërmirësueshme të ADN aktivojnë apoptozën përmes shprehjes së antionkogjenit p53 (shih kapit. e 19-të, I. C2a). Po ashtu, lidhja e disa ligandëve paraqet stimulim apoptogjen të qelizave (shih tab. 3-8).

Në tabelen 3-9, janë dhënë grupet e gjendjeve patogjenike, në të cilat bënë pjesë vdekja apoptotike. Fillimi i vdekjes apoptotike është nën rregullimin negativ të gjenit bcl-2, të vendosur në kromozomin e 18-të, të

Tabela 3-9. *Vdekja apoptotike e qelizës merrë pjesë në patogjenezën e gjendjeve të ndryshme të sëmundjeve*

GJENDJA	MEKANIZMI I PJESËMARRJES SË VDEKJES SË PROGRAMUAR NË PATOGJENEZË
Tumorët	Shprehja e shtuar e gjenit bcl-2 pengon vdekjen e qelizës në limfomën folikula- re të limfociteve T. Kështu, gjeni bcl-2 vepron si onkogjen
Infeksioni me HIV[a]	Molekula gp-120 e HIV-it me lidh- jen me CD4 në limfocitet e aktivi- zuara T, shkakton në bërthamë apo- ptozë. Si pasojë zhvillohet limfoci- topenia-CD4 dhe imunodeficienca e përgjithshme e rëndë te pacientët e infektuar me HIV.
Proceset degjenerative	Vdekja apoptoike e neuroneve bënë pjesë në humbjen e indit nervor në disa sëmundje (Sëmundja e Alzhei- mer-it)
Proceset autoimune	Lidhja e kundërtrupave për disa mo- lekula membranore (CD3) mund të fillon vdekjen e programuar në qe- lizë e me këtë vetëshkatërrimin e in- dit.
Rrezatimi jonizues	Përveq thyerjes së që të dy fijeve të ADN me mekanizmat e drejtpër- drejt, kur krijohen fragmentet jo të rregullta, apo me ato të tërthorta, kuantumi i apostrofuar i rrezatimit mund të nisë vdekjen e programuar, përmes ndryshimeve të përqëndri- mit të kalciumit, dëmtimit të memb- ranës, etj.

[a] HIV = Human Immunodeficiency Virus, Virusi i imu-nodeficiencës së njeriut.

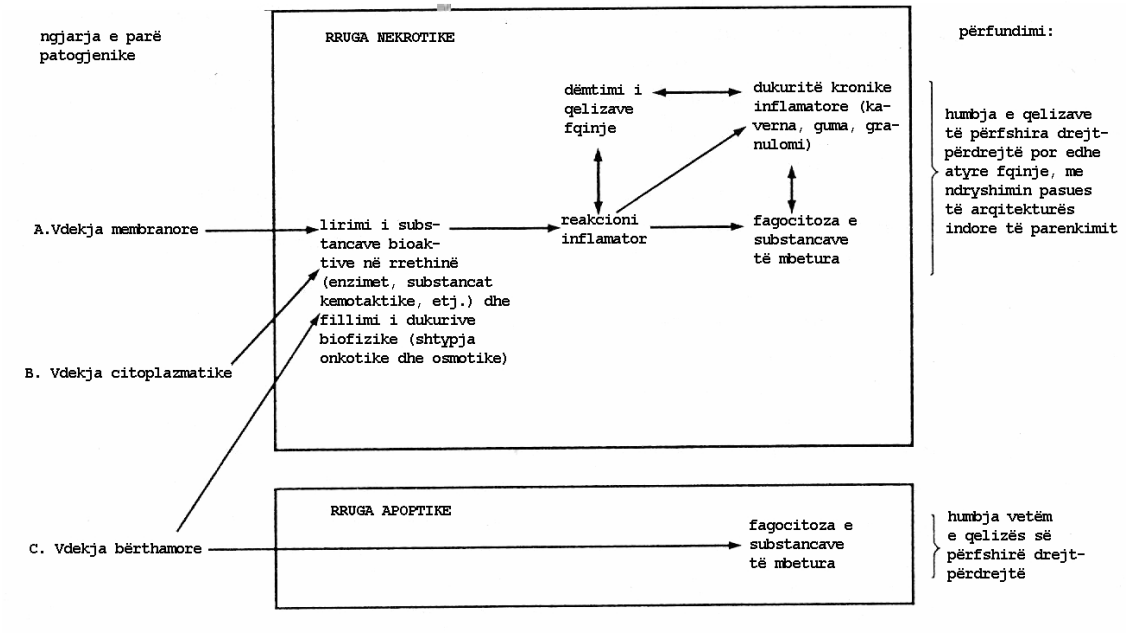


Figura 3-19. *Pasojat e vdekjes së qelizës. Vdekja e programuar është vetëkufizuar në qelizat e përfshira, kurse rruga nekrotike fillon reakcionin inflamator me dëmtimin dhe vdekjen e qelizave fqinje.*

cilin e programon proteina M_r 25 x 10^3. Shprehja e kësaj molekule shton rezistencën në stimulimet proaptogjene. Në tabelën 3-9, është theksuar se gjeni bcl-2 mund të merr rolin e onkogjenit, po qe se vjen deri te shprehja e tepruar e tij. Në limfomet folikulare të limfociteve B me translokimin t (14:18) gjeni bcl-2 vie nën ndikimin e promotorit të gjenit të vargut të rëndë imunoglobulinik, gjë që imortalizon qelizën. Ky mekanizëm molekular është përgjegjës për mbijetimin më të gjatë të qelizës me translokimin e përmendur. Meqë shumëzimi i interakcioneve të jashtme me qelizën konsiston në rrugët e përbashkta (shih fig. 3-18), nuk habit fakti se vdekja apoptotike si kontribuese patogjenike, haset ne proceset shumë të llojllojshme, siç janë sëmundjet autoimune, degjenerative, infektive apo sindromi postradiativ. Në tabelën 3-9, shkurtimisht janë përmbledhur mekanizmat përkatës të aktivimit të apoptozës.

B. PASOJAT E VDEKJES SË QELIZËS

Që të tri format patogjenike të vdekjes së qelizës, fillojnë përgjigjen nekrotike të qelizave fqinje dhe të atyre inflamatore. Substancat e krijuara me shkatërrimin e qelizave fillojnë reakcionin inflamator drejtëperdrejtë dhe tërthorazi. Në figurën 3-19, është theksuar se fillimi i rrugës së tillë nekrotike shkakton dëmtimin dhe humbjen e qelizave fqinje. Për këtë arsye, ndonjëherë zënë fill ndryshimet e strukturës indore dhe humbja e pjesës së *rezervës funksionale* të indeve dhe organeve. Reakcioni kronik inflamator shkakton çrregullimin shtues të indeve, gjegjësisht të organeve, me ç'rast vdekja e qelizave të veçanta me lidhje të përkundërt pozitive, intensifikon përfshirjen e pjesëve fqinje të indit.

Përkundër kësaj, vdekja apoptotike e qelizës së veçantë, nuk shkakton përgjigje inflamatore të qelizave fqinje e as që shkaktohet kemotaktikisht vendosja e qelizave qarkulluese inflamatore, andaj me vdekjen e qelizës së veçantë, dëmtimi i indit nuk zgjërohet. Në figurën 3-19 është theksuar se me procedurë të tillë humben vetëm qelizat e përfshira, kështu që procesi është i vetëkufizueshëm. Humbja funksionale apoptotike në ind është më e vogël në krahasim me rrugën nekrotike të eliminimit të indit të nekrotizuar. Në qelizën e veçantë, njëkohësisht mund të ketë filluar vdekja apoptotike, por edhe mekanizmat tjerë (vdekja membranore, citoplazmatike). Në këtë rast, reakcioni inflamator do të fillojë njëkohësisht me ngjarjet apoptotike brenda qelizës së veçantë. Rezultat përfundimtar është rruga nekrotike me humbje të qelizave fqinje të parenkimit (shih fig. 3-19).

VII. Metodat e vlerësimit të funksionit të strukturave subcelulare

Metodat që aplikohen për hulumtimin e funksionit të strukturave subcelulare, mund të ndahen në dy grupe. Në njërën janë metodat me të cilat hulumtohet ndërtimi dhe funksioni i organelave apo pjesëve të tyre *in situ,* pra pranë integritetit të ruajtur të qelizës. Grupi i dytë i metodave shfrytëzon metodat e izolimit të frakcioneve qelizore, të cilat përmbajnë struktura të caktuara qelizore. Funksioni i këtyre strukturave hulumtohet në sistemet paqelizore. Në nivelin subcelular dhe makromolekular,

hulumtimet strukturore dhe funksionale nuk mund të ndahen, meqë ndryshimet funksionale rregullisht janë të lidhura me ndryshimin e ndërtimit. Shembull janë ndryshimet konformative të mitohondrieve gjatë fosforilimit oksidativ, apo ndryshimet e strukturës së poliribozomeve gjatë biosintezës së proteinave.

A. METODAT IN SITU

Hulumtimet e strukturave subcelulare *in situ* bazohen në mikroskopinë me dritë dhe në atë elektronike, të cilat japin të dhëna për ndërtimin e qelizave, gjegjësisht organelave dhe makromolekulave të saj.

Mikroskopia elektronike hulumtuese (angl. scanning), jep fotografi tredimensionale të hollësive strukturore, të cilat ndryshojnë varësisht nga funksioni, p.sh. lëvizja e zgjatimeve qelizore (pseudopodieve, mikrovileve). Metodat e thyerjes së preparateve të indeve të ngrira thellë mundësojnë paraqitjen e formacioneve në sipërfaqet e brendshme të membranave të qelizave, apo në prerjet e caktuara të organelave.

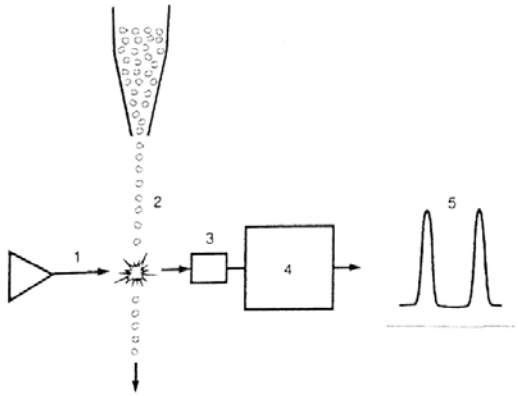


Figura 3-20. *Skema e citometrit rrjedhës. (1) Rrezja laserike, (2) çurgu i qelizave, (3) fotomultiplikatori, (4) llogaritësi, (5) histogrami i shpërndarjes së qelizave sipas shënimit të dhënë.*

Me përdorimin e metodave plotësuese, mikroskopia me dritë dhe ajo elektronike është zgjeruar në ekzaminimet funksionale. Me aplikimin e metodave të ndryshme histokimike dhe citokimike, është e mundur që të paraqiten substancat e ndryshme në qelizë, të maten (bile përafërsisht) përqëndrimet e tyre, apo aktiviteti i enzimeve të ndryshme.

Specificiteti i lartë arrihet me aplikimin e metodave imunokimike. Ato mund të aplikohen në mikroskopinë me dritë apo në atë elektronike dhe në mënyrë të përshtatshme të shënohen kundërtrupat specifike, të cilat lidhen në formacionin e kërkuar (antigjenin). Në mikroskopinë me dritë, shënues janë substancat fluoreshente apo enzimet e lidhura për kundërtrupa. Pas reakcionit, ato mund të zbulohen me mikroskopinë fluoreshente apo me reakcionin enzimatik. Në mikroskopinë elektronike si shënues i kundërtrupit mund të shërbejë feritina, e cila me hekurin e vet hijeson tufën elektronike. Me mikroskopinë fluoreshente, mund të zbulohen substancat endogjene, të cilat fluorescojnë pas shndërrimit të derivateve të caktuara (p.sh. aminet biogjene, shih kapit. e 10-të, IX). Po ashtu përdoren ngjyrat fluoreshente, të cilat lidhen për organelet e caktuara (psh. akridin-oranzh lidhet për lizozomin). Me përdorimin e ngjyrave fluoreshente të ndieshme në pH, është e mundur të përcaktohet pH në pjesët e caktuara të qelizës.

Sinteza e makromolekulave (ADN, ARN, proteinat) mund të përcjellet me autoradiografi. Indi apo qelizat inkubohen me medium i cili përmbanë paraardhës të makromolekulave të caktuara, e pas kësaj përgatiten preparatet për mikroskopim me dritë apo elektronik dhe ato mbulohen me emulzionin fotografik. Kështu, rrezatimi radioaktiv, që është i futur në makromolekula të cilat janë sintetizuar gjatë inkubimit, shkakton nxierjen e emulzionit fotografik. Në këtë mënyrë, në pjesët e veçanta të qelizës mund të zbulohen makromolekulat e saposintetizuara. Për shembull, me përdorimin e 3H-timidinës mund të konstatohet numri i qelizave i cili është shënuar në kohën e caktuar, meqë bërthamat e sapokrijuara përmbajnë ADN-në e shënuar (gjegjësisht ADN e re që ka futur në përbërjen e vet timidinën radioaktive.

Citometria rrjedhëse bazohet në analizën e fluoreshencës, shënimin e qelizave të veçanta të cilat në çurg rrjedhin nëpër aparat dhe me at rast shndërriten me rrezet laserike (fig. 3-20). Me përpunimin llogaritar dhe me integrimin e të dhënave, aparati jep rezultate të përmbledhura për tërë grupin e qelizave që ka kaluar nëpër citometër. Të dhënat varen nga shënuesi me të cilin janë shënuar qelizat Për shembull, për analizën e ADN përdoren ngjyrosjet me akridin-oranzh, që lidhet për ADN. Analizat e ADN me citometrinë rrjedhëse jep të dhëna për sasinë e ADN (polidia) dhe për përqindjen e qelizave të cilat janë në fazën-S të ciklit qelizor (fig. 3-21).

Me aplikimin e shënimeve fluoreshente, që janë të lidhura për kundërtrupa monoklonale, është e mundur të analizohen

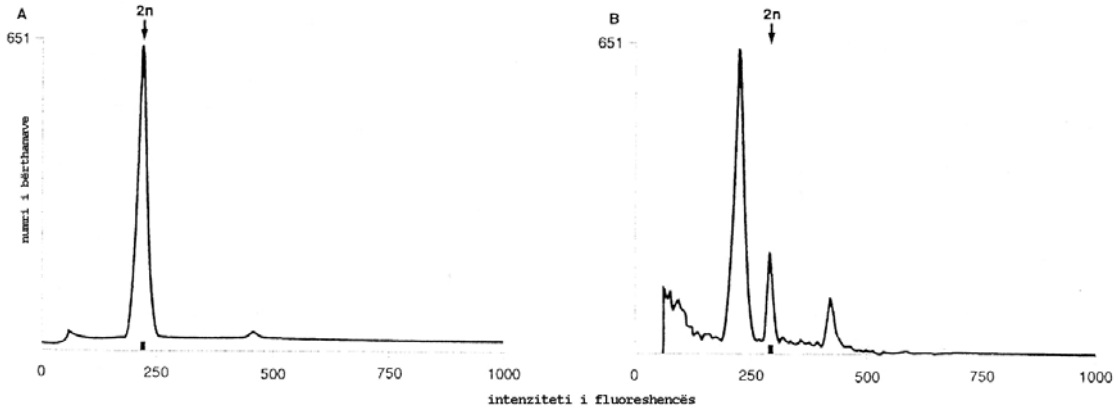


Figura 3-21. *Histogrami rrjedhës-citometrik i ADN (A) i indit normal të gjirit, (B) karcinomës aneuploide të gjirit; 2n - sasia diploide e ADN.*

antigjenet membranorë (për shembull të limfociteve) dhe proteinat tjera qelizore. Nëse përdoren shënuesit me gjatësi të ndryshme valore (ngjyrat) të fluoreshencës, është e mundur që njëkohësisht të analizohen më shumë karakteristika makromolekulare qelizore.

Me citometrinë rrjedhëse analizohen qelizat në suspenzion. Këto mund të janë qelizat e gjakut, qelizat nga kultura, por edhe qelizat indore, të cilat më parë janë ndarë me veprimin e kolagjenazës. Me citometër rrjedhës, përveç analizës së qelizës, është e mundur që qelizat të ndahen në nëngrupe në bazë të ngarkesës së ndryshme elektrostatike.

B. EKZAMINIMET NË SISTEMET PAQELIZORE

Ekzaminimi i ndërtimit dhe funksionit të strukturave të izoluara subcelulare kërkon izolimin e këtyre strukturave nga qeliza në sasi dhe pastërti të mjaftuar dhe me integritet strukturor dhe funksional. Me përdorimin e metodave të ndieshme analitike (radiokimike dhe imunokimike) hulumtimet e këtilla mund të bëhen në 10^5 deri 10^6 qeliza, e ndonjëherë edhe në numër më të vogël të qelizave. Hapi i parë në izolimin e strukturave subcelulare është homogjenizimi i qelizave, e pastaj ndarja e përmbajtjes së homogjenizuar qelizore.

Me homogjenizim qelizat shkatërrohen në at mënyrë që organelat qelizore dhe pjesët e tyre mbesin funksionalisht dhe strukturalisht të ruajtura. Për këtë përdoren homogjenizatorët për grimcimin e indeve apo qelizat e ndara (p.sh. nga kultura) i ekspozohen tretjes hipotonike. Ndarja e homogjenizatit qelizor në frakcione që përmbajnë struktura të caktuara subcelulare bëhet me procedura të ndryshme të centrifugimit. Centrifugimi diferencial është centrifugim i pandërprerë i homogjenizatit e pastaj frakcioneve të veçanta me aplikimin e forcës dhe kohës së ndryshme centrifugale të centrifugimit. Shembulli i izolimit të disa strukturave subcelulare me centrifugim të tillë është treguar në figurën 3-22.

Centrifugimi në gradient të dendësisë bazohet në atë që shpejtësia e udhëtimit të grimcave në fushën centrifugale varet nga koeficienti i sedimentimit të grimcave, forcës centrifugale dhe dendësisë së tretjes. Me ndryshimin e dendësisë së mediumit përgjatë sjelljes mund të ndikohet në shpejtësinë e udhëtimit të grimcave dhe në këtë mënyrë të bëhet ndarja më e mirë. Shembulli i gradientit të dendësisë së saharozës sipas koeficientit të sedimentimit i cili përdoret për ndarjen e ribozomeve është prezentuar në figurën 2-37.

Funksioni i organelave të izoluara mund të hulumtohet në sistemet përshtatshëm të përgatitura qelizore. Do të japim tri shembuj të mundësive të panumërta të hulumtimeve të tilla.

Në mitohondriet e izoluara mund të ekzaminohet shpenzimi i oksigjenit, gjegjësisht prodhimi i ATP-së. Nga përpjestimi i ATP-së së sintetizuar dhe oksigjenit të shpenzuar (përpjestimi P/O) mund të vlerësohet shkalla e lidhshmërisë së oksidimit dhe fosforilimit. Ky përpjestim normalisht është 3, ndërsa më i vogël në lidhshmërinë më të keqe të fosforilimit oksidativ.

Stabiliteti i membranës lizozomale të lizozomeve të izoluara mund të vlerësohet me matjen e aktivitetit të enzimeve lizozomale në lizozome dhe tretje. Labilizimi i membranës lizozomale rritë aktivitetin enzimatik në medium.

Në sistemet paqelizore të cilat përmbajnë të gjithë faktorët e nevojshëm është e mundur të ekzaminohet biosinteza e proteinave, dhe atë jo vetëm ajo e gjithëmbarshmja por edhe shpejtësia e reakcioneve të veçanta.

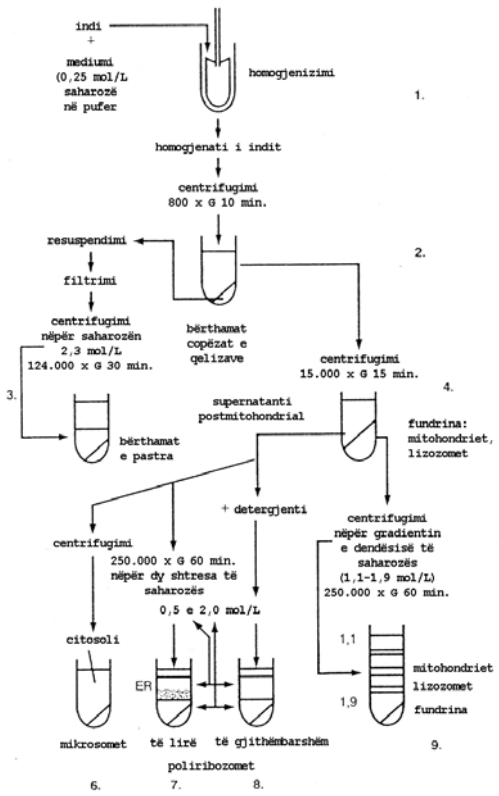


Figura 3-22. *Shema e izolimit të disa formacioneve subcelulare. (1) Indi homogjenizohet në mediumin e përshtatshëm. (2) Centrifugimi i homogjenatit (2) jep supernatantin dhe fundrinën e cila përmbanë bërthamat dhe grimcat e qelizave. Me resuspendimin dhe përpunimin e mëtejmë të kësaj fundrine mund të përgatiten bërthamat e pastra (3). Nga supernatanti i fituar me centrifugimin e homogjenatit, me centrifugimin e mëtejmë fitohet fundrina me mitohondrie dhe lizozome dhe supernatanti postmitohondrial (4). Prej këtij me centrifugim të ardhshëm (6) fitohet fundrina me mikrosome, kurse supernatanti është lëngu qelizor (citosoli). Kur të centrifugohet nëpër dy shtresa saharozë (gradienti i diskontinuuar i dendësisë) rrjeta e vrazhdë endoplazmatike me poliribozome të lidhura mund të ndahet nga poliribozomet e lira (7). Me shtimin e detergjentit, tretet rrjeta endoplazmatike kështu që në fundrinë gjendet përbërja e gjithëmbarshme e poliribozomeve (8). Fundrina e centrifugimit (4) me centrifugimin nëpër gradientin e kontinuuar të dendësisë së saharozës (shih fig. 2-37) mund të ndahet në mitohondrie dhe lizozome (9). Mikrozomet që fitohen me procedurën (6) në qelizë nuk ekzistojnë, por kjo është fundrina e ribozomeve dhe grimcave të rrjetës endoplazmatike. Forca centrifugale është e shënuar me shumën e gravitacionit (N x G). Për centrifugimet mbi 20.000 x G, është e nevojshme ultracentrifuga.*

C. BASHKIMI I QELIZAVE SOMATIKE

Përdorimi i qelizave të bashkuara (fuzionuara) somatike është afrim i posaçëm në analizën e strukturave subcelulare. Membrana qelizore e qelizave fqinje me mjete kimike (polietilen-glikoli, lizolecitina) apo biologjike (virusi Sendai, virusi Herpes simplex) mund të bashkohet në një membranë të përbashkët. Në formacionin krijues qelizor që të dy bërthamat

bashkohen në një bërthamë të re, heterokarion, e cila përmbanë materialin nukleinik që të dy qelizave diploide. Ajo mund të ndahet dhe është model i përshtatshëm për ekzaminimin e dukurive të shumëta biologjike, siç janë: a) natyra dhe specificiteti i sinjaleve rregullatore të citoplazmës për sintezën e ARN në bërthamë, b) suprimimi i sintezës së ARN, c) bartja e porosisë së gjenit prej bërthamës në citoplazmë, d) shprehja e gjenit në nivelin e qelizës dhe raportet tjera nukleocitoplazmatike.

Vlerë të posaçme praktike kanë hibridet e limfomeve B. Me bashkimin e limfociteve B me qelizat e përshtatshme të mielomit, krijohen qelizat hibride, hibridomet, të cilat në kombinim të volitshëm mbajnë karakteristikat e qelizave paraardhëse. Së pari, prodhojnë imunoglobuline, dhe së dyti, pandërprerë ndahen sikur qelizat tumorale. Meqë hibridomet e zgjedhura prodhojnë vetëm një kundërtrup specifik (at kundërtrup që e ka prodhuar qeliza B nismëtare e hibridomës), me kultivimin e linjës qelizore të këtij hibridomi mund të prodhohen sasi të mëdha të kundërtrupave monoklonalë. Kundërtrupat monoklonalë kanë gjetur aplikim të gjërë në biologji, diagnostikën klinike e pjesërisht edhe në mjekim.

4

Çrregullimet e metabolizmit energjetik

(S. Gamulin)

Përmbajtja

I. Bazat biokimike të çrregullimit të metabolizmit energjetik ... 117
II. Hipenergozat hipoksike ... 118
A HIPOKSITË HIPOKSEMIKE ... 119
B. HIPOKSITË HEMATOPATIKE ... 121
1. Anemitë ... 121
2. Hemoglobinopatitë ... 121
C. HIPOKSITË CIRKULATORE ... 123
Ç. HIPOKSITË PËR SHKAK TË ÇRREGULLIMIT TË DIFUZIONIT TË OKSIGJENIT NË INDE ... 124
D. HIPOKSITË PËR SHKAK TË AKTIVITETIT TË TEPËRT TË INDEVE ... 124
E. PASOJAT BIOKIMIKE TË HIPOKSISË ... 125
F. MEKANIZMAT KOMPENZATORË NË HIPOKSI ... 126
1. Mekanizmat e padëmtuar kompenzatorë ... 126
2. Mekanizmat e dëmtuar kompenzatorë ... 126
III. Hipenergozat disenzimatike ... 128
A. HIPENERGOZAT PËR SHKAK TË AKTIVITETIT TË ULUR TË ENZIMEVE TË GLIKOLIZËS ... 128
B. HIPENERGOZAT PËR SHKAK TË ENZIMOPATIVE MITOHONDRIALE ... 128
1. Inkibimi i citokrom-oksidazës ... 128
2. Helmet e zgjedhur ... 129
3. Mangësia e kofaktorëve ... 129
IV. Hipenergozat supstrate ... 130
A. FAKTORËT QË SHKAKTOJNË HIPENERGOZAT SUPSTRATE ... 130
B. ADAPTIMI METABOLIK NË HIPENERGOZËN METABIOLIKE ... 130
1. Uria ... 130
2. Hipoglikemia ... 132
a) Hipoglikemia ketoze e fëmijëve ... 132
b) Helmimi me etanol ... 133
3. Sëmundja e sheqerit ... 133
V. Hipenergoza dhe funksioni i indeve të veçanta ... 133
A. TRURI ... 134
B. ZEMRA ... 134
C. VESHKA ... 135
Ç. MUSHKËRITË ... 135
D. MËLÇIA ... 135
E. MUSKUJT SKELETORË ... 135
VI. Vlerësimi i metabolizmit energjetik ... 135
A. EKUILIBRI ENERGJETIK ... 135
B. BARTJA DHE SHPENZIMI I OKSIGJENIT ... 136
C. VLERËSIMI I METABOLIZMIT ENERGJIK QELIZOR DHE MITOHONDRIK ... 136

I. Bazat biokimike të çrregullimit të metabolizmit energjetik

Lidhja midis prodhimit dhe harxhimit energjik është ATP. Energjia biokimike e deponuar në substratin, i cili metabolizohet bartet me fosforilimin e ADP-së në ATP, që është dhënësi i drejtpërdrejtë ose i tërthort i energjisë për të gjitha aktivitetet qelizore. Andaj, çrregullimet e metabolizmit energjetik, do t`i analizojmë duke filluar nga sinteza dhe përdorimi i ATP-së. Sasia e vogël, por megjithatë e vlefshme e ATP-së, prodhohet me fosforilimin oksidativ. Me fosforilim në nivelin e substratit bartet në ATP një pjesë e energjisë kimike të komponenteve fosfatike të pasura me energji, që zënë fill gjatë glikolizës. Këto janë 1,3-difosfoglicerati dhe acidi fosfoenol-piruvik. Për fosforilimin oksidativ është tejet i nevojshëm oksigjeni, andaj fosforilimi në nivel të substratit, i cili vijon gjatë glikolizës anaerobe është shpëtimtar me rastin e mungesës së oksigjenit dhe mundëson funksionin e qelizës, derisa oksigjeni nuk depërton deri në mitohondrie. Mirëpo, ky burim energjetik i kufizuar, është i pamjaftueshëm për funksionimin më të gjatë të qelizës (shih kapit. e 3-të, V. B.). Kur oksigjeni nuk mund të sigurohet në sasinë gjegjëse për nevojat metabolike, për shkak të mungesës së energjisë pëson funksioni e pastaj edhe ndërtimi i qelizës. Përveç oksigjenit, për prodhimin e ATP-së është i nevojshëm aktiviteti përkatës i enzimeve të prodhimit energjetik dhe sasia e mjaftuar e substratit energjia kimike e të cilit shfrytëzohet. Hipenergozat i ndajmë në tri grupe kryesore (fig. 4-1).

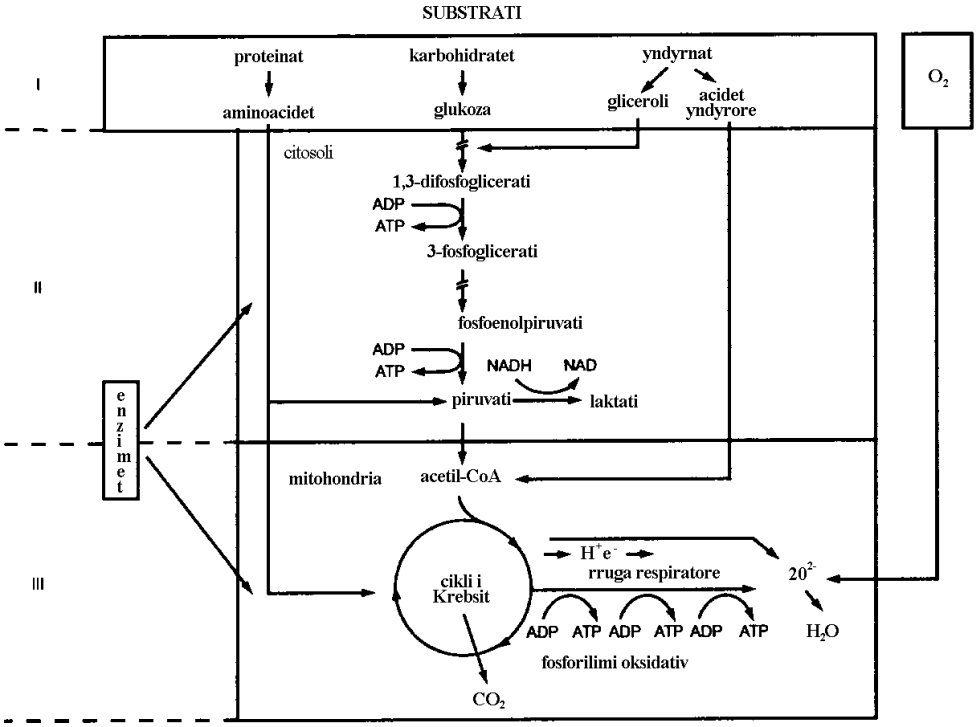


Figura 4-1. *Shema e metabolizmit energjetik. Për metabolizmin e plotë energjetik është më se i nevojshëm oksigjeni, aktiviteti gjegjës enzimatik dhe substrati. Në pjesën I të metabolizmit energjetik zënë fill materiet e përkohshme për metabolizmin intermediar; këtu nuk lirohet energjia. Gjatë metabolizmit intermediar (II) deri në hyrje në ciklin e Krebsit është i mundur lirimi i energjisë me glikolizën anaerobe përmes fosforilimit në nivelin e substratit. Pjesa më e madhe e energjisë lirohet me fosforilimin oksidativ në fazën III të metabolizmit energjetik.*

1) *Hipenergozat hipoksike*, të cilat janë pasojë e hipoksisë, gjegjësisht mungesës së oksigjenit në inde

2) *Hipenergozat disenzimatike*, të cilat janë pasojë e çrregullimit në sistemet enzimatike të prodhimit energjetik. Në të vërtetë, shpesh në hipoksi (grupi 1), numërohen edhe çrregullimet e prodhimit energjetik për shkak të dëmtimit të enzimeve; gjendjet e tilla quhen hipoksitë citohistotoksike. Meqë në gjendjet e tilla në inde nuk mungon oksigjeni, i kemi ndarë në grup të veçantë, grupin e hipenergozave disenzimatike.

3) *Hipenergozat e substratit*, të cilat janë pasojë e mungesës së substratit. Sinteza e ATP-së në qelizë është e rregulluar duke u bazuar në hargjimin e tij, posaçërisht me kontrollin respirator të fosforilimit oksidativ (shih kapit. e 3-të, II). Andaj në qeliza nuk mund të zhvillohet teprica e ATP-së ("hiperenergoza").

Gjendjet e rritjes së metabolizmit energjetik, në të cilat energjia prodhohet dhe harxhohet në mënyrë të intensifikuar, zënë fill kur indi është i stimuluar patologjikisht në aktivitetin punues dhe metabolik apo në njërin prej tyre, për shembull në stimulimin patologjik të muskulaturës në tetani, tetanus, në shtangimet qendrore, apo në rastin e stimulimit të metabolizmit oksidativ në hipertireozë (shih kapit. e 9-të, VI. A1). Në këto gjendje shpesh zhvillohet hipenergoza, sepse prodhimi i energjisë nuk mund t`i plotësojë kërkesat metabolike. Çrregullimi i ekuilibrit energjetik të organizmit me bilanc energjetik pozitiv, zë fill atëherë kur marrja e energjisë me ushqim është më e madhe se sa harxhimi i saj. Energjia potenciale grumbullohet në formë të trigliceridеve në indin dhjamor dhe zhvillohet obeziteti ose të majmurit (shih kapit. e 5-të, II). Ekuilibri energjetik negativ çon kah hipenergoza substrate.

II. Hipenergozat hipoksike

Hipenergozat hipoksike përfshijnë gjendjet me krijim të zvogëluar të energjisë për shkak të hipoksisë, gjegjësisht mungesës së oksigjenit në inde. Hipoksitë mund të zënë fill për shkak të zvogëlimit të shtypjes parciale të oksigjenit në ajrin atmosferik, për shkak të çrregullimit në rrugën e sjelljes së oksigjenit prej ajrit atmosferik deri në mitohondriet e qelizave apo për shkak të harxhimit të tepruar të oksigjenit në krahasim me furnizimin. Sipas vendit të çrregullimit, hipoksitë i ndajmë në disa grupe (fig. 4-2, tab. 4-1).

Në bartjen e oksigjenit, marrin pjesë shumë sisteme fiziologjike; çrregullimet e këtyre sistemeve që shkaktojnë hipoksinë, do të përpunohen hollësisht në kapitujt gjegjës të këtij libri.

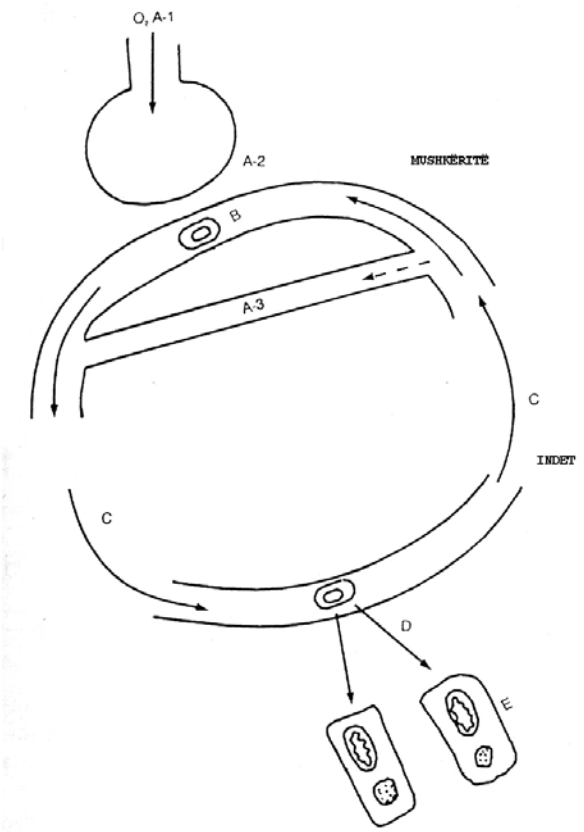


Figura 4-2. *Shkaqet dhe llojet e hipoksisë. (A) Hipoksia hipoksemike: A-1 mungesa e oksigjenit në ajrin atmosferik, A-2 çrregullimi i respiracionit, A-3 shanti djathtë-majtë. (B) Hipoksitë hematopatike. (C) Hipoksitë cirkulatore. (D) Çrregullimi i difuzionit të oksigjenit në inde. (E) Aktiviteti i tepërt i indeve në krahasim me furnizimin me oksigjen.*

A. HIPOKSITË HIPOKSEMIKE

Hipoksitë hipoksemike, përfshijnë hipoksitë që janë pasojë e zvogëlimit të oksigjenimit në mushkëri, që shkakton hipokseminë, apo shtypjen e zvogëluar parciale të oksigjenit në gjakun arterial (PaO_2) (fig. 4-3). Ato mund të jenë pasojë e zvogëlimit të shtypjes parciale të O_2 në ajrin atmosferik, çrregullimit të funksionit të mushkërive dhe çrregullimit të qarkullimit të gjakut nëpër mushkëri. Shtypja parciale e oksigjenit në ajrin atmosferik, zvogëlohet me zvogëlimin e shtypjes së përgjithshme atmosferike gjatë ngritjes në lartësi, ose është i zvogëluar në atmosferë në të cilën është harxhuar oksigjeni (qëndrimi në hapësirën e mbyllur), apo është zëvendësuar me ndonjë gas tjetër (gabimi në përzierjen artificiale të gazërave).

Shumë çrregullime të funksionit të mushkërive që zvogëlojnë oksigjenimin e gjakut në mushkëri, hollësisht janë përshkruar në kapitullin e 27-të. Këto çrregullime gjithmonë përfundimisht mund të përmblidhen në ventilimin e zvogëluar të alveolave, çrregullimet e difuzionit të gazërave nëpër membranën alveolo-kapilare, çrregullimet e perfuzionit (qarkullimi i gjakut) të alveoleve dhe në çrregullimin e raportit ventilimi-perfuzioni.

Tabela 4-1. *Ndarja e hipoksive*

A) HIPOKSITË HIPOKSEMIKE
- Zvogëlimi i PO_2 në ajrin atmosferik
- Çrregullimi i funksionit të mushkërive
  - çrregullimet e ventilimit
  - çrregullimi i difuzionit të gazrave nëpër membranën alveolokapilare
  - çrregullimet e perfuzionit
  - çrregullimet e raporteve ventilimi-perfuzioni
- Shantet djathtë-majtë në gabimet e lindura të zemrës

B) HIPOKSITË HEMATOPATIKE
- Anemitë
- Hemoglobinopatitë

C) HIPOKSITË CIRKULATORE
- Të përgjithshme
  - insuficienca e zemrës
  - shoku
  - format e ndryshme të insuficiencës periferike cirkulatore
- Lokale

Ç) ÇRREGULLIMET E DIFUZIONIT TË OKSIGJENIT NË INDE

D) AKTIVITETI I TEPËRT I INDEVE NË KRAHASIM ME FURNIZIMIN ME OSKIGJEN

Ventilimi dhe perfuzioni alveolar, mes veti janë të rregulluar mirë, por procesi patologjik mund të çrregullojë raportin e tyre. Ky raport mund të jetë i ulët, kur alveolet janë të ventiluara dobët, kurse mirë të perfuzuara, dhe i lartë, kur alveolat janë mirë të ventiluara, kurse të perfuzuara dobët. Në rastin e parë krijohen lidhjet funksionale jofiziologjike (angl. shunt), me përzierjen e gjakut venoz dhe arterial, kurse në të dytin hapësirat e vdekura fiziologjike, të cilat ventilohen pamjaftueshëm (ventilimi i humbur).

Komunikimet anatomike djathtë-majtë në rastin e anomalive të lindura të zemrës, gjithashtu bëjnë pjesë në hipoksitë hipoksemike, sepse nuk oksigjenohet një pjesë e gjakut, e cila përmes komunikimit patologjik i shmanget mushkërive.

Pasojë e çrregullimeve të përmendura është hipoksemia. A do të shfaqet edhe hiperkapnia përcjellëse, d.m.th. rritja e shtypjes parciale të CO_2 në gjakun arterial ($PaCO_2$), varet nga lloji dhe shkalla e çrregullimit (tab. 4-2).

Bartja e oksigjenit dhe dioksidit të karbonit nëpër membranën alveolokapilare dhe lidhja e tyre me gjakun, qenësisht janë të ndryshme. Dioksidi i karbonit është 20

herë më mirë i tretshëm në ujë se sa oksigjeni dhe kaq herë më shpejtë difundon. Lakorja e disocimit të CO_2 dhe gjakut është e rrëpijshme, kështu që gjatë ndryshimeve të vogëla të PCO_2, dukshëm ndryshon ngopja e gjakut me CO_2 dhe PCO_2. Andaj ndryshimet e ventilimit ndikojnë fort në $PaCO_2$. Lakorja e disocimit të oksigjenit dhe gjakut është sigmoidale dhe në pjesën e rrafshët asimptomatikisht i afrohet ngopjes 100%-she të gjakut me oksigjen. Andaj, janë të nevojshme ndryshimet e mëdha ventilatore, që të lajmërohet zvogëlimi i dukshëm i ngopjes së gjakut me oksigjen (fig. 4-4). Në rastin e zvogëlimit të vëllimit ventilator përgjysmë, PaO_2 zvogëlohet në 8 kPa, kurse ngopja e gjakut me oksigjen ende është 90%. Po ashtu, me hiperventilim nuk mund të rritet dukshëm ngopja e gjakut me oksigjen, sepse ajo është 95% gjatë ventilimit normal.

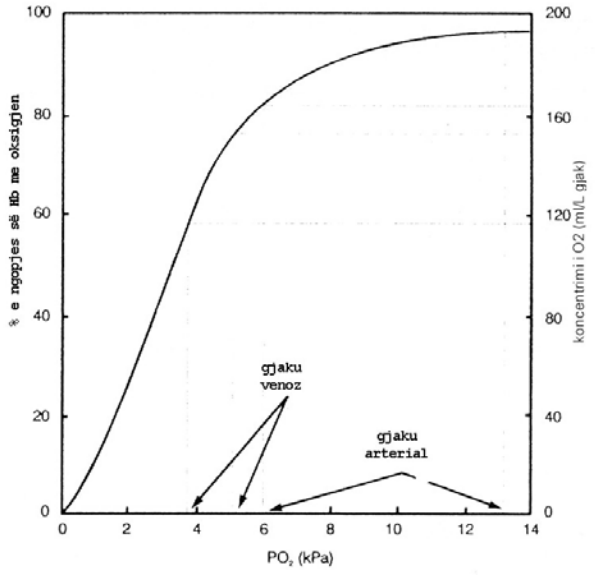


Figura 4-3. *Lidhja e oksigjenit për hemoglobinën në kushtet normale (vijat e këputura) dhe në rastin e pengesave të oksigjenimit në mushkëri (vija e plotë). Gjaku është ekspozuar PO_2 të zvogëluar kështu që edhe PaO_2 është më i ulët, andaj, ngopshmëria e hemoglobinës me oksigjen është më e vogël. Me lirimin e oksigjenit në inde (në figurë 45 ml O_2/L gjak), PO_2 përgjatë kapilarës zvogëlohet në vlerë më të ulët se sa normalja.*

Tabela 4-2. Hipoksemitë dhe hiperkapnitë në gjendjet *e ndryshme fispatologjike*

GJENDJA PATOLOGJIKE	HIPOK-SEMIA	HIPERKA-PNIA
Hipoventilimi	po	po
Pengesat difuzive	po	jo
Shanti djathtë-majtë	po	jo
Pabarazia ventilim-perfuzion	po	ndryshëm (sh.tab.4-3)

Nga ajo që u tha, vijon se pengesat difuzive do të shkaktojnë hipoksemi me normokapni. Kur krahas këtyre çrregullimeve ekziston hiperventilimi, për shkak të ngacmimit të J-receptorëve nervorë në mushkëri, përveç hipoksemisë mund të zhvillohet edhe hipokapnia.

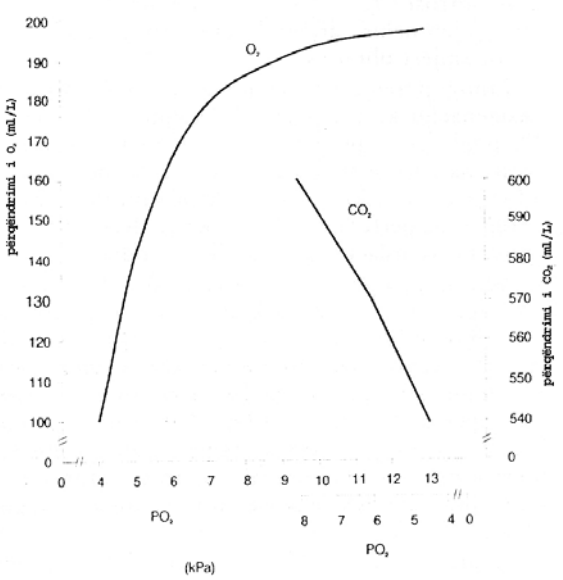


Figura 4-4. *Lakorja e disociacionit të gjakut dhe O_2 gjegjësisht CO_2 në regjionet e shtypjeve parciale të cilat sundojnë në mushkëri. Masat për PO_2 dhe PCO_2 janë në kahje të kundërta, që të krahasohen më saktësisht në lidhjen e O_2 dhe CO_2 (PaO_2 rritet prej 5,3 në 12,7 kPa, kurse $PaCO_2$ zvogëlohet prej 6,1 në 5,3 kPa). Vëreni se lakorja për CO_2 është dukshëm më e pjerrët sesa lakorja për O_2.*

Pengesat ventilatore në mushkëri, shpeshëherë janë të kufizuara në ndonjë grup të alveoleve, të shoqëruara në mënyra të ndryshme me perfuzionin, andaj edhe shfaqen kombinime të ndryshme të ndryshimeve funksionale. Për t`i analizuar, të marrim me mend se kemi tre tipa të gjendjeve funksionale të alveoleve, të cilat në mënyra të ndryshme janë të përfshira me procesin patologjik (fig. 4-5 dhe tab. 4-3).

Tabela 4-3. *Format e pabarazisë ventilimi/perfuzioni (V_A/Q)*

FORMAT E ÇRREGULLIMEVE a) alveolet me raport të ulët ventilim/perfuzion b) alveolet me raport të lartë ventilim/perfuzion c) alveolet e hipervewntiluara dhe përkatësisht të perfuzuara			
	Pjesëmarrja e alveoleve[x] a dhe c		
	a < c	a = c	a > c
PaO_2	↓	↓	↓
$PaCO_2$	↓	n	↑
Shembull	ataku fillestar i astmës	ataku mesatar i astmës	ataku i rëndë i astmës

[x] Alveolet nën (b) rrisin punën respiratore dhe me këtë edhe harxhimin e O_2 dhe prodhimin e CO_2 në organizëm.

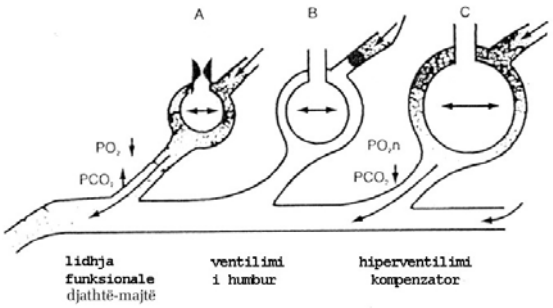


Figura 4-5. *Çrregullimet e raporteve ventilim-perfuzion (V_A/Q). (A) Alveolet dobët të ventiluara dhe mirë të perfunduara me V_A/Q të ulët. (B) Alveolat mirë të ventiluara dhe dobët të perfuzuara me V_A/Q të lartë. (C) Alveolat me hiperventilim kompenzator dhe alveolat të perfuzuara mirë. PaO_2 dhe $PaCO_2$ varën nga raporti i ndërsjellë të llojeve të veçanta të çrregullimeve. N = normal, ↓ - rënie, ↑ - ngritje.*

a) Alveolet, të cilat janë më pak të ventiluara, por perfuzohen relativisht mirë, kanë raport të ulët ventilim/perfuzion, kurse gjaku i cili largohet prej tyre, ka PO_2 të ulët dhe PCO_2 të ngritur.

b) Alveolet që janë mirë të ventiluara, por dobët të perfuzuara kanë raport të lartë ventilim/perfuzion dhe përbëjnë hapësirë të vdekur funksionale me ventilim joefikas.

c) Alveolet që nuk janë përfshirë nga procesi patologjik, mund të jenë të hiperventiluara në mënyrë kompenzatore, për shkak të ngacmimit të mekanoreceptorëve-J në mushkëri dhe kemoreceptorëve nga hipoksia dhe hiperkapnia. Gjaku që largohet nga këto alveole ka PO_2 normal dhe PCO_2 të zvogëluar. Gjaku që arrinë në parabarkushen e majtë, është përzierje e gjakut prej kapilarëve nga alveolet e veçanta, kështu që pasoja përfundimtare e çrregullimit do të varet nga pjesëmarrja e alveoleve në gjendjet e veçanta funksionale. Kur shumica e alveoleve është e hipoventiluar (gjendja a), rezultat janë hipoksemia dhe hiperkapnia. Kur janë të hipoventiluara vetëm ndonjë alveolë e të tjerat të hiperventiluara (a+c) nga përzierja e gjakut (komunikimi funksionalisht jofiziologjik), si rezultat janë hipoksemia dhe normokapnia, apo hiperkapnia e lehtë. Në rast të mbisundimit të alveoleve të hiperventiluara, mund të zënë fill hipoksemia me hipokapnia. Kombinimi i alveoleve të hipoventiluara me alveolet e ventiluara, por dobët të perfuzuara (a + b) shkakton hipoksemi dhe hiperkapni, të cilat janë të keqësuara për shkak të punës së shtuar, por joefikase respiratore. Anatomikisht, komunikimi patologjik djathtë-majtë mund ta konsiderojmë si rast i fundëm i alveoleve të paventiluara, por mirë të perfuzuara në kombinim me alveolat normale të hiperventiluara (a+c), kështu që zhvillohet hipoksemia krahas normokapnisë. Vetëm kur komunikimi patologjik është shumë i madh, mund të zë fill hipoksemia krahas hiperkapnisë (tab. 4-3).

B. HIPOKSITË HEMATOPATIKE

Hipoksitë hematopatike zënë fill për shkak të aftësisë së zvogëluar të gjakut për bartjen e oksigjenit. Ato mund të jenë pasojë e anemisë, gjegjësisht zvogëlimit të numrit të eritrociteve ose sasisë së hemoglobinës, apo hemoglobinopatisë, gjegjësisht çrregullimit të ndërtimit dhe funksionit të hemoglobinës (shih kapit. e 24-t., I).

1. Anemitë

Në anemi, përqëndrimi i hemoglobinës është i zvogëluar, por nuk ka pengesë në oksigjenimin e saj, andaj PaO_2 është normal, por përqëndrimi i O_2 në gjakun arterial është i zvogëluar. Pasojë është zvogëlimi i ardhjes së O_2 në inde.Me kalimin e gjakut nëpër kapilare dhe me difuzionin e oksigjenit në inde, PO_2 përgjatë kapilarëve zvogëlohet në vlerën më të ulët se sa normalja (fig. 4-6). Kjo zvogëlon gradientin e oksigjenit midis gjakut kapilarë dhe qelizave, shkakton hipoksinë dhe uljen e PO_2 në gjakun venoz, pra hipokseminë venoze.

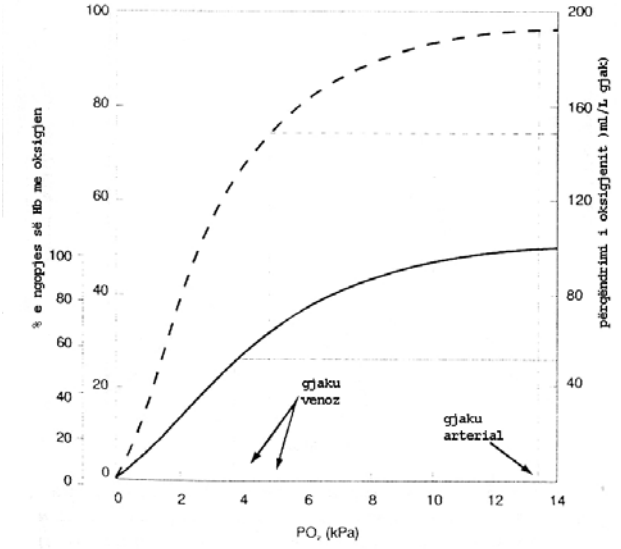


Figura 4-6. *Lidhja e oksigjenit për hemoglobinë në anemi (përqëndrimi i hemoglobinës i zvogëluar në 50%, vija e plotë). Ngopshmëria e hemoglobinës me oksigjen dhe PaO_2 është normale, por përqëndrimi i O_2 në gjakun arterial është i ulur (100 ml/L gjak). Me lirimin e O_2 në inde, përqëndrimi i O_2 dhe PO_2 në gjakun venoz zvogëlohen në vlerat më të vogla se ato normale.*

2. Hemoglobinopatitë

Hemoglobinopatitë janë çrregullime të ndërtimit, ose të funksionit të hemoglobinës. Mund të jenë të trashëguara ose të fituara. Hemoglobinopatitë e trashëguara hollësisht janë përshkruar në kapitullin e 24-të, I. A4.

Hemoglobinopatitë e fituara zënë fill për shkak të dëmtimit të funksionit të hemoglobinës nga faktorët e jashtëm, siç janë monoksidi i karbonit dhe bashkëdyzimet oksiduese. Përveç kësaj, proceset e ndryshme patologjike mund të pengojnë funksionin e hemoglobinës duke vepruar në afinitet për oksigjenin. Me lidhjen e *monoksidit të karbonit* për hemoglobinë, formohet karboksihemoglobina. Monoksidi i karbonit dhe oksigjeni janë kompetitiv për vendin e njëjtë lidhës në hemoglobinë, por meqë monoksidi i karbonit ka afinitet 210 herë më të madh për hemoglobinë se sa oksigjeni, pranë përqëndrimit të vogël ai zë numër të madh të vendeve lidhëse dhe pengon lidhjen e oksigjenit. Përveç kësaj, lidhja e monoksidit të karbonit për hemoglobinën ia rritë afinitetin e oksihemoglobinës së mbetur, gjegjësisht e zhvendos kurbën e disocimit të hemoglobinës dhe oksigjenit në të majtë (fig. 4-7). Me këtë, në kapilarët e indeve zvogëlohet lirimi i oksigjenit nga oksihemoglobina, e kjo dukshëm i kontribuon hipoksisë.

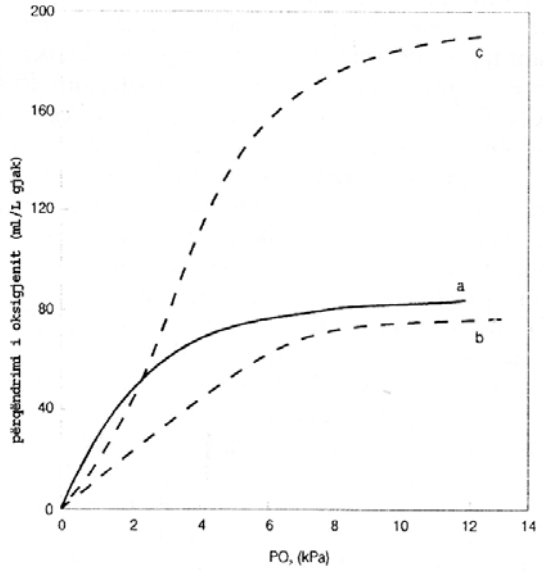


Figura 4-7. *Lakorja e disociacionit të oksihemoglobinës (a) në praninë e karboksihemoglobinës (60% të hemoglobinës e ka zënë CO), (b) në anemi me zvogëlim të përqëndrimit të hemoglobinës prej 60% dhe (c) lakorja normale. Krahaso lakoren (a) dhe (b): përqëndrimi i hemoglobinës është i njëjtë, por lirimi i oksigjenit nga oksihemoglobina në praninë e karboksihemoglobinës është i zvogëluar për shkak të zhvendosjes së lakorës së disociacionit në të majtë.*

Me veprimin e *bashkëdyzimeve oksidative* (për shembull klorateve dhe nitriteve) Fe^{++} e hemoglobinës kalon në Fe^{+++} dhe formohet methemoglobina, e cila nuk e lidhë oksigjenin. Pos kësaj, hemi i oksiduar me Fe^{+++} vepron në hemet e mbetura në molekulën e njëjtë, të cilat kanë Fe^{++} ashtu që ua rritë afinitetin për oksigjen, ngjashëm si në shembullin e karboksihemoglobinës.

Faktorët e ndryshëm ndikojnë në afinitetin e hemoglobinës për oksigjen (fig. 4-8). Më të rëndësishëm janë H^+, CO_2, temperatura dhe 2,3-difosfoglicerati. *Alkaloza* e zhvendos lakoren e oksihemoglobinës në të majtë, duke rritur afinitetin e hemoglobinës për oksigjen, kurse *acidoza* vepron në mënyrë të kundërt (efekti i Bohr-it). Ky ndikim është shumë i shpejtë dhe mundëson këmbimin e volitshëm të oksigjenit në mushkëri dhe inde. Në kushtet patologjike, alkaloza e zvogëlon lirimin, kurse acidoza lidhjen e oksigjenit, posaçërisht në të sëmuarët me PO_2 të ulët alveolare.

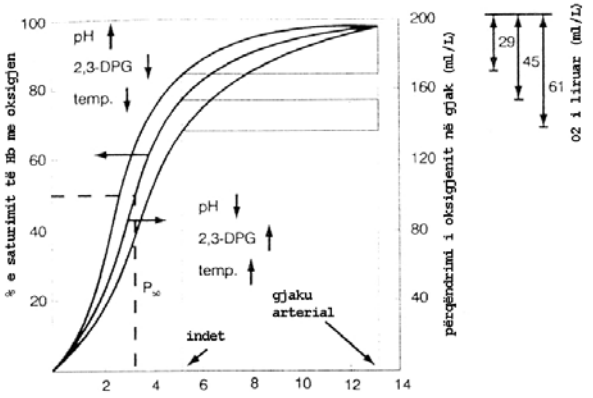


Figura 4-8. *Ndikimi i faktorëve të ndryshëm në afinitetin e hemoglobinës për oksigjen. Zvogëlimi i pH, ngritja e përqëndrimit të 2,3-DPG dhe ngritja e temperaturës zvogëlojnë afinitetin e hemoglobinës për oksigjen (zhvendosin lakoren e disociacionit të oksihemoglobinës në të djathtë) dhe kështu e lehtësojnë lirimin e oksigjenit në inde. Njëkohësisht, për shkak të formës sigmoidale të lakores, nuk e zvogëlon dukshëm lidhjen e oksigjenit në mushkëri. Vërejeni ndikimin e ndërsjellë të pH-së dhe 2,3-DPG. Shikoni tekstin! Me vijën e këputur është shënuar $P_{50}O_2$, gjegjësisht PO_2 pranë të cilit gjysma e hemoglobinës është e ngopur me oksigjen (shih kapit. e 4-të, VI. B).*

Përveç që ndikon në lidhjen e oksigjenit për hemoglobinë duke ndryshuar pH në gjak, *dioksidi i karbonit* vepron drejtpërdrejtë - karbamino-hemoglobina ka afinitet më të vogël për oksigjenin. *Ngritja e temperaturës* e zvogëlon afinitetin e hemoglobinës për oksigjen, gjë që në ethe, sidomos në pacientët me PO_2 të zvogëluar alveolar, mund ta zvogëlojë lidhjen e oksigjenit për hemoglobinë në mushkëri. *Difosfoglicerati* (2,3-DPG) është rregullator i fortë alosterik i funksionit të hemoglobinës që zvogëlon afinitetin për oksigjen. Sinteza e 2,3-DPG rritet në hipoksemi, me çka rritet lirimi i oksigjneit në inde. Rritjen e përmbajtjes eritrocitare të 2,3-DPG (gjë që ngjanë gjatë 48 orëve) e gjejmë me rastin e qëndrimit të personave normalë në lartësi mbi 4.500 m., në pacientët me sëmundje obstruktive të mushkërive, insuficiencë kardiake, në proceset me anomali të lindur kardiake me komunikim

djathtë-majtë, anemi dhe gjendjet tjera të hipoksisë. Alkaloza e nxitë, kurse acidoza e frenon sintezën e 2,3-DPG, kështu që efektet e pH-së së zvogëluar në afinitet të hemoglobinës për oksigjen anulohen mes veti. Kjo posaçërisht manifestohet, kur acidoza përnjëherë përmirësohet me infuzione të bikarbonatit të natriumit, dhe eliminohet efekti i Bohr-it, ndërsa përqëndrimi i 2,3-DPG mbetet i ulët: kjo mund të zvogëlojë lirimin e oksigjenit në inde. Në këtë rast, sinteza e 2,3-DPG mund të nxitet me fosfate inorganike.

Në sëmundjen e sheqerit glikozilimi (shih kapit. e 5-të, I) i vargjeve β të hemoglobinës e zvogëlon lidhjen e 2,3-DPG, dhe kjo e pengon rregullimin normal të funksionit të hemoglobinës dhe i kontribuon hipoksisë indore.

C. HIPOKSITË CIRKULATORE

Hipoksitë cirkulatore përfshijnë deficitin e oksigjenit në inde, i cili ngjanë për shkak të zvogëlimit të qarkullimit të gjakut. Çrregullimi i tillë, mund të jetë i gjeneralizuar si në rastin e insuficiencës së dekompenzuar kardiake (shih kapit. e 25-të, VIII) ose shokut (shih kapit. e 6-të) apo lokal - në rastin e çrregullimeve lokale cirkulatore, siç janë ishemia apo staza venoze (shih kapi. e 26-të, IV).

Sa më gjatë që të qëndrojë gjaku në kapilarët indorë, aq më shumë oksigjen difundon në qeliza ku në mitohondrie vazhdimisht harxhohet. Për këtë shkak, PO_2 i gjakut kapilar zvogëlohet më tepër se kur qarkullimi është normal, kështu që zhvillohet hipoksia dhe hipoksemia venoze (fig. 4-9).

Meqë gjatë hipoksive cirkulatore nuk ka dëmtim parësor të funksioneve respiratore, PaO_2 është normal. Mirëpo, kur për shkak të çrregullimeve cirkulatore, në mënyrë dytësore çrregullohet edhe funksioni i mushkërive, PaO_2 mund të jetë i zvogëluar, p.sh. në edemën pulmonare të shkaktuar me insuficiencën e zemrës së majtë.

Bazuar në raportin në mes qarkullimit të gjakut dhe nevojave metabolike të indeve, dallojmë dy forma themelore të ishemisë. Në isheminë furnizuese qarkullimi i gjakut është i ndërprerë, ose është aq i vogël sa që nuk është i mjaftueshëm as për nevojat bazale të indeve, ndërsa në isheminë kërkuese është i pamjaftueshëm për nevojat e indeve në ngarkim.

Qarkullimi i pamjaftueshëm i gjakut nuk e zvogëlon vetëm furnizimin e indeve me oksigjen, por sjell më pak materie ushqyese dhe më ngadalë i eliminon produktet e metabolizmit (ishemia furnizuese). Andaj, në indin ishemik grumbullohet H^+, anionet laktate dhe fosfate, K^+, adenozina dhe produktet e zbërthimit të tij, si dhe produktet tjera të metabolizmit hipoksik. Jonet H^+ në gjakun kapilar të indit ishemik përmes efektit të Bohr-it e zhvendosin lakoren e disocimit të hemoglobinës në të djathtë. Kështu, nga gjaku lirohet më tepër oksigjen, e kjo deri diku kompenson efektin e qarkullimit të ngadalësuar. Mirëpo, rritja e përqëndrimit të produkteve metabolike të grumbulluara në qelizat ishemike e rritë osmolalitetin e lëngut brendaqelizor dhe shkakton edemën qelizore, si dhe më në fund pëlcitjen e membranës qelizore. Grumbullimi i tillë i metabolitëve në ishemi, e keqëson dëmtimin e qelizave të shkaktuar me hipoksi.

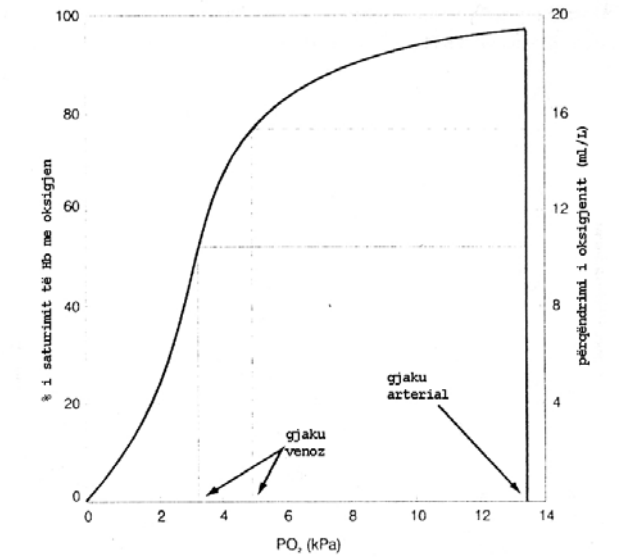


Figura 4-9. *Bartja e oksigjenit në hipoksinë cirkulatore (vija e plotë). Oksigjenimi i gjakut në mushkëri është normal, kështu që pranë përqëndrimit normal të hemoglobinës PaO_2 dhe përqëndrimi i O_2 në gjakun arterial janë normalë. Për shkak të qarkullimit të ngadalësuar të gjakut, ai më gjatë qëndron në kapilare dhe për këtë lirohet më shumë oksigjen (në figurë dyfish më shumë se normalisht), kështu që përqëndrimi i oksigjenit dhe PO_2 të gjakut venoz, zvogëlohen në vlerat më të vogla sesa ato normale (ndryshimet normale janë prezentuar me vija të këputura).*

Nëse në regjionin ishemik rivendoset qarkullimi dhe furnizimi me oksigjen, ardhja e oksigjenit mund t`i dëmtojë në mënyrë ireverzibile qelizat, të cilat kanë qenë të dëmtuara vetëm në mënyrë reverzibile. Oksigjeni në qelizat hipoksike kalon në radikale të lira, të cilat mund t`i dëmtojnë të gjitha makromolekulat dhe organelat, kështu që shkaktojnë dëmtime postishemike ose reperkusive të qelizave (shih kapit. e 3-të, V. A4)

Në rastin e ngushtimit të pjesërishëm të enës së gjakut, qarkullimi i gjakut mund të jetë i mjaftueshëm për furnizimin e indeve me oksigjen në gjendje qetësie, por bëhet i pamjaftueshëm për nevojat e rritura metabolike gjatë ngarkimit, andaj me këtë rast zhvillohet hipoksia (ishemia kërkuese). Shembuj tipik janë sindromi i të çaluarit të herëpashershëm (claudicatio intermitens) dhe angina pectoris (shih kapit. e 25-të, V). Sindromi *claudicatio intermitens,* lajmërohet gjatë aterosklerozës së ekstremiteteve të poshtme. Pacienti pas kalimit të caktuar të rrugës, ndien dhembje në muskujt e këmbës dhe fillon të çalojë, andaj detyrohet që të ndalet.

Qarkullimi i zvogëluar i gjakut nëpër ngushticën aterosklerotike të arteries, nuk mund t`i plotësojë nevojat e muskujve në aktivitet, andaj zhvillohet hipoksia me grumbullimin e acidit laktik në muskuj dhe këtë i sëmuri e ndien si dhëmbje.

Ç. HIPOKSITË PËR SHKAK TË ÇRREGULLIMIT TË DIFUZIONIT TË OKSIGJENIT NË INDE

Difuzioni i oksigjenit nga gjaku kapilar deri te mitohondriet, është i përcaktuar me gradientin e PO_2, sipërfaqen difuzive, gjatësinë dhe kualitetin e rrugës difuzive, si dhe me kohën në të cilën vijon difuzioni.

Gradienti i PO_2 është ndryshimi në mes PO_2 të gjakut kapilar dhe mitohondrieve. PO_2 në pjesën arteriale të kapilareve është rreth 12,7 kPa e në atë venoze rreth 5,3 kPa. Në mitohondrie PO_2 është më i vogël se 0,1 kPa, kështu që gradienti i oksigjenit është 12,7 kPa në pjesën arteriale dhe 5,2 kPa në ate venoze. Gradienti i oksigjenit është më i vogël, kur PaO_2 është më i ulët (hipoksitë hipoksemike), ose kur PO_2 i gjakut kapilar zbret për shak të zvogëlimit të përmbajtjes së oksigjenit në gjak (anemia) ose edhe për shkak të qëndrimit më të gjatë të gjakut në kapilarë (hipoksitë cirkulatore) (fig. 4-10). Pranë gradientit normal të oksigjenit, kapilarët furnizojnë një pjesë të indit në formë të cilindrit me rreze mesatare prej rreth 30 μm (fig. 4-11,a). Ajo është diç më e madhe në pjesën arteriale e diç më e vogël në pjesën venoze të kapilarit, andaj kemi të bëjmë me konin e gjymtë të indit. Qelizat në periferi marrin prej kapilarit qendror diç më pak oksigjen, se sa qelizat e vendosura në qendër, por ky deficit kompensohet nga kapilarët fqinjë, sepse cilindrat mbulohen me rrezet e tyre. Në rastin e zbritjes së PO_2 të gjakut kapilar, zvogëlohet rrezja e cilindrit deri ku oksigjeni mund të difundojë dhe të lajmërohet hipoksia. Së pari shkatërrohen qelizat në periferi përgjatë pjesës venoze të kapilarit, ku lajmërohen *këndet letale* si gjurmë e parë e dëmtimit hipoksik të indeve (fig. 4-11,b).

Sipërfaqja difuzive varet nga numri i kapilarëve për njësi të masës indore. Ky numër është më i madh sesa kërkojnë nevojat bazale metabolike, kështu që në aktivitet, qarkullimi i gjakut mund të rritet dhe me hapjen e kapilarëve, që në gjendjen e qetësisë janë të mbyllur.

Gjatë hipoksisë kronike, numri i kapilarëve në inde rritet, çka psh. ngjanë me rastin e adaptimit gjatë qëndrimit në lartësi. Numri i kapilarëve rritet edhe në rastin e hipertrofisë së organeve. Nëse ky numër ngecë me rritjen e masës së organit, siç ndodhë në hipertrofinë e zemrës patologjikisht të ngarkuar, atëherë zhvillohet ishemia relative (shih kapit. e 25-të, VII). Rruga difuzive në mes kapilarëve dhe mitohondrieve, mund të zgjatet në rastin e lajmërimit të edemës mesqelizore, apo brendaqelizore. Kualiteti i rrugës ndryshohet gjatë deponimit të produkteve të procesit patologjik në inde, si për shembull në fibrozën intersticiale dhe në amiloidozë. Është e mundshme që ndryshimet në membrana (membranën bazale të kapilarëve, membranën qelizore, membranat plazmatike, membranat mitohondriale), mund të ndikojnë në difuzionin e oksigjenit, por tash për tash këto ndryshime janë vetëm supozim.

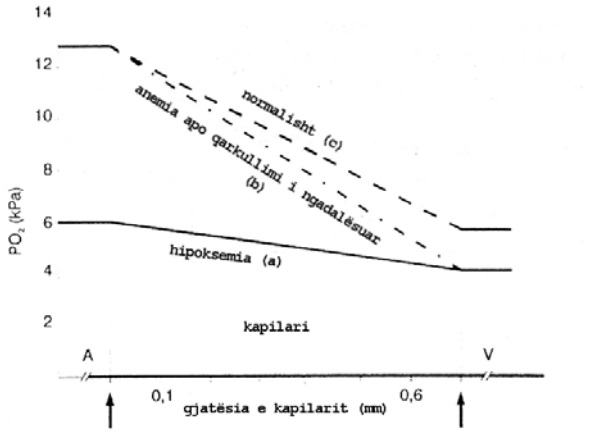


Figura 4-10. *Ndryshimet e PO_2 përgjatë kapilareve (a) në rastin e hipoksemisë, (b) në rastin e anemisë apo të qarkullimit të ngadalësuar, (c) normalisht, A- arteriet, V- venat.*

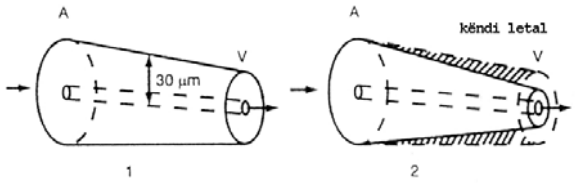


Figura 4-11. *Koni i gjymtë i indit, të cilin kapilari e furnizon me oksigjen. (1) normal, (2) në rastin e hipoksemisë kapilare kur shkurtohet rruga (rrezja) difuzive e oksigjenit dhe paraqiten këndet letalë hipoksikë. A- pjesa arteriale, V- pjesa venoze e kapilarit.*

Koha që është në dispozicion, për difuzion është e caktuar me shpejtësinë e kalimit të gjakut nëpër kapilarë. Kur ajo është më e gjatë, si në rastin e hipoksive cirkulatore, PO_2 e gjakut kapilar zbret dhe zvogëlon difuzionin e oksigjenit.

D. HIPOKSITË PËR SHKAK TË AKTIVITETIT TË TEPËRT TË INDEVE

Në rastin e aktivitetit të tepërt të indeve, nevoja për oksigjen mund t`i tejkalojë mundësitë e furnizimit, kështu që zhvillohet hipoksia. Tipi i tillë i hipoksisë zë fill në rastin e aktivitetit intensiv fizik, në gjendjet

febrile, hipertireozë dhe gjatë shtangimeve muskulare, për shkak të ngacmimeve patologjike (tetanusi, tetania, shtangimet me origjinë qendrore). Për shkak të furnizimit të zvogëluar me oksigjen, pjesa kryesore e energjisë prodhohet me metabolizmin anaerob. Në muskuj kjo shkakton lodhjen, gjegjësisht insuficiencën e njërit, apo të më shumë proceseve në njësi motorike, me çka edhe ngarkesa maksimale e muskujve është e kufizuar. Lodhja mund të zë fill për shkak të grumbullimit të acidit laktik në muskuj dhe zbritjes së pH-së. Për shembull, më rastin e vrapimit në 100 m, pH intramuskular zbret prej 7,0 në 6,4 deri 5,5, kurse në gjak në 6,8 deri 6,9. Grumbullimi i protoneve në qelizat muskulare e rritë lidhjen e Ca^{++} për rrjetën sarkoplazmatike dhe kështu e zvogëlon aktivimin e sistemit kontraktues dhe kundëraktivitetin. Përveç kësaj, pH e ulët pengon aktivitetin e 6-fosfofruktokinazës e me këtë edhe glikolizën e mëtejme. Niveli i tolerimit të ngarkimit fizik është i kufizuar nga aftësia e zemrës që të rrisë vëllimin minutor dhe kështu në muskuj të sjellë sasi më të madhe të oksigjenit. Kur zvogëlohet kjo aftësi e zemrës, atëherë zvogëlohet edhe toleranca ndaj ngarkimit fizik. Me ushtrime trupore, ajo mund të rritet, sepse rritet aftësia e muskujve që prej gjakut të marrin oksigjenin dhe të prodhojnë më me efikasitet ATP. Kjo është pasojë e rritjes së numrit dhe madhësisë së mitohondrieve dhe e rritjes së aktivitetit të enzimeve të prodhimit energjetik në muskuj. Me këto ndryshime, në muskuj për të njëjtin efekt, arrihet ngarkimi më i vogël i sistemit kardio-vaskular dhe kështu rritet toleranca e ngarkimit fizik.

E. PASOJAT BIOKIMIKE TË HIPOKSISË

Mungesa e oksigjenit në qeliza shkakton mungesën e komponenteve të pasura me energji dhe rritjen e sasisë së formave të redukuara të sistemeve redoks. Kjo çon në zvogëlimin e raportit në mes ATP-së dhe ADP-së në rritjen e raportit në mes NADH dhe NAD-it. Me mekanizma të ndryshëm rregullatorë metabolizmi anaerob kalon në ate aerob. Mekanizmat dhe pasojat e këtij kalimi, hollësisht janë përshkruar në kapitullin mbi reakcionin integral të qelizës në dëmtime (3. V).

Glukoliza anaerobe është burimi i vetëm i energjisë gjatë mungesës së oksigjenit. Ky prodhim energjetik, është shpëtimtar në kushtet e mungesës relative ose absolute të oksigjenit, sepse mundëson krijimin e energjisë, derisa oksigjeni nuk arrinë në mitohondrie. Mirëpo, prodhimi i energjisë me glukolizën anaerobe është i kufizuar jo vetëm me kapacitetin e tij të vogël (më pak se 10% në krahasim me metabolizmin energjetik aerob), por edhe me grumbullimin e metaboliteve të cilët frenojnë glukolizën e mëtejme anaerobe (fig. 4-12). Deficiti i prodhimit energjetik dhe ndryshimet metabolike që lidhen me këtë definitivisht çojnë kah dëmtimi i qelizës, siç edhe është përshkruar më parë (shih kapit. e 3-të, V).

Acidi laktik, i cili del nga indet në të cilat zhvillohet glukoliza anaerobe, me qarkullimin e gjakut vie në mëlçi, ku me glukoneogjenezë kalon në glukozo-6-fosfat ose glikogjen, që pastaj mund të shndërrohet në glukozë, e cila shkon në gjak (cikli i Corit (fig. 4-13,a). Glukoneogjeneza nuk mund të vijon në kushte anaerobe.

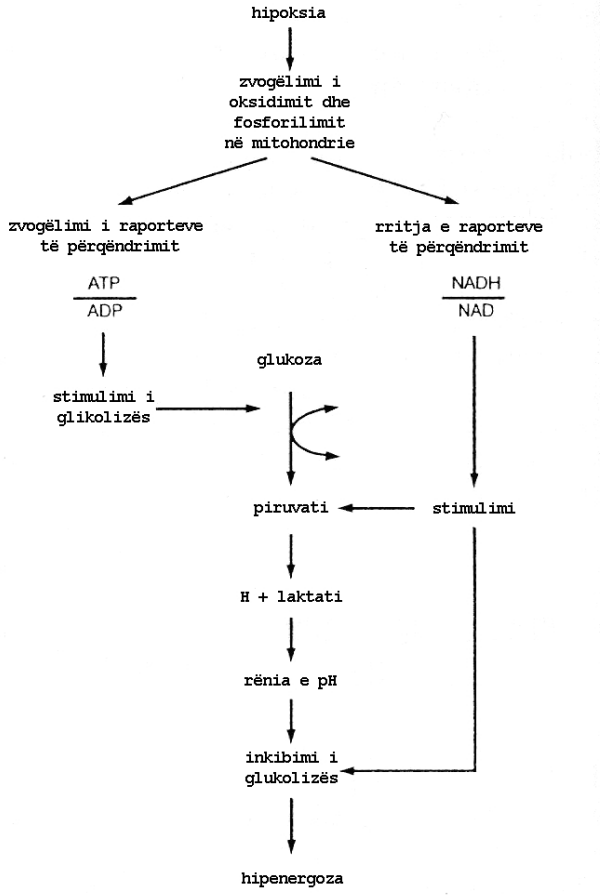


Figura 4-12. *Pasojat biokimike të hipoksisë. Zvogëlimi i raportit në mes përqëndrimit të ATP-së dhe ADP-së stimulon glukolizën, kurse rritja e raportit midis NADH dhe NAD-it, intensifikon kalimin e piruvatit në laktat. Zvogëlimi i pH-së dhe grumbullimi i NADH frenojnë enzimet glukolitike.*

Kur prodhimi i acidit laktik tejkalon aftësinë e mëlçisë për ta shfrytëzuar atë për glukoneogjenezë, përqëndrimi i tij në gjak ngritet dhe zhvillohet acidoza laktike. Zhvillimit të acidozës laktike i kontribon hipoksia dhe dëmtimi i funksioneve të mëlçisë, psh. ciroza.

Në hipoksinë e gjeneralizuar, çfarë ndodh në shok, në infarktin e rëndë të miokardit dhe në insuficiencën e rëndë të zemrës, qarkullimi i gjakut nëpër mëlçi është i zvogëluar. Tash, për shkak të hipoksisë në mëlçi ndërpritet glukoneogjeneza dhe përveq kësaj, mëlçia bëhet prodhues i acidit laktik, kështu që në gjendjet e tilla zhvillohet acidoza e rëndë laktike (fig. 13,b).

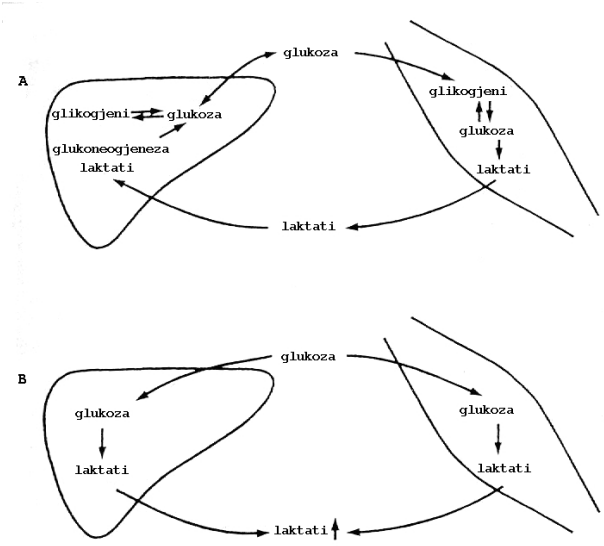


Figura 4-13. *(A) Cikli i Corit. Glukoza hynë në muskul dhe shndërrohet në glikogjen të muskulit, apo me glukolizën anaerobe në acidin laktik. Acidi laktik kalon në gjak dhe në mëlçi me glukoneogjenezën shndërrohet në glukozë dhe glikogjen. Sipas nevojës, glukoza prej mëlçisë lirohet në gjak. (B) Në hipoksinë e rëndë, glukoneogjeneza në mëlçi ndërpritet, kurse krahas muskujve, edhe mëlçia prodhon acidin laktik, kështu që zhvillohet acidoza laktike.*

F. MEKANIZMAT KOMPENZATORË NË HIPOKSI

Hipoksia në organizëm nxitë një varg mekanizmash kompenzatorë. Këta shprehen plotësisht kur hipoksia e organizmit përndryshe të shëndoshë është pasojë e deficitit të oksigjenit në ajrin atmosferik. Në hipoksitë që janë pasojë e çrregullimeve në organizëm, mekanizmat kompenzatorë janë të kufizuar me çrregullimin themelor që e ka shkaktuar hipoksinë (tab. 4-4). Mekanizmat kompenzatorë që aktivizohen gjatë hipoksisë janë hiperventilimi, sinteza e 2,3-DPG në eritrocite, tajimi i eritropoetinës, rritja e vëllimit minutor të zemrës dhe drejtimi i gjakut kah organet me rëndësi vitale (zemra dhe truri) (fig. 4-14).

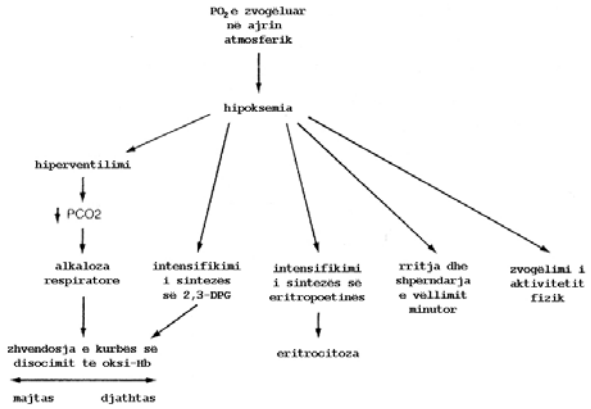


Figura 4-14. *Mekanizmat kompenzatorë të filluar në rastin e zvogëlimit të PO_2 në ajrin atmosferik.*

1. Mekanizmat e padëmtuar kompenzatorë

Hiperventilimi zë fill me ngacmimin e kemoreceptorëve periferik (karotid) me hipoksemi. Për shkak të hipoksemisë, rritet eliminimi i CO_2 përmes mushkërive, që shkakton alkalozën respiratore. Ndryshimin e pH-së deri diku e zvogëlon rritja e përqëndrimit të acidit laktik, që do të shkaktonte acidozën metabolike. Sidoqoftë, pasojë përfundimtare është ulja e PCO_2 dhe e përqëndrimit të bikarbonateve në gjak. Alkaloza e rritë afinitetin e hemoglobinës për

Tabela 4-4. Mekanizmat kompenzatorë në rastin e hipoksisë

MEKANIZMAT KOMPENZATORË	TË PADËMTUAR	TË DËMTUAR		
	PO_2 i zvogëluar në ajrin atmosferik	Çrregullimet e funksionit të mushkërive	Anemia	Hipoksia cirkulatore
hiperventilimi	+	vetëm në pjesët e shëndosha	+ (dispnea)	+ (dispnea)
sinteza e 2,3-DPG	+	+	+	+
tajimi i eritropoetinës	+	+	efikase nëse nuk është frenuar eritropoeza	në format më të rënda
rritja e vëllimit minutor të zemrës	+	+	+	joefikase për shkak të procesit themelor
kthimi i gjakut kah organet me rëndësi vitale	+	+	+	+

oksigjen (zhvendosja e lakores së disociacionit të oksihemoglobinës në të majtë). Ky ndikim i alkalozës është i evituar me sintezën e 2,3-DPG, e nxituar me hipoksi dhe pos kësaj me alkalozë. Ndikimi i 2,3-DPG në funksionin e hemoglobinës dhe çrregullimet e këtij interreakcioni janë përshkruar më herët (pjesa B).

Rritja e përqëndrimit të hemoglobinës dhe e numrit të eritrociteve është pasojë e rritjes së tajimit të eritropoetinës në veshkë. Ky tajim, varet nga përqëndrimi i oksigjenit në gjakun arterial, por me gjasë edhe nga raporti i furnizimit të veshkës me oksigjen dhe harxhimit të oksigjenit në të. Andaj, tajimi i eritropoetinës është posaçërisht i rritur gjatë hipoksisë hipoksemike dhe anemike, kur përqëndrimi i oksigjenit në gjakun arterial është i ulët. Duke stimuluar prodhimin e eritrociteve, eritropoetina mund të shkaktojë eritrocitozën. Kështu, rritet viskoziteti i gjakut dhe rezistenca periferike. Kjo e ngadalëson qarkullimin e gjakut dhe e zvogëlon sjelljen e oksigjenit në inde. Mirëpo, krahas rritjes së numrit të eritrociteve rritet edhe vëllimi i plazmës duke e zvogëluar viskozitetin. Vazodilatimi në indet hipoksike (i cili gjithashtu vepron si mekanizëm kompenzator) e zvogëlon rezistencën periferike, çka krahas rritjes së vëllimit minutor të zemrës, e rritë furnizimin e indeve me oksigjen. Kur eritrocitoza është e lartë (në rastin e hipoksemive të rënda), rritja e viskozitetit të gjakut do ta zvogëlojë vëllimin dhe do ta keqësojë hipoksinë. Kjo ndodhë në sëmundjen kronike të lartësisë dhe sëmundjet mushkërore, ku eritrocitoza kontribuon në zhvillimin e hipertensionit pulmonal dhe të zemrës pulmonare (shih kapit. e 27-të, VII).

Adaptimi i sistemit kardiovaskular hipoksisë është shumë i ndërlikuar dhe varet nga funksioni i zemrës dhe i enëve periferike të gjakut. Hipoksia shkakton vazodilatimin në inde përveç në mushkëri, ku shkakton vazokonstrikcion. Me vazodilatim, zvogëlohet rezistenca periferike dhe me këtë rritet ardhja venoze dhe vëllimi minutor. Për shkak të uljes së shtypjes, njëkohësisht përmes baroreceptorëve rritet aktiviteti simpatik. Rritja e aktivitetit simpatik, shkakton vazokonstrikcion në inde siç është lëkura, veshka dhe zorrët; këtu arteriolet janë me inervim të pasur, kështu që produktet lokale të hipoksisë, nuk mund ta mbizotërojnë ndikimin e stimulimit simpatik. Efekti i fundit është kthimi i gjakut kah organet me rëndësi vitale, si truri dhe zemra.

Hipoksitë janë të përcjella me ndiesinë e lodhjes dhe me dobësimin muskular, çka e kufizon ngarkimin fizik dhe me këtë edhe hargjimin e oksigjenit.

2. Mekanizmat e dëmtuar kompenzatorë

Në hyrje kemi theksuar se çrregullimet që kanë shkaktuar hipoksinë mund të pengojnë gjithashtu funksionimin e mekanizmave kompenzatorë. Në hipoksitë që janë pasojë e *çrregullimit të funksionit të mushkërive*, prej mekanizmave kompenzatorë është i theksuar hiperventilimi i pjesës së mushkërive, i cili nuk është përfshirë me procesin patologjik, sinteza e 2,3-DPG, tajimi i eritropoetinës me eritrocitozë, si dhe rritja e vëllimit minutor të zemrës. Nëse zhvillohet acidoza respiratore, sinteza e 2,3-DPG mund të jetë e frenuar. Mekanizmat kompenzatorë në rastin e *anemive*, janë rritja e vëllimit minutor të zemrës me kthimin e gjakut kah qendrat vitale, sinteza e 2,3-DPG dhe tajimi i eritropoetinës. Përkundër vazokonstrikcionit në lëkurë dhe veshkë, rezistenca periferike është e ulur për shkak të zvogëlimit të numrit të eritrociteve dhe viskozitetit të gjakut. Rritja e tajimit të eritropoetinës e nxitë eritropoezën, gjë që shkakton retikolucitozën, me kusht që me çrregullimet bazë nuk është frenuar shumëzimi ose pjekja e eritrociteve.

Në *hipoksitë cirkulatore*, mekanizmat kryesorë kompenzatorë janë ngritja e përqëndrimit të 2,3DPG dhe orientimi i gjakut kah organet me rëndësi vitale. Në rastin e insuficiencës së përparuar kardiake, rritet edhe tajimi i eritropoetinës me rritje mesatare të numrit të eritrociteve. Andaj, edhe përkundër rritjes së vëllimit të plazmës, nuk zhvillohet anemia relative.

Zvogëlimi i aftësisë së ngarkimit fizik në dekompenzimin e zemrës, dukshëm e zvogëlon harxhimin e gjithmbarshëm të oksigjenit. Përmes mekanizmit kompenzator hipoksia njëherësh ngarkon shumë sisteme funksionale dhe mund të shkaktojë lëkundje dytësore patologjike, siç janë zhvillimi i zemrës mushkërore ose i insuficiencës kardiake në rastin e anemisë. Tipet e veçanta të hipoksisë keqësohen me mesveprim. P.sh. zhvillimi i anemisë te personat me arterie të ngushtuar koronare, mund ta keqësojë hipoksinë e miokardit dhe shkakton theksimin e angina pektoris.

G. TIPET PATOGJENIKE TË CIANOZËS

Cianozën e shënon ngjyra kaltroshe e lëkurës dhe mukozave, për shkak të rritjes së përqëndrimit të hemoglobinës së dezoksigjenuar në enët e vogëla të gjakut. Rëndom paraqiten atëherë kur përqëndrimi i dezoksihemoglobinës kalon 50 g/L gjak, pa marrë parasysh se sa përqind e hemoglobinës është redukuar. Kjo përqindje në anemi mund të jetë e madhe, por për shkak të përqëndrimit të gjithëmbarshëm të ulët të hemoglobinës, përqëndrimi i dezoksihemoglobinës nuk arrinë 50 g/L, andaj nuk lajmërohet cianoza.

Ngritja e përqëndrimit të hemoglobinës së dezoksigjenuar, mund të jetë pasojë e oksigjenimit të zvogëluar në mushkëri ose e rritjes së lirimit të oksigjenit prej gjakut në inde, kështu që dallojmë cianozën centrale dhe periferike (tab. 4-5).

Cianoza qendrore, paraqitet në të gjitha gjendjet që shkaktojnë hipokseminën hipoksemike, kur përqëndrimi i hemoglobinës së dezoksigjenuar rritet mjaftueshëm. Cianoza qendrore gjithashtu përcjellë hemoglobinopatitë që pengojnë lidhjen e oksigjenit për hemoglobinë.

Tabela 4-5. Cianozat

1. CIANOZA QENDRORE
(oksigjenimi i zvogëluar i gjakut)
përqëndrimi i zvogëluar i PO_2 në ajrin atmosferik
çrregullimet e funksionit të mushkërive
shantet anatomike me përzierjen e gjakut venoz me atë arterial
hemoglobinopatitë (hemoglobina me afinitet të vogël për oksigjen, methemoglobina)
2. CIANOZA PERIFERIKE
(lirimi i shtuar i oksigjenit)
i zvogëluar vëllimi minutor i zemrës
ekspozimi të ftohtit
obstrukcioni venoz
obstrukcioni arterial

Cianoza periferike, zë fill për shkak të qarkullimit të ngadalësuar të gjakut nëpër lëkurë dhe mukoza. Gjaku më gjatë qëndron në inde, dhe liron më shumë oksigjen. Cianozën periferike e shkakton vëllimi i zvogëluar minutor i zemrës në dekompenzimin kardiak dhe shoku për shkak të vazokonstrikcionit në lëkurë dhe vazokonstrikcioni në rastin e ekspozimit të të ftohtit. Në rastin e obstrukcionit arterial për shkak të zvogëlimit të ardhjes së gjakut, lëkura është e zbehtë dhe lehtë cianotike. Në rastin e obstrukcionit venoz lëkura është cianotike, sepse gjaku grumbullohet edhe në venula.

III. Hipenergozat disenzimatike

Hipenergozat disenzimatike, janë gjendje e prodhimit të zvogëluar energjetik për shkak të aktivitetit të zvogëluar të enzimeve që marrin pjesë në metabolizmin energjetik. Këto janë enzimet e glikolizës dhe enzimet mitohondriale të dekarboksilimit oksidativ, ciklit të acideve trikarboksile dhe fosforilimit oksidativ. Çrregullimet e këtyre enzimeve mund të janë të trashëguara ose të fituara.

A. HIPENERGOZAT PËR SHKAK TË ULJES SË AKTIVITETIT TË ENZIMEVE TË GLIKOLIZËS

Këtu bëjnë pjesë enzimopatitë e trashëguara të glikolizës në muskuj dhe në eritrocite. Në mesin e enzimopative të muskujve të këtij grupi, po theksojmë deficitin e fosforilazës muskulare (sindromi i Mac Ardlit) dhe 6-fosfofruktokinazës muskulare. Për shkak të glikogjenolizës, gjegjësisht glikolizës së ngadalësuar, në muskuj grumbullohet glikogjeni, pastaj enzimopatitë e cekura shkaktojnë glikogjenozat (tipi V, gjegjësisht VII) (shih kapit. i 5-të, I). Që të dy çrregullimet e përmendura janë të karakterizuara me dhëmbje dhe shtangime që lajmërohen gjatë ngarkimit fizik, ngjashëm sikur në rastin e ishemisë së muskujve (claudicatio intermitens). Shtangimi zë fill për shkak të deficitit të ATP-së, i cili është më se i nevojshëm për kthimin e Ca^{++} prej sarkoplazmës në rrjetën sarkoplazmatike për t`u relaksuar muskuli. Eritrocitet nuk kanë mitohondrie, andaj në to glukoliza anaerobe është burimi i vetëm energjetik për funksionimin e pompave membranore. Gjatë zvogëlimit të aktivitetit të enzimeve të glikolizës (p.sh. piruvat kinaza), çrregullohet puna e pompës Na-K dhe ekuilibri elektrolitik në eritrocite, gjë që shkakton hemolizën (shih kapit. e 24-të, I).

B. HIPENERGOZAT PËR SHKAK TË ENZIMOPATIVE MITOHONDRIALE

Çrregullimet mitohondriale i kemi përmendur duke përshkruar çrregullimet e mitohondrieve (shih kapit. e 3-të, II). Në këtë grup, është posaçërisht interesant dëmtimi i trashëguar i fosforilimit oksidativ (sindromi i Luft-it), të cilin do ta përshkruajmë pasi që të paraqesim veprimin e helmeve shthurëse.

Çrregullimet e fituara të enzimeve mitohondriale janë të shumëta dhe zënë fill si pasojë e dëmtimeve të fituara të ADN mitohondrial (mtADN) me veprimin e inkibitorëve të enzimeve të ndryshme, ose me mungesën e kofaktorëve (fig. 4-15).

Dëmtimet e trashëguara dhe të fituara të mtADN me çrregullimet e enzimeve të fosforilimit oksidativ, hollësisht janë përshkruar në kapit. e 3-të, A.

Janë të njohur shumë inkibitorë të enzimeve mitohondriale. Me ndryshimin e tyre është e mundshme në mënyrë pak a shumë specifike të inkibohen enzimet e ciklit të acideve trikarboksike, të ndërpritet bartja e elektroneve në vende të ndryshme të rrugës respiratore, të inkibohet fosforilimi, të ndahet oksidimi nga fosforilimi dhe të ndërpritet bartja e ATP-së dhe ADP-së midis mitohondrieve dhe citiplazmës. Këta inkibitorë janë të rëndësishëm për studimin e funksionit të mitohondrieve. Në këtë vend, do t`i theksojmë vetëm ata që janë të rëndësishëm për kuptimin e mekanizmit të çrregullimit të ndonjë funksioni të mitohondrieve.

1. Inkibimi i citokrom-c-oksidazës

Joni cianid krijon kompleks me citokrom-c-oksidazën dhe kështu pengon bartjen e elektroneve në oksigjen dhe oksidimin në mitohondrie. Meqë nuk është i mundur shfrytëzimi i oksigjenit në mitohondrie, gjatë helmimit me cianide zvogëlohet ndryshimi arterio-venoz në përqëndrimin e oksigjenit. Për shkak të veprimit të tillë, si dhe absorbimit të lartë, cianidet janë shumë toksik, psh. doza letale e acidit cianhidrik për njeriun e rritur është 50 mg. Vdekja pason shpejt pas marrjes së cianidit, pas disa inspirimeve shtanguese.

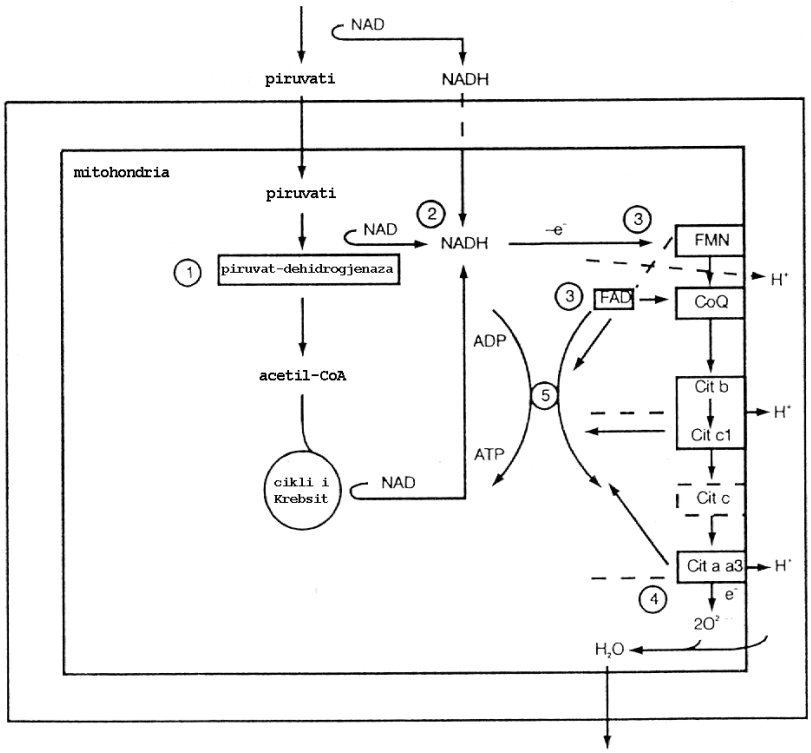


Figura 4-15. *Vendet në të cilat zënë fill çrregullimet e sistemeve enzimatike mitohondriale të cilat përmenden në tekst. 1) mungesa e tiaminës. 2) mungesa e niacinës, 3) mungesa e riboflavinës, 4) cianidet, 5) helmet shthurëse.*

Monoksidi i karbonit gjithashtu bllokon citokrom-c-oksidazën, por për këtë veprim është i nevojshëm përqëndrimi i tij shumë më i lartë se sa për krijimin e karboksi-hemoglobinës. Andaj pacienti më parë vdes për shkak të krijimit të karboksi-hemoglobinës, sesa që bllokohet citokrom-c-oksidaza.

2. Helmet shthurëse

Këto janë materie të cilat në fosforilimin oksidativ shthurin (shkyqin, angl. uncoupling), lidhjen midis oksidimit dhe fosforilimit. Më e njohura është toksina shthurëse *2,3-dinitrofenoli* (2,3-DNP). Derisa nuk ka qenë i njohur mekanizmi i veprimit të tij, është aplikuar si mjet për dobësim, sepse e rritë metabolizmin bazal, prodhimin e nxehtësisë dhe harxhimin e energjisë së deponuar (yndyrnat). 2,3-DNP e rritë përshkueshmërinë e membranës së brendshme të mitohondrieve, kështu që humbet gradienti i protonit që krijohet me oksidim dhe i cili është nisës i fosforilimit.. Me këtë, procesi i oksidimit ndahet nga fosforilimi, Meqë ATP nuk krijohet, sasia e tij zvogëlohet, kurse rritet sasia e ADP. Me mekanizmin e kontrollit akceptor, sasia e rritur e ADP e nxitë oksidimin. Efekti përfundimtar është oksidimi joefikas me rritjen e harxhimit të oksigjenit dhe zbërthimi i energjisë në formë të nxehtësisë (fig. 4-16).

Sindromi i Luftit, të cilin më parë e kemi përmendur si shembull i enzimopative hereditare mitohondriale, është pasojë e shthurjes së trashëguar joadekuate të fosforilimit oksidativ. Për këtë arsye, pacientët krahas funksionit normal të gjëndrës tireoide, kanë të ngritur metabolizmin bazal dhe prodhimin e nxehtësisë.

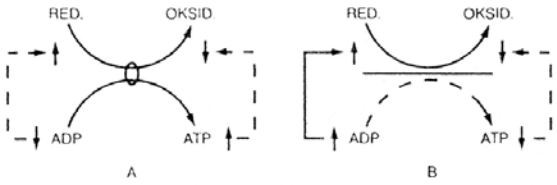


Figura 4-16. *Veprimi i helmeve shthurëse. Në situatat normale (A) në mitohondrie janë të lidhur oksidimi dhe fosforilimi. Përmes kontrollit akceptor, ngritja e përqëndrimit të ATP-së frenon oksidimin, kurse ngritja e përqëndrimit të ADP-së e stimulon. Helmet shthurëse (B) shkëpusin lidhjen e oksidimit dhe fosforilimit, kështu që ADP nuk kalon në ATP. Përqëndrimi i madh i ADP-së e stimulon oksidimin, kurse energjia lirohet si nxehtësi.*

3. Mungesa e kofaktorëve

Vitaminat e grupit B janë kofaktorë të disa enzimeve mitohondriale, andaj në rastin e këtyre hipovitaminozave, zhvillohet hipenergoza. Tiamina (vitamina B_1) si tiaminë difosfat është kofaktor i enzimeve të dekarboksilimit oksidativ, p.sh. piruvat-dehidrogjenazës.

Riboflavina (vitamina B_2) hyn në strukturën FMN dhe FAD, kurse niacina si nikotinamid në strukturën NAD dhe NADP. Hipenergoza është veçanërisht e shprehur klinikisht në hipovitaminozën B_1 (beri-beri), kurse manifestohet me dëmtimet e indeve me shpenzim të madh të energjisë (nervat, zemra dhe muskujt, shih kapit. e 6-të, I).

Magnezi është kofaktor i shumë enzimeve të prodhimit energjetik, kurse me ATP dhe GTP formon komplekse. Andaj, hipenergoza është çrregullim themelor në rastin e mungesës së magnezit (shih kapit. e 7-të, C1).

IV. Hipenergozat substrate

Materiet me të cilat fillon metabolizmi intermediar, në të cilin lirohet energjia janë glukoza, gliceroli, acidet yndyrore dhe aminoacidet. Aminoacidet kyçen në prodhimin e energjisë pas dezaminimit. Ketoacidet e krijuara përdoren për glukoneogjenezë ose shfrytëzohen drejtëprdrejtë.

A. FAKTORËT QË SHKAKTOJNË HIPENERGOZAT SUBSTRATE

Nëse ekziston mungesa e njërit prej substrateve për prodhimin e energjisë, ky deficit është e mundshme që pa çrregullime të metabolizmit vetëm pjesërisht të kompenzohet prej burimeve tjera.

Pjesëmarrja e glukozës në metabolizmin energjetik është tepër e nevojshme, sepse glukoza është burimi kryesor i energjisë për indin trunor. Bile edhe gjatë urisë, kur truri adaptohet në shfrytëzimin e trupave ketonike, rreth 50% të energjisë e fiton nga metabolizmi i glukozës. Mungesa e karbohidrateve mund të kompenzohet me glikoneogjenezë prej aminoacideve, ndërsa mungesa e energjisë me shfrytëzimin e shtuar të acideve yndyrore dhe prodhimin e trupave ketonike. Përshtatja e tillë e metabolizmit mundëson prodhimin e energjisë, pa marrë parasysh ritmin e ushqyeshmërisë ose urinë akute dhe kronike. Mirëpo, ajo është njëkohësisht edhe burim i lëkundjeve patologjike siç janë humbja katabolike e proteinave dhe zhvillimi i ketoacidozës.

Andaj, bazën e hipenergozave të substratit e përbënë deficiti i glukozës për shfrytëzimin energjetik. Ky deficit, mund të zërë fill për shkak të urisë, hipoglikemisë së çfarëdo shkaku, ose me shfrytëzimin e zvogëluar të glukozës për shkak të deficitit të insulinës ose veprimit të saj (sëmundja e sheqerit).

Në hipenergozën substrate, duhet numëruar edhe prodhimin e zvogëluar energjetik në hipofosfatemi, kur për shkak të mungesës së fosfatit kufizohet prodhimi i ATP-së (shih kapit. e 7-të, IV, B1).

B. ADAPTIMI METABOLIK NË HIPENERGOZËN SUBSTRATE

Mekanizmat fispatologjikë të inicuar gjatë urisë, hipoglikemisë ose për shkak të mungesës së insulinës apo veprimit insulinik, hollësisht janë përshkruar në kapitujt tjerë të këti libri. Të gjitha këto gjendje i lidhë zvogëlimi i glukozës që është në dispozicion për prodhimin energjetik, gjë që inicon mekanizmat adaptues metabolik dhe këto janë glikoneogjeneza, shfrytëzimi i acideve yndyrore dhe ketogjeneza. Varësisht nga faktori etiologjik që ka shkaktuar deficitin ose shfrytëzimin e zvogëluar të glukozës, këto mekanizma shprehen në mënyra të ndryshme, por edhe pengohen nga procesi themelor patologjik.

Kalim midis proceseve fiziologjike dhe fispatologjike është uria.

1. Uria

Uria është deficit i energjisë dhe deficit i faktorëve specifikë ushqyes (proteinat, vitaminet). Gjatë urisë, organizmi adaptohet në mënyrë që për nevojat energjetike përdor proteinat dhe yndyrnat e indeve të veta (fig. 4-17). Organet kryesore të adaptimit janë mëlçia në të cilën vijon glukoneogjeneza dhe oksidimi i acideve yndyrore, si dhe prodhimi i glukozës dhe trupave ketonike, e pastaj indi dhjamor në të cilin me lipolizë lirohen acidet yndyrore. Acidet yndyrore dhe trupat ketonike bëhen burimi kryesor i energjisë në muskuj. Trupat ketonikë mund të shfrytëzohen shumë shpejt në miokard dhe në muskujt skeletorë. Andaj ato janë metabolitë shumë të rëndësishëm dhe vetëm atëherë kur përqëndrimi i tyre e kalon kufirin toksik, bëhen të dëmshme. Në vijimin e urisë më të gjatë, edhe truri adaptohet, kështu që përveç glukozës, shfrytëzon edhe trupat ketonike. Sistemi rregullues, i cili mundëson adaptimin e përshkruar përbëhet prej disa hormoneve, para së gjithash insulinës dhe glukagonit, posaçërisht në episodat hipoglikemike dhe kateholamineve, pranë rolit permisiv të kortizolit dhe hormonit të rritjes.

Në rastin e urisë më të gjatë, zvogëlohet tajimi i insulinës, kurse ngritet përqëndrimi i glukagonit. Këto ndryshime në raportet hormonale dhe në përqëndrimin intracelular të metaboliteve të ndryshme veprojnë në enzimet kyçe të metabolizmit energjetik, gjë që shprehet me adaptimin e përshkruar metabolik. Deficiti i insulinës e zvogëlon hyrjen e glukozës në qelizë. Tajimi i shtuar i glukagonit në mëlçi e inkibon glukolizën dhe e rritë glukoneogjenezën dhe glikogjenolizën. Me këtë shtohet furnizimi i trurit me glikozë (i cili e shfrytëzon atë edhe pa ndërmjetësimin e insulinës).

Në indin dhjamor, deficiti i insulinës dhe teprica e glukagonit e stimulojnë aktivitetin e lipazës hormon-të varshme. Me lipolizën e shpejtësuar pasuese, rritet sasia e acideve yndyrore që janë në dispozicion për oksidim në

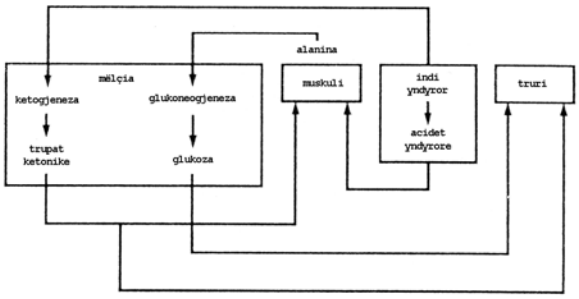


Figura 4-17. *Adaptimi metabolik në uri. Prej indit dhjamor lirohen acidet yndyrore, të cilat në muskuj drejtpërdrejtë energjetikisht shfrytëzohen apo prej tyre në mëlçi krijohen trupat ketonik, të cilët pastaj shfrytëzohen në muskuj dhe në tru. Prej aminoacideve, të cilat lirohen nga muskujt me katabolizmin e proteinave, në mëlçi me glukoneogjenezë, zënë fill glukoza më se e nevojshme për metabolizmin energjetik të trurit.*

muskuj dhe miokard dhe për prodhimin e trupave ketonik në mëlçi (fig. 4-18). Përveç ardhjes së shtuar të acideve yndyrore, për këtë prodhim është i nevojshëm oksidimi i shpejtë i tyre. Enzimi kyç që përcakton shpejtësinë e oksidimit të acideve yndyrore është karnitin-acil-transferaza I, e cila katalizon bartjen e acetil-Co-A nëpër membranën e brendshme të mitohondrieve. Dy faktorë ndikojnë në aktivitetin e këti enzimi: përqëndrimi i karnitinës, e cila ka veprim stimulativ dhe përqëndrimi i malonil-CoA (mesprodukti i parë në sintezën e acideve yndyrore), i cili ka veprim inhibues. Nën veprimin e glukagonit, rritet përqëndrimi i karnitinës në gjendjet që janë të lidhura me krijimin e shpejtuar të trupave ketonike. Malonil-CoA krijohet në citosol prej acetil-CoA dhe CO_2 me veprimin e acetil-CoA karbiksilazës. Për zhvillimin e këti reakcioni është shumë i nevojshëm citrati, sepse acetil-CoA del prej mitohondrieve në mënyrë që kalon në citrat, i cili në citosol prapë kalon në acetil-CoA. Përveç kësaj, citrati e nxitë aktivitetin e acetil-CoA-karboksilazës. Rritja absolute, ose relative e përqëndrimit të glukagonit dhe ulja e përqëndrimit të insulinës e kufizojnë glikolizën, e me këtë edhe prodhimin e piruvatit. Pos kësaj, duke rritur glukoneogjenezën, ata e zvogëlojnë sasinë e oksalacetatit që është në dispozicion për ciklin e Krebsit. Kështu zvogëlohet sasia e citrateve, e me këtë edhe aktiviteti i acetil-CoA-karboksilazës. Po ashtu, glukagoni edhe frenon drejtpërdrejtë, kurse insulina stimulon aktivitetin e këtij enzimi. Rezultat i ndryshimeve të përshkruara në aktivitetin e enzimit është oksidimi i nxituar i acideve yndyrore, me çka krijohet sasia e madhe e acetil-CoA, më e madhe sesa që është mundësia e ciklit të Krebsit për zbërthimin e tij në CO_2 dhe H_2O. Teprica lidhet me acetoacetil-CoA, prej të cilit në mëlçi lirohet acidi

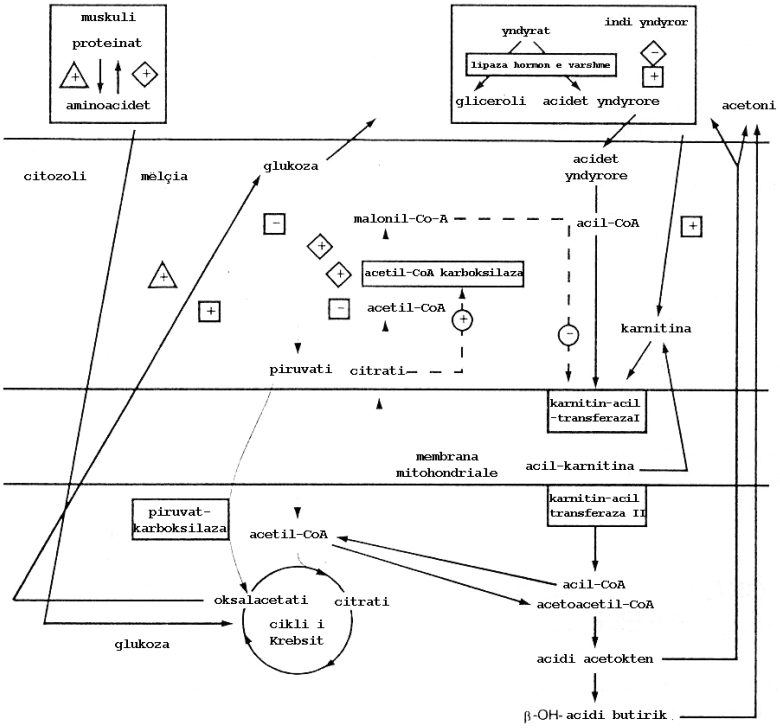


Figura 4-18. *Metabolizmi intermediar në mëlçi, në rastin e deficitit të glukozës apo në sëmundjen e sheqerit (trashur) është i kushtëzuar me tajimin e zvogëluar të insulinës, me tajimin e shtuar të glukagonit pranë rolit permisiv të kortizolit. + intensifikimi, = frenimi. Janë dhënë vetëm enzimet kyçe. Me vija të këputura është shënuar rregullimi i metabolizmit. ◊ insulina, glukagoni, Δ kortizoli.*

acetoocten. Ky pastaj kalon në acidin β-oksi-butirik dhe aceton.

Sinteza e trupave ketonike në mëlçi dhe shfrytëzimi i tyre në muskuj dhe tru, është mënyrë e rëndësishme e adaptimit në mungesën intracelulare të karbohidrateve. Mirëpo, kur krijimi i tyre është më i madh se harxhimi, rritet përqëndrimi i tyre në lëngjet e trupit andaj zë fill dekompenzimi i metabolizmit dhe zhvillohet ketoza, e cila mund të merr përmasa të rrezikshme për jetën.

Pikë e rëndësishme në këtë dekompenzim të metabolizmit intermediar të karbohidrateve dhe yndyrnave është hyrja e acetil-CoA në ciklin e Krebsit (fig. 4-19). Kjo hyrje është e përcaktuar me përqëndrimin e acidit oksal dhe me aktivitetin e citrat sintetazës. Përveç që kalon në acetil-CoA, pastaj në ciklin e Krebsit, piruvati mund të kalojë me karboksilim në oksalacetat. Këtë reakcion e katalizon piruvat-karboksilaza, enzimi alosterik, i cili stimulon acetil-CoA. Me këtë rrugë mund të zëvendësohet oksalacetati dhe të kompenzohet teprica e acetil-CoA. Ky mekanizëm është i rëndësishëm për rritjen e shfrytëzimit të trupave ketonike në ngarkimin fizik, kur mitohondriet e muskujve janë të vërshuara me acetil-CoA, i cili është krijuar gjatë glukolizës dhe me shfrytëzimin e acideve yndyrore dhe trupave ketonike. Në kushtet e glukolizës së kufizuar, ky mekanizëm kompenzator është i kufizuar. Sipas kësaj, kushtet për ketozë janë të gjitha gjendjet me glikolizë të kufizuar, për shkak të deficitit ose për shkak të shfrytëzimit të zvogëluar të karbohidrateve (uria, hipoglikemia, sëmundja e sheqerit).

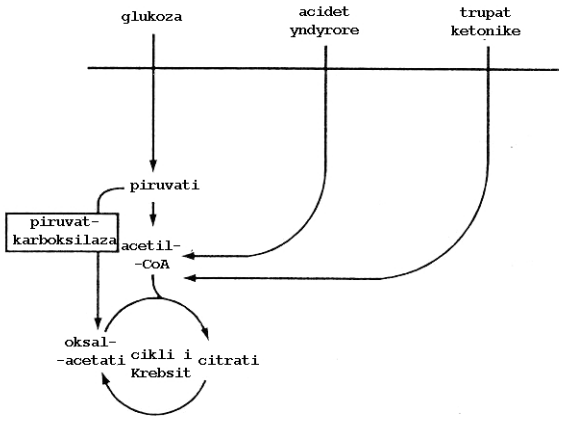


Figura 4-19. *Shfrytëzimi i glukozës, acideve yndyrore dhe trupave ketonike në mekanizmin e harmonizuar (psh. gjatë aktivitetit fizik apo në ketoacidozë gjatë mjekimit me insulinë dhe glukozë). Teprica e acetil-CoA kompenzohet me kalimin e piruvateve në oksalacetat.*

Përqëndrimi i trupave ketonike në plazmë rritet, bile edhe pas urisë së natës e gjithashtu me zgjatjen e saj. Adaptimi i trurit pas urisë së gjatë që të shërbehet me trupat ketonike, e zvogëlon harxhimin e glikozës e me këtë edhe glukoneogjenezën. Pos kësaj, trupat ketonike e frenojnë katabolizmin e proteinave e kjo e zgjatë kohën e mbijetimit në uri.

Aminoacidet që lirohen me katabolizmin e proteinave në muskuj, në pjesën më të madhe shndërrohen në alaninë e glutaminë dhe lirohen në qarkullim. Në fazën fillestare të urisë, alanina është substrati më i rëndësishëm për glukoneogjenezë, ndonëse për këtë qëllim, si dhe për shfrytëzimin e drejtpëdrejtë energjetik, përdoren edhe aminoacidet tjera. Në urinë e zgjatur, kur rritet përqëndrimi i trupave ketonike dhe lajmërohet acidoza, në veshkë prej glutaminës sintetizohet me të madhe amoniaku, i cili puferizon jonet e ekskretuara të hidrogjenit. Prej mbetjes së molekulës së glutaminës me glukoneogjenezë, në veshkë krijohet glukoza. Me mekanizmin e përshkruar (adaptimi i trurit të shfrytëzojë trupat ketonike, rritja e shfrytëzimit të acideve yndyrore, prodhimi i trupave ketonike dhe shfrytëzimi i tyre për prodhimin e energjisë, glukoneogjeneza gjatë urisë), përqëndrimi i glukozës mbahet për një kohë të gjatë në kufi normale. Mirëpo, kjo ngjanë në llogari të proteinave (fig. 4-20).

Zbërthimi i proteinave më se të nevojshme për glukoneogjenezë, është shkaku kryesor i vdekjes nga uria. Me zbërthimin e miofibrileve zvogëlohet kontraktiliteti i muskujve, në mes tyre edhe respiratorë - diafragma dhe muskujt interkostal. Për shkak të zvogëlimit të lëvizjeve respiratore, zvogëlohet ventilimi pulmonar, zhvillohet atelektaza dhe pneumonia, pastaj pacienti vdes për shkak të insuficiencës respiratore.

2. Hipoglikemia

Hipoglikemia që ka zënë fill me cilindo shkak (shih kapit. e 5-të, I.B) shkakton hipenergozën e trurit, kështu që kur është e thellë, manifestohet me humbjen e vetëdijes (koma hipoglikemike). Në hipoglikemi po ashtu rritet shfrytëzimi i acideve yndyrore dhe prodhimi i trupave ketonike, por ketoacidoza rëndom nuk është e theksuar, sepse për zhvillimin e saj nevojitet kohë më e gjatë. Mirëpo, kur njëkohësisht është e zvogëluar, sasia e oksalacetatit që është në dispozicion, që e futë acetil-CoA në ciklin e Krebsit, krahas hipoglikemisë zhvillohet edhe ketoacidoza. Gjendjet e tilla janë hipoglikemia ketoze e fëmijëve dhe hipoglikemia e shkaktuar me etanol.

a) Hipoglikemia ketoze e fëmijëve

Te fëmijët, masa muskulare relative në raport me trurin është dukshëm më e vogël se te të rriturit, andaj është më e vogël sasia e alaninës që mund të lirohet për glukoneogjenezë. Meqë oksalacetati është mesprodukt në glukoneogjenezë, glukoneogjeneza e kufizuar krijon parakushte për zhvillimin e ketoacidozës. Ketoacidoza te fëmijët zhvillohet krahas hipoglikemisë, e cila zë fill kur

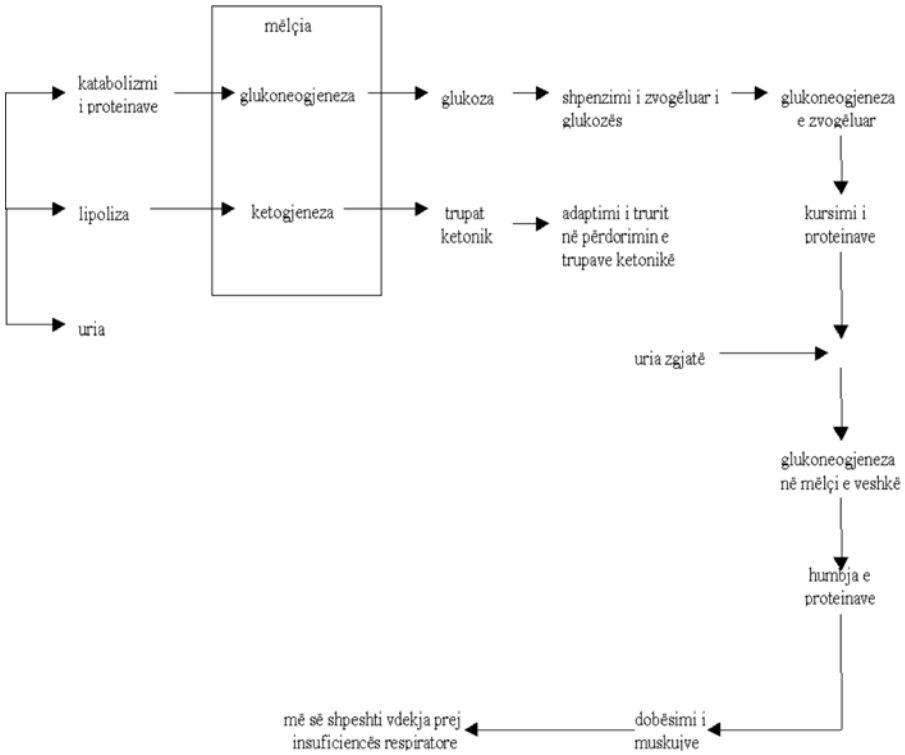


Figura 4-20. *Ecuria e urisë. Adaptimet fillestare në uri janë glukoneogjeneza, ketogjeneza dhe adaptimi i trurit në shfrytëzimin e trupave ketonike. Në këtë mënyrë kursehen proteinat. Nëse uria zgjatë më shumë, atëherë zë fill humbja e pashmangshme e proteinave krahas dobësimit të muskujve. Vdekja më së shpeshti shkaktohet me pamundësinë e frymëmarrjes.*

fëmijët nuk marrin ushqim për shkak të çrregullimeve gastrointestinale krahas vjelljeve dhe barkqitjeve.

b) Helmimi me etanol

Ndonëse metabolizmi i etanolit liron energji, ai megjithatë në shumë mënyra pengon metabolizmin energjetik (fig. 4-21). Me oksidimin e etanolit, krijohet acetaldehidi dhe pastaj acetati. Këto reakcione i katalizojnë alkool-dehidrogjenaza dhe aldehid-dehidrogjenaza e në to NAD-i redukohet në NADH, kështu që rritet raporti midis NADH dhe NAD. Me këtë, reakcionet në të cilat marin pjesë NAD dhe NADH, orientohen kah bashkëdyzimet e redukuara (piruvati → laktat e pastaj oksalacetati → malat). Me kalimin e piruvatit në laktat gjatë helmimit me etanol, mund të zhvillohet acidoza laktike. Meqë alkoolistët rëndom edhe ushqehen dobët e kur pijnë, shpesh edhe nuk hanë, gjatë helmimit me alkool shpesh zhvillohet edhe hipoglikemia. Zhvillimit të hipoglikemisë, e cila mund të përcillet me ketoacidozë, i kontribuon frenimi i glukoneogjenezës, e cila zë fill për shkak të kalimit të oksalacetatit në malat.

3. Sëmundja e sheqerit

Në sëmundjen e sheqerit (shih kapit. e 5-të), për shkak të deficitit të insulinës apo të veprimit insulinik dhe rritjes relative (në krahasim me insulinën), apo absolute të tajimit të glukagonit, ngacmohen të gjithë mekanizmat metabolikë të adaptimit në deficitin e glukozës. Për shkak të glukoneogjenezës keqësohet hiperglikemia. Deficiti i insulinës e zvogëlon edhe shfrytëzimin e trupave ketonike në muskuj, kështu që lehtë zhvillohet ketoacidoza e rëndë dhe e rrezikshme për jetë.

Mekanizmi i zënafillës së ketoacidozës tregon edhe rrugën e mjekimit: të zvogëlohet prodhimi dhe të rritet harxhimi i trupave ketonike. Gjatë deficitit të glukozës (uria, hipoglikemia), duhet të jepet glukoza. Në ketoacidozë me hiperglikemi në sëmundjen e sheqerit duhet të jepet insulina. Kur përqëndrimi i glukozës i afrohet kufirit normal, me insulinë duhet të jepet edhe glukoza, derisa nuk eliminohen trupat ketonike. Përveç kësaj, duhet të korrigjohet çrregullimi i vëllimit dhe përbërja e lëngjeve trupore.

V. Hipenergoza dhe funksioni i indeve të veçanta

Disa inde dhe organe, në mënyrë të ndryshme janë të ndjeshme në hipenergozë, e kjo varet nga rëndësia e tyre funksionale. Çrregullimet e tilla hollësisht janë përpunuar në kapitujt përkatës, e këtu do t`i theksojmë vetëm ndryshimet themelore specifike.

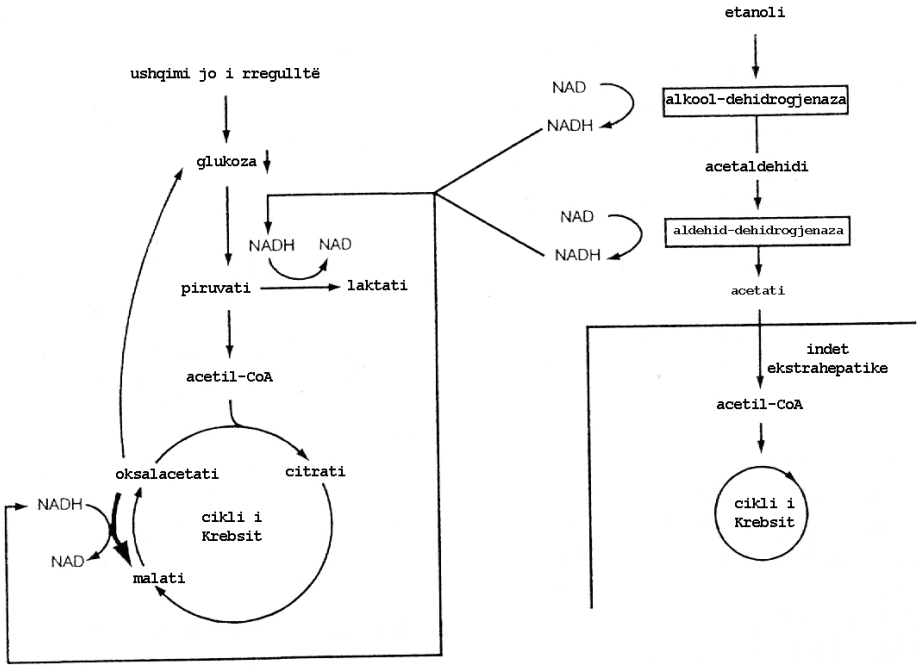


Figura 4-21. *Mekanizmi i hipoglikemisë, acidozës laktike dhe ketoacidozës së shkaktuar me etanol. Shkaqet e këtyre çrregullimeve janë ushqimi i dobët i cili shkakton deficit të glukozës dhe ngritje të përqëndrimit të NADH që zë fill me oksidimin e etanolit. Kjo i drejton reakcionet kah format e redukuara të metabolizmit (piruvati → laktat dhe oksalacetati → malat). Rritja e prodhimit të laktateve çonë në acidozën laktike, kurse zvogëlimi i përqëndrimit të oksalacetatit kufizon glukoneogjenezën dhe kontribuon zhvillimit të ketoacidozës (shih fig. 4-18).*

A. TRURI

Truri harxhon 25% të glukozës së gjithëmbarshme dhe 20% të oksigjenit si dhe kërkon rreth 15% të vëllimit minutor të zemrës. Vetëm 10-20% të energjisë harxhohen në tru për mbajtjen e strukturës ndërsa pjesa tjetër për funksion. Kështu edhe hipenergoza e kufizuar për nga intenziteti dhe zgjatja, mund të shkaktojë çrregullime të rënda funksionale, edhe pa dëmtime strukturale. Shembuj janë paralizat kaluese ose humbja kaluese e vetëdijes për shkak të zvogëlimit të qarkullimit të gjakut nëpër tru, ose koma gjatë hipoglikemisë. Meqë rezerva e oksigjenit dhe glukozës në tru është e vogël, gjatë ndërprerjes së qarkullimit të gjakut me gjatë se 15-20 sekonda, zë fill humbja e vetëdijes, kurse dëmtimet ireverzibile fillojnë pas 4-5 minutash. Hipoksia e dëmton edhe endotelin e kapilarëve në tru dhe e rritë permeabilitetin e tij, pastaj çon kah zhvillimi i edemës së trurit.

Disa dëmtime metabolike (ketoacidoza, uremia, çrregullimet e rënda të funksionit të mëlçisë) e zvogëlojnë metabolizmin energjetik në tru duke shkaktuar hipenergozën dhe komën (shih kapit. e 17-të, III. B).

B. ZEMRA

Që në kushtet bazale miokardi shfrytëzon shumë më tepër oksigjen prej gjakut sesa indet tjera, kështu që kërkesa e rritur për oksigjen gjatë ngarkesës mund të kënaqet vetëm me rritje të qarkullimit të gjakut nëpër enët koronare. Në rastet kur ajo nuk është e mundur, për shkak të qarkullimit të kufizuar të gjakut (ngushtimet aterosklerotike të arterieve koronare), zhvillohet hipoksia e miokardit (shih kapit. e 25-të, I. A3). Shkalla e dëmtimit dhe pasqyra klinike, do të varen nga divergjenca në mes të nevojës së miokardit për oksigjen dhe mundësisë së qarkullimit koronar që ta plotësojë këtë nevojë, kështu që shkaktohen shkallët e ndryshme të sëmundjes ishemike të zemrës, prej angina pectoris me rastin e angazhimit fizik, deri te infarkti. Pasojë e ishemisë është zhvendosja e metabolizmit energjetik në ate anaerob, me grumbullimin e acidit laktik dhe humbje të bashkëdyzimeve fosfatike energjetikisht të pasura. Pasojë vijuese është dhembja, relaksimi dhe kontraktiliteti i zvogëluar, si dhe ngacmueshmëria e shtuar e miokardit, kurse zhvillohen tipet e ndryshme të aritmive deri te fibrilimi ventrikular. Hipoksia kronike e miokardit çon në hipertrofi dhe dilatim të zemrës dhe favorizon zhvillimin e fibrozës.

C. VESHKA

Pjesa më e madhe e energjisë në veshkë, harxhohet për transportin aktiv: ekziston lidhje e fortë midis harxhimit të oksigjenit në veshkë dhe reapsorbimit tubular.

Funksioni i veshkëve në hipoksi ndryshon me ndikimin e faktorëve rregullatorë, siç janë inervimi simpatik dhe autorregullimi intrarenal, kështu që rezultati definitiv varet nga interakcioni i tyre. Shembuj janë ndryshimet e funksionit të veshkëve gjatë insuficiencës kardiake (shih kapit. e 25-të, VIII).

Në isheminë akute, veshka reagon me konstrikcion të arterioleve aferente, krahas zhvillimit të insuficiencës akute renale (shih kapit. e 28-të, IV).

Ç. MUSHKËRITË

Hipoksia në mushkëri, shkakton vazokonstrikcionin e arterioleve. Hipenergoza është shkak i vazokonstrikcionit, sepse lajmërohet jo vetëm gjatë uljes së PO_2 në alveole, por e shkakton edhe 2,3-dinitrofenoli. Hipoksia kronike dhe vazokonstrikcioni që paraqiten gjatë sëmundjeve të ndryshme të mushkërive, janë faktorë të rëndësishëm të zhvillimit të hipertensionit pulmonar dhe zemrës mushkërore.

D. MËLÇIA

Indi i mëlçisë furnizohet me oksigjen dhe gjak arterial përmes arteries hepatike, si dhe nga gjaku i venës portale. Qelizat që i furnizon vena lobulare qendrore marrin më së paku oksigjen, andaj këto qeliza të parat pësojnë në hipoksi - zhvillohet nekroza dhe fibroza centrilobulare.

E. MUSKUJT SKELETORË

Hipenergoza në muskujt skeletorë shkakton shtangim (kontrakturë), sepse për relaksim nevojitet largimi i kalciumit prej sarkoplazmës në rrjetën sarkoplazmatike, e këtë e bënë pompa e kalciumit, e cila e harxhon ATP-në. Deri te kontrakturat e dhembshme të muskujve vie në rastin e ishemisë, si dhe në një varg çrregullimesh të punës së enzimeve të kyçur në prodhimin energjetik.

VI. Vlerësimi i metabolizmit energjetik

Varësisht nga detyra që dëshirojmë ta zgjedhim, në vlerësimin e metabolizmit energjetik aplikojmë procedura të ndryshme. Këto janë vlerësimet e ekuilibrit energjetik, bartja dhe shfrytëzimi i oksigjenit, metabolizmi energjetik i qelizës, aktiviteti enzimatik dhe përqëndrimi i materieve të ndryshme.

A. EKUILIBRI ENERGJETIK

Ekuilibri energjetik është dallimi midis marrjes së energjisë kimike dhe harxhimit energjetik. Kur këta dy parametra janë të njëjtë, ekziston ekuilibri energjetik.

Kur ekuilibri energjetik është pozitiv, njeriu trashet dhe kur është negativ, ai dobësohet. Matja e peshës trupore shprehë ekuilibrin energjetik.

Marrjen e energjisë kimike, mund ta llogarisim duke e njohur vlerën energjetike të ushqimit. Meqë ajo përcaktohet me kalorimetri, flasim për vlerën kalorike të ushqimit, e cila shprehet në xhula (1 J = 0,24 cal). Harxhimin energjetik e përbënë energjia e nevojshme për metabolizmin bazal, për veprim specifik dinamik të ushqimit dhe aktivitet.

Energjia për metabolizëm bazal është harxhimi i energjisë së njeriut të zgjuar në gjendje qetësie fizike, digjestive dhe psikike.

Metabolizmi bazal, mund të matet drejtpërdrejtë me kalorimetri dhe tërthorazi përmes harxhimit të oksigjenit dhe prodhimit të dioksidit të karbonit, ose (aproksimativisht) vetëm prej oksigjenit të harxhuar. Metoda e fundit aplikohet më së shpeshti. Duke njohur ekuivalentin energjetik të oksigjenit, i cili varët nga materiet që janë shfrytëzuar në metabolizëm, mund të llogaritet sasia e energjisë së prodhuar. Meqë koeficienti respirator (vëllimi i ekspiruar i CO_2/vëllimi i harxhuar i O_2) varët nga materiet e oksiduara, nga koeficienti respirator, sipas tabelave mund të përcaktohet ekuivalenti energjetik i oksigjenit. Më së shpeshti shfrytëzohet vetëm përcaktimi i O_2 të harxhuar, me supozimin se koeficienti respirator i personit esëll është 0,75, gjë që i përgjigjet ekuivalentit energjetik për 1 L oksigjen prej 20,2 kJ. Rezultatet shprehen si ndryshimi percentual prej metabolizmit normal bazal, i cili llogaritet nga tabelet sipas gjinisë, moshës dhe sipërfaqes së trupit. Metabolizmi bazal normal është prej -15% deri +15%.

Në metabolizmin bazal ndikojnë shumë faktorë. Hormonet e tireoidesë e ngrisin metabolizmin bazal, andaj ai është i ngritur në hipertireozë, kurse i zvogëluar në hipotireozë. Shumë sëmundje e ngrisin metabolizmin bazal. Në reakcionin katabolik, metabolizmi bazal është i rritur për 150-200%. Në gjendjet febrile, rritet 13% për 1 °C të ngritjes së temperaturës së trupit.

Përcaktimi i metabolizmit bazal përpara është aplikuar më së shpeshti për diagnostifikimin e sëmundjes së tireoidesë. Për shkak të shumë faktorëve që ndikojnë në metabolizmin bazal, sot kjo metodë është zëvendësuar me testet endokrinologjike.

Në rastin e llogaritjes së nevojave të përgjithshme energjetike, energjinë për metabolizmin bazal mund ta llogarisim sipas tabelave të moshës dhe sipërfaqes së trupit ose përmes formulës:

meshkujt:

$$MB = [66 + (13,7 \times P) + (5 \times L) - (6,8 \times M)] \times 4,2$$

femrat.

$$MB = [66,6 + (9,6 \times P) + (1,8 \times L) - (4,7 \times M)] \times 4,2$$

ku P është pesha ideale e trupit në kg, L - lartësia në cm dhe M - mosha në vite.
Rezultatet janë në kJ/ditë.

Vlerës së llogaritur të metabolizmit bazal, të cilën e korigjojmë duke pasur parasysh ndikimin e gjendjeve të ndryshme patologjike duhet marrë 10% për metabolizmin gjatë gjumit, si dhe t`i shtohen 6% për harxhimin energjetik, për

shkak të veprimit specifik dinamik të ushqimit. Që të fitohet harxhimi i gjithëmbarshëm energjetik, kësaj vlere duhet shtuar nevojën energjetike të nevojshme për aktivitetin e veçantë, të cilin e llogarisim sipas tabeleve të harxhimit energjetik sipas llojit të punës.

B. BARTJA DHE SHPENZIMI I OKSIGJENIT

Bartja e oksigjenit me gjak prej mushkërive deri në inde (TO_2) në njësi të kohës (min.) varet nga vëllimi minutor (VM) dhe përqëndrimi i oksigjenit në gjakun arterial (caO_2):

$$TO_2 = VM \times caO_2 \quad (1)$$

Duke mos përfillur oksigjenin e tretur në plazmë (rreth 3 ml/L), caO_2 varet nga përqëndrimi i hemoglobinës (cHb) dhe % e hemoglobinës së gjakut arterial të ngopur me oksigjen (SaO_2):

$$caO_2 = cHb \times 1{,}34 \times \frac{SaO_2}{100} \quad (2)$$

SaO_2 është funksion i shtypjes parciale të oksigjenit në gjakun arterial (PaO_2), të cilën e përshkruan lakorja e disocimit të oksihemoglobinës. PaO_2 varet nga oksigjenimi i gjakut në mushkëri:

$$SaO_2 = f(PaO_2) \quad (3)$$

Kur ekuacionet (3) dhe (2) i fusim në ekuacionin (1), mund të shkruajmë:

$$TO_2 = MV \times (cHb \times 1{,}34) \times f(PaO_2).$$

Andaj, bartjen e oksigjenit mund ta ndajmë në komponenten cirkulatore (VM) të gjakut (Hb) dhe respiratore (PaO_2). Përcaktimi i vëllimit minutor të zemrës është përshkruar në kapitullin e 25-të, IX.

Shtypja parciale e oksigjenit të gjakut arterial (PaO_2) është funksion i oksigjenit të tretur në plazmë, e ky është ekuilibër me oksigjenin e lidhur për hemoglobinë. PaO_2 varet nga funksioni i mushkërive (ventilimi alveolar, difuzioni dhe përzierja e gjakut venoz dhe arterial). Nga PaO_2 varët përqindja e ngopjes së hemoglobinës me oksigjen, andaj PaO_2 është tregues i oksigjenimit të gjakut në mushkëri. Normalisht është 11-13 kPa. Me moshë, PaO_2 zvogëlohet. Zvogëlimi i PaO_2 nën 8,7 kPa shenon hipokseminë.

Përqëndrimi i oksigjenit në gjak (cO_2), paraqet shumën e sasisë së oksigjenit të tretur në plazmë (cO_2t) dhe të lidhur për hemoglobinë (cO_2l) në një litër gjak. Përqëndrimi i oksigjenit në gjak varet nga përqëndrimi i hemoglobinës dhe nga shtypja parciale e oksigjenit. Andaj kur është shtypja parciale e oksigjenit normale, përqëndrimi i hemoglobinës shprehë përqëndrimin e oksigjenit në gjak.

$$CO_2 = cO_2t + cO_2l$$

CO_2 në gjakun arterial normalisht është 170-210 ml/L kurse në ate venoz 100-160 ml/L.

Ngopja (saturimi) i hemoglobinës me oksigjen (SO_2) është përqindja e hemoglobinës së ngopur me oksigjen:

$$SO_2 = \frac{cHbO_2}{cHb + cHbO_2}$$

SO_2 e gjakut arterial normalisht është mbi 95-99% kurse venoz midis 60 - 85%.

Ngopja e hemoglobinës me oksigjen varet nga shtypja parciale e oksigjenit dhe nga afiniteti i hemoglobinës për oksigjen, por nuk varet nga përqëndrimi i hemoglobinës.

Tregues i afinitetit të hemoglobinës për oksigjen është P_{50} O_2. Ky është PaO_2 pranë së cilës 50% të hemoglobinës është e saturuar me oksigjen (fig. 4-8). Zhvendosja e lakorës së disociacionit të hemoglobinës në të majtë e ulë P_{50} O_2 (rritja e afinitetit), ndërsa zhvendosja në të djathtë e rritë P_{50} O_2 (zvogëlimi i afinitetit). Normalisht, P_{50} O_2 është 3,5-3,7 kPa.

Sasia e oksigjenit të harxhuar në inde (Q O_2) në njësinë e kohës (min.) është baras me prodhimin e qarkullimit të gjakut nëpër inde (Q) dhe ndryshimit arterio-venoz në përqëndrimin e oksigjenit (caO_2 - cvO_2)

Që të evitohet matja e qarkullimit të gjakut, harxhimi i oksigjenit mund të shprehet edhe si koeficient i shfrytëzimit të oksigjenit në inde (kO_2):

$$kO_2 = \frac{caO_2 - cvO_2}{caO_2} \times 100$$

Furnizimi i zvogëluar i indeve me oksigjen apo rritja e harxhimit (ose që të dyjat) e zvogëlon përqëndrimin e oksigjenit në gjakun venoz, gjë që tregohet me uljen e shtypjes parciale të oksigjenit (PO_2) në gjakun venoz. Matja e PO_2 e gjakut të përzier venoz të arteries pulmonale, tani për tani paraqet parametrin më të mirë për vlerësimin e oksigjenimit të indeve. Mirëpo, kjo matje është e mundshme vetëm gjatë kateterizimit të zemrës së djathtë.

Nga parametrat e përmendur në praktikë, më së shpeshti mjafton të përcaktohet PaO_2 dhe cHb. Të tjerët i kemi përmendur, sepse njohja e definicioneve të këtyre vlerave e lehtëson të kuptuarit e patogjenezës së hipoksisë.

C. VLERËSIMI I METABOLIZMIT ENERGJETIK QELIZOR DHE MITOHONDRIAL

Për qëllime hulumtuese, është i mundshëm ekzaminimi i pjesëve të veçanta të metabolizmit energjetik në kulturën e qelizave apo të frakcioneve qelizore. Në mitohondriet e izoluara përcaktohet konformacioni i mitohondrieve, harxhimi i oksigjenit dhe raporti P/O (raporti midis P të ATP-së dhe oksigjenit të harxhuar). Ky raport tregon shkallën e lidhshmërisë së oksidimit dhe fosforilimit. Ekzaminimi i hollësishëm i funksionit të mitohondrieve është përshkruar në kapitullin e 2-të, VI.

Ekzaminimet e metabolizmit energjetik *in vivo*, bëhen me përcaktimin e dallimit arterio-venoz në përqëndrimet e substancave të ndryshme.

Ekzaminimet e përshkruara nuk janë të ekzekutueshme në praktikën rutinore. Në praktikë, intensiteti i metabolizmit anaerob vlerësohet duke matur përqëndrimin e acidit laktik. Në gjakun venoz, përqëndrimi normal i tij është nën 1,2 mmol/L. Redoks potenciali qelizor mund të siellet në raportin në mes NAD dhe NADH, që është në baraspeshë me raportin midis

piruvatit dhe laktatit. Meqë membranat qelizore nuk janë të p+rshkueshme për NAD, është supozuar se me përcaktimin e raportit në mes piruvateve dhe laktateve në plazmë, mund të kihet pasqyra e gjendjes së redoks potencialit qelizor. Matjet në praksë nuk janë treguar aspak të dobishme nga vetë përcaktimi i përqëndrimit të laktateve.

Me aplikimin e izotopeve që emitojnë pozitrone, me tomografinë emituese pozitronike (fotografimin në shtresa) është e mundshme të përcaktohet pjesëmarrja e substancave, të cilat janë të shënuara me radioizotope të tilla, në metabolizmin e indeve të veçanta. Këto janë, p.sh. acidet yndyrore apo glukoza, të shënuara me ^{11}C.

Me rezonancën magnetike nukleare (NMR) është e mundshme të përcaktohet in vivo përqëndrimi dhe pjesëmarrja metabolike, bërthamat atomike të të cilave në fushën e fortë magnetike japin sinjal radiofrekuent. Me metoda të tilla është e mundur të përcaktohet përqëndrimi i bashkëdyzimeve të markuara me ^{31}P apo ^{13}C. Me aplikimin e metodave të përshkruara në të ardhmen e afërt, pritet mundësia e pasqyrimit të hollësishëm të metabolizmit indor in vivo.

Aktiviteti enzimatik i enzimeve indore matet në materialin e biopsisë në frakcionet gjegjëse qelizore.

Testet për vlerësimin e metabolizmit të karbohidrateve dhe lipideve janë prezentuar në kapitullin e 5-të, V.

5

Çrregullimet e metabolizmit të materieve themelore ushqyese

Përmbajtja

I Çrregullimet e metabolizmit të karbohidrateve (B. Dusper dhe S. Gamulin) ... 139
A. HIPERGLIKEMITË ... 139
1. Deficiti i insulinës ... 139
a) Tajimi i zvogëluar i insulinës ... 139
b) Produktet jonormale të qelizave β ... 140
2. Pandieshmëria insulinike (rezistenca) ... 140
a) Antagonistët qarkullues të insulinës ... 140
b) Dëmtimi i indeve të cakut ... 141
3. Sëmundja e sheqerit ... 143
B. HIPOGLIKEMITË ... 145
1. Hipoglikemitë e shkaktuara ... 145
a) Hipoglikemitë e shkaktuara me përdorimin e insulinës nga jashtë, apo të barërave orale hipoglikemike ... 145
b) Hipoglikemitë e shkaktuara me alkool ... 146
c) Hipoglikemitë e shkaktuara me leucinë ... 146
ç) Hipoglikemitë reaktive postabsorbtive ... 146
2. Hipoglikemitë spontane ... 146
a) Hyrja e zvogëluar e glukozës në qarkullim ... 146
b) Shfrytëzimi i shtuar i glukozës ... 146
C. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TË GLIKOGJENIT ... 146
II. Çrregullimet e metabolizmit të lipideve (Zh. Reiner) ... 148
A. ÇRREGULLIMET E LIPOPROTEINAVE ... 148
1. Hiperlipoproteinemitë ... 150
a) Hiperliporoteinemitë parësore ... 150
b) Hiperlipoproteinemitë dytësore ... 152
2. Çrregullimet tjera të metabolizmit të lipoproteinemive ... 153
B. ÇRREGULLIMET E DEPONIMIT TË LIPIDEVE ... 154
1. Lipidozat ... 154
2. Ateroskleroza ... 154
a) Zhvillimi i aterosklerozës ... 154
b) Faktorët e rrezikut për aterosklerozën ... 157
3. Fispatologjia e të majmurit ... 159
a) Faktorët shkaktarë të të majmurit ... 159
b) Pasojat fispatologjike të të majmurit ... 159
III. Çrregullimet e metabolizmit të proteinave (S. Gamulin) ... 160
A. RAPORTI MIDIS PROCESEVE ANABOLIKE DHE KATABOLIKE NË KUSHTET FIZIOLOGJIKE DHE PATOLOGJIKE ... 160
1. Ekuilibri i azotit ... 161
2. Çrregullimet hormonale ... 161
3. Çrregullimet e ekskretimit të azotit ... 162
B. ZHVILLIMI I DEFICITIT TË PROTEINAVE ... 162
1. Sinteza e zvogëluar e proteinave ... 163
a) Marrja e zvogëluar e aminoacideve ... 163
b) Shfrytëzimi i zvogëluar i aminoacideve ... 163
c) Imobilizimi ... 164
2. Humbja e proteinave ... 164
a) Humbja aktuale, apo e drejtpërdrejtë e proteinave ... 164
b) Humbja e tërthortë apo metabolike e proteinave ... 164
C. PASOJAT E DEFICITIT TË PROTEINAVE ... 166
IV. Paushqyeshmëria (S. Jonjiq) ... 167
A. PAUSHQYESHMËRIA PARËSORE – URIA ... 167
1. Uria akute ... 167
a) Pasojat metabolike dhe endokrine të urisë akute ... 167
b) Pasojat tjera të urisë akute ... 168
2. Uria kronike ... 168
a) Uria e përgjithshme kronike ... 168
b) Uria e shtatzënave dhe veprimi në rritjen e zhvillimin e frytit ... 169
c) Paushqyeshmëria kronike me deficit kryesisht të proteinave – kwashiorkor ... 169
ç) Paushqyeshmëria kronike me deficit kryesisht të kalorive - marazma ... 170
d) Anorexia nervosa ... 170
B. PAUSHQYESHMËRIA DYTËSORE ... 170
V. Testet metabolike (A. Lutkiq) ... 171
A. PËRCAKTIMI I GJENDJES SË USHQYESHMËRISË (NUTRITIVE) ... 171
B. EKZAMINIMI I KËMBIMIT TË PROTEINAVE ... 172
1. Ekzaminimi i këmbimit të azotit ... 172
2. Sinteza e proteinave në indet e veçanta in vivo ... 172
3. Humbja e proteinave ... 172
C. EKZAMINIMI I KËMBIMIT TË KARBOHIDRATEVE ... 172
1. Glukozuria ... 172
2. Glukoza në gjak ... 173
3. Testi i ngarkimit me glukozë ... 173
4. Testet e çrregullimit më të gjatë të këmbimit të glukozës ... 173
5. Substanca reduktive në urinë ... 173
6. Bashkëdyzimet ketonike në urinë ... 174
7. Treguesit tjerë të këmbimit të karbohidrateve ... 174
8. Hipoglikemitë ... 174
Ç. METODAT E EKZAMINIMIT TË KËMBIMIT TË LIPIDEVE ... 174

I. Çrregullimet e metabolizmit të karbohidrateve

Në kushtet normale, karbohidratet janë burimi më i rëndësishëm i energjisë për nevojat e metabolizmit të organizmit. Kjo është kështu, meqë glukoza është burimi kryesor i energjisë për trurin, sepse vetëm pranë metabolizmit të glukozës është i mundshëm shfrytëzimi i mirëfilltë i acideve yndyrore dhe trupave ketonike (shih kapitullin e 4-të, IV). Në gjak gjenden në formë të monosaharideve, prej të cilëve në sasinë më të madhe është glukoza, ose janë të deponuar si rezervë energjetike në inde në formë të glikogjenit.

Përqëndrimi i glukozës në plazmën e njerëzve të shëndoshë sillet brenda kufijëve të përhershëm e të ngushtë prej 3,5 deri 5,5 mmol/L. Varet nga baraspesha e proceseve që e mundësojnë hyrjen dhe zhdukjen e saj nga qarkullimi i gjakut. Në mesin e të parëve bëjnë pjesë absorbimi nga zorrët, glikogjenoliza dhe glikoneogjeneza në mëlçi kurse në mesin e të dytëve, shfrytëzimi i glukozës për oksidim në qeliza, glikogjeneza dhe lipogjeneza. Çrregullimi i baraspeshës së këtyre proceseve e rritë (hiperglikemia), ose e zvogëlon (hipoglikemia) përqëndrimin e glukozës në gjak. Edhe pse shumica e indeve në mungesë të glukozës, mund të shfrytëzojë burime të tjera që të furnizohet me energji, truri, eritrocitet, retina dhe epiteli embrional shfrytëzojnë vetëm glukozën. Vetëm në kushtet e urisë së gjatë, truri gjithashtu adaptohet në shfrytëzimin e ketoneve. Për këtë arsye, është tejet e nevojshme që përqëndrimi i glukozës në qarkullim të mbetet brenda kufijëve optimal. Kjo para së gjiithash është e rregulluar me ndryshim në nivelin e qelizës, meqë apsorbimi nga sistemi tretës është jostabil, ndërsa humbja e glukozës së pandryshuar nga organizmi praktikisht i papërfillshëm. Rregullimi vijon përmes insulinës, e cila ka efekt hipoglikemik dhe antagonistëve (kateholaminet, glukokortikoidet, glukagoni dhe hormoni i rritjes). Si hormon theksueshëm anabolik, insulina drejtpërdrejtë apo tërthorazi i harmonizon proceset anabolike të të gjitha indeve. Veprimi më i theksuar i insulinës në metabolizmin e karbohidrateve është efekti hipoglikemik. Ky efekt, manifestohet me veprimin e insulinës në shpejtimin e bartjes së glukozës nëpër membranën qelizore të indeve të ndieshme në insulinë, duke e nxituar glikogjenezën në mëlçi dhe muskuj, si dhe duke e rritur lipogjenezën në mëlçi dhe në indin dhjamor. Insulina gjithashtu e nxitë transportin e aminoacideve në muskuj dhe në sintezën e proteinave muskulare. Rezultat i veprimit anabolik të insulinës është krijimi i depove energjetike në organizëm. Përkundër këtyre efekteve anabolike, insulina frenon proceset katabolike: lipolizën, proteolizën, glikogjenolizën. Në mëlçi, e cila ka vend qendror në homeostazën e karbohidrateve, insulina aktivizon glikogjen-sintetazën, fosfofruktokinazën, por frenon fosforilazën, fosfoenolpiruvat-karboksilazën dhe piruvat-karboksilazën, pastaj i ndalë proceset qelizore të prodhimit dhe lirimit të glukozës. Deficiti i insulinës ose mungesa e veprimit të saj, do të ketë efekte të kundërta metabolike. Zvogëlimi i shfrytëzimit të glukozës në indet periferike dhe prodhimi i shtuar në mëlçi nga glikogjenoliza e shtuar dhe glukoneogjeneza e aktivizuar, do ta rritë përqëndrimin e glukozës në gjak.

A. HIPERGLIKEMITË

Efekti biologjik i insulinës nuk varet vetëm nga sinteza dhe tajimi i saj normal, por edhe nga faktorë të tjerë. Në të vërtetë, ekzistojnë gjendjet me përqëndrim normal, ose bile edhe të ngritur të hormonit qarkullues, krahas shenjave të njëkohësishme të mungesës së efektit të tij. Kështu, mund t`i dallojmë dy grupe të gjendjeve patologjike: deficiti insulinik dhe mosndjeshmëria insulinike (tab. 5-1). Në patogjenezën e sëmundjes së sheqerit marrin pjesë dy mekanizmat dhe atë në tipin I (sëmundja e sheqerit e varshme nga insulina), hiperglikemia zë fill kryesisht për shkak të deficitit insulinik, ndërsa në tipin II (sëmundja e sheqerit e pavarur nga insulina), dominon mosndjeshmëria në insulinë.

Tabela 5-1. *Ndarja e hiperglikemive*

1. DEFICITI I INSULINËS
   Insuficienca e qelizave β si pasojë e faktorëve gjenetik, infeksioneve virale dhe proceseve autoimune
   Dëmtimi i indit të pankreasit si pasojë dytësore e disa sëmundjeve (pankreatiti akut, hemokromatoza)
2. PANDIESHMËRIA NË INSULINË
   Antagonistët qarkullues të insulinës
   - hormonal: hormoni i rritjes, glukokortikoidet, kateholaminet, glukagoni
   - johormonal: kundërtrupat insulinike, kundërtrupat në receptorët insulinikë, përqëndrimi i ngritur i acideve të lira yndyrore
   Dëmtimet e indeve të cakut
   - dëmtimet e receptorëve insulinikë: të trashëguara, të fituara, kualitative, kuantitative
   - dëmtimet postreceptorike

1. Deficiti insulinik

a) Tajimi i zvogëluar i insulinës

Përfshinë çrregullimet e metabolizmit, që janë shkaktuar me deficitin e aktivitetit metabolik të insulinës aktive në qarkullimin e gjakut. Çrregullimi bazohet në funksionin e dëmtuar të ishujve të Langerhansit dhe përfshinë dëmtimet e ndryshme molekulare të mekanizmit të sintezës, deponimit dhe tajimit të insulinës.

Glukoza, si ngacmuesi më i rëndësishëm dhe kryesor për sekretimin e insulinës, vepron në të dyja fazat e tajimit. Me lidhjen për glukoreceptorë, vepron në fazën e parë, përkatësisht fazën e shpejtë të tajimit të insulinës së gatshme, të deponuar. Në anën tjetër, produktet e metabolizmit të glukozës brenda qelizave β e stimulojnë sintezën e insulinës. Në rastet e veçanta, është e dëmtuar vetëm faza e parë e shpejtë, më së shpeshti në lidhje me glikoreceptorët e dëmtuar në membranën qelizore. Dëmtimi dhe insuficienca e qelizave β në të sëmurët me sëmundjen e sheqerit të tipit I më shpesh është pasojë e veprimit të më shumë faktorëve etiologjikë të lidhur në mes veti, siç janë faktorët gjenetikë, infekcionet virale dhe proceset autoimune (shih kapit. e 14-të, II. B4b).

Përveç në tipin I, deficiti insulinik ekziston edhe në format e pakta dytësore të sëmundjes së sheqerit. Sëmundja dytësore e sheqerit, zë fill për shkak të shkatërrimit të ishujve të Langerhansit pas pankreatitit të rëndë akut, parotitit, në hemokromatozë dhe në sëmundjet e ngjashme.

b) Produktet jonormale të qelizave β

Këto janë çrregullime të rralla të trashëguara. Gjeni struktural për shkak të mutacionit, sintetizon insulinën abnormale e cila nuk lidhet për receptor, ose gjithashtu për shkak të çrregullimeve gjenetike mungon shndërrimi i proinsulinës në insulinë. Proinsulina ka aktivitet biologjik shumë më të vogël se insulina, andaj për mbajtjen e homeostazës së glukozës është i nevojshëm aktiviteti i shtuar i qelizave β. Në të dyja çrregullimet, përgjigja ndaj insulinës së jashtme është normale.

2. Pandieshmëria insulinike (rezistenca)

Përfshinë çrregullime të ndryshme që shkaktojnë efekt të zvogëluar biologjik të insulinës, ndërsa shprehet si ulje e ndieshmërisë ose si përgjigje e zvogëluar ndaj insulinës. Kur flitet për ndieshmërinë e zvogëluar ndaj insulinës, efekti maksimal mund të arrihet me aplikimin e përqëndrimeve dukshëm më të mëdha të insulinës se sa ato normalet. Kur efekti maksimal i insulinës nuk mund të arrihet as me përqëndrimet më të mëdha, atëherë flasim për përgjigje të zvogëluar ndaj insulinës.

Mekanizmat që shkaktojnë rezistencën insulinike, mund të ndahen në dy grupe: paraqitja dhe veprimi i antagonistëve insulinikë dhe dëmtimet e indeve të cakut.

a) Antagonistët qarkullues të insulinës

Antagonistët hormonal i përbëjnë përqëndrimet e rritura të hormoneve kontrarregullues, veprimi i të cilëve në metabolizmin e karbohidrateve është i kundërt me insulinën. Këtu bëjnë pjesë hormoni i rritjes, glukokortikoidet, kateholaminet dhe glukagoni. Hipersekretimi i tyre shihet në akromegali, sindromin e Cushingut, në feokromocitomë dhe në glukagonomë (shih kapit. e 9-të). Pasojë e veprimit të tyre është mosndieshmëria në insulinë, me hiperglikemi që e shton tajimin e insulinës. Kur çrregullimi zgjatë më shumë, krahas predispozicionit gjenetik, mund të shkaktohet shterrja e qelizave β. Kjo do ta çrregullojë qëndrueshëm metabolizmin e karbohidrateve me pasqyrë klinike të sëmundjes së sheqerit. Mekanizmat përmes të cilëve veprojnë këto hormone në metabolizmin e karbohidrateve, nuk janë të njëjtë. Hormoni i rritjes e zvogëlon ndjeshmërinë e indit periferik në insulinë, sepse zvogëlon numrin e receptorëve insulinik dhe hyrjen e glukozës në qelizë.

Glukagoni lidhet për receptorë në hepatocite dhe vepron në shndërrimin e fosforilazës joaktive në atë aktive dhe me këtë e shpejton glikoneogjenezën. Po ashtu e shpejton kalimin e piruvatit në glukozë (glukoneogjeneza). Për pasojë ka lirimin e rritur të glukozës prej mëlçisë. Hiperglikemia e nxitë tajimin e insulinës, kështu që efektet e glukagonit janë afatshkurtëra. Mirëpo, në rast të tumorit të qelizave α, glukagonomës, lehtë mund të çrregullohet toleranca e glukozës. Glukagoni po ashtu e rritë lipolizën duke vepruar në lipazë, aktiviteti i së cilës është i ndieshëm në ngacmimet hormonale (lipaza e ndieshme në hormone). Përqëndrimi i tij është i rritur në sëmundjen e sheqerit, posaçërisht të tipit I, ku së bashku me deficitin e insulinës kontribuon në zanafillën e ketoacidozës diabetike (shih kapit. e 9të, IV. B).

Glukokortikoidet ndikojnë në metabolizmin e glukozës, duke vepruar në efektet postreceptore të insulinës, duke e zvogëluar numrin dhe efikasitetin e bartësve për glukozën. Veprimi i tërthortë antiinsulinik i glukokortikoideve konsiston në rritjen e lirimit të acideve yndyrore dhe nxitjen e tajimit dhe të efikasitetit të glukagonit. Për shkak të zbërthimit të shtuar të albumineve në inde është e shtuar sasia e aminoacideve në plazmë dhe në mëlçi. Pasojë e kësaj është rritja e glukoneogjenezës. Glikogjenoliza është e shtuar, ndërsa shfrytëzimi i glukozës në indet periferike është i zvogëluar.

Veprimi kundërregullues i kateholamineve, prej të cilëve veprimi i adrenalinës është shumë më i fortë se i noradrenalinës, konsiston në stimulimin e glikogjenolizës në mëlçi dhe muskuj, stimulimin e lipolizës, stimulimin e tajimit të glukagonit dhe frenimin e hyrjes së glukozës në muskuj. Këto veprime, vijojnë me ndërmjetësimin e receptorëve β. Adrenalina duke vepruar në α receptorë e zvogëlon tajimin e insulinës. Si hormon më potent kundërregullues, ajo është prëgjegjëse për keqësimin akut të sëmundjes së sheqerit në format e ndryshme të streseve.

Në mes të antagonistëve johormonal të insulinës, bëjnë pjesë kundërtrupat insulinik, të cilët krijohen me rastin e dhënies së insulinës ekzogjene, kundërtrupat ndaj receptorëve insulinik dhe rritja e përqëndrimit të

acideve të lira yndyrore në gjak. Veprimi kontrarregullues i këtyre të fundit, tash për tash është verifikuar vetëm në eksperimente; përbëhet nga frenimi i shfrytëzimit të glukozës në periferi për shkak të frenimit të glukolizës aerobe.

b) Dëmtimi i indeve të cakut

Në këtë grup, çrregullimet përfshijnë dëmtimin e receptorëve insulinikë dhe dëmtimin postreceptor.

Receptori insulinik është proteinë transmembranore, e cila përbëhet nga dy nënnjësi α dhe β. Nënnjësitë α gjenden në sipërfaqën e jashtme të membranës dhe kanë vendet lidhëse për insulinë. Nënnjësitë β kalojnë nëpër membranë dhe hyjnë në citoplazmë. Pjesa e tyre citoplazmatike ka efektin e tirozinë-kinazës, e cila aktivizohet kur insulina lidhet për nënnjësinë α (fig. 5-1).

Çrregullimet e trashëguara të receptorëve insulinikë, shkaktojnë shumë mutacione të gjeneve për receptorët insulinikë, të cilët në mënyra të ndryshme e zvogëlojnë numrin ose e pengojnë funksionin e receptorëve. Këto mutacione në homozigotët, shprehen me sindrome të rralla e të llojllojshme të rezistencës insulinike.

Çrregullimet e fituara të receptorëve insulinikë mund të janë cilësiore, kur kanë të bëjnë me çrregullimin e funksionit të receptorëve apo sasiore, kur ndryshohet përqëndrimi (numri) i receptorëve. Çrregullimet sasiore shihen në rastin e çrregullimeve akute metabolike ku zhvillohen brenda disa orëve. Për shembull, ketoacidoza e zvogëlon afinitetin e receptorëve insulinikë, ndërsa uria e rritë atë. Ndryshimet sasiore zënë fill në gjendjet kronike. Te personat e trashë, numri i receptorëve insulinikë është i zvogëluar, rritet gjatë urisë kronike dhe gjatë angazhimit fizik. Në shumicën e indeve, receptorët insulinikë janë të rregulluar me vet insulinën, kështu që rritja e përqëndrimit të insulinës në plazmë e zvogëlon numrin e receptorëve insulinikë (zbritja rregulluese). Kështu, në sëmundjen e sheqerit të tipit II, të pavarur nga insulina, është i zvogëluar numri i receptorëve dhe anasjelltas, është i rritur në sëmundjen e sheqerit të tipit I, të varur nga insulina. Aplikimi i insulinës ekzogjene në tipin I, mund të shkaktojë ngritje rregulluese të numrit të receptorëve insulinikë, andaj edhe zvogëlimin e ndieshmërisë ndaj insulinës.

Dëmtimi postreceptor është çrregullim i indit të cakut në të cilin mungon efekti biologjik i insulinës, edhe pse lidhja për receptorë është normale. Lidhja për receptor në membranën e qelizës së cakut është vetëm shkalla e parë e veprimit qelizor të insulinës. Kur insulina lidhet për receptorë, aktivizohet tirozinë-kinaza e receptorit. Ky enzim, fosforilizon mbetjet tirozinike të receptorëve (autofosforilizimi) dhe proteinat tjera (ende të paidentifikuara). Pason rritja e aktivitetit të serinë-kinazës dhe fosforilizimi i disa proteinave në mbetjet e serinës. Pas aktivizimit të receptorit, kompleksi i insulinës dhe receptorit hyn në citoplazmë (internalizimi i receptorit); insulina ndahet prej receptorit, receptori defosforilizohet dhe udhëton prapa në membranë. Rruga tjetër është zbërthimi i kompleksit të insulinës dhe i receptorit në lizozome. Me fosforilimin e disa proteinave dhe internalizimin e kompleksit të insulinës dhe receptorit, fillon vijimi i veprimeve insulinike postreceptorike (fig. 5-2). Këto janë aktivizimi dhe inaktivizimi i disa enzimeve, nxitja ose frenimi i sintezës së enzimeve të ndryshme dhe i proteinave të tjera, nxitja

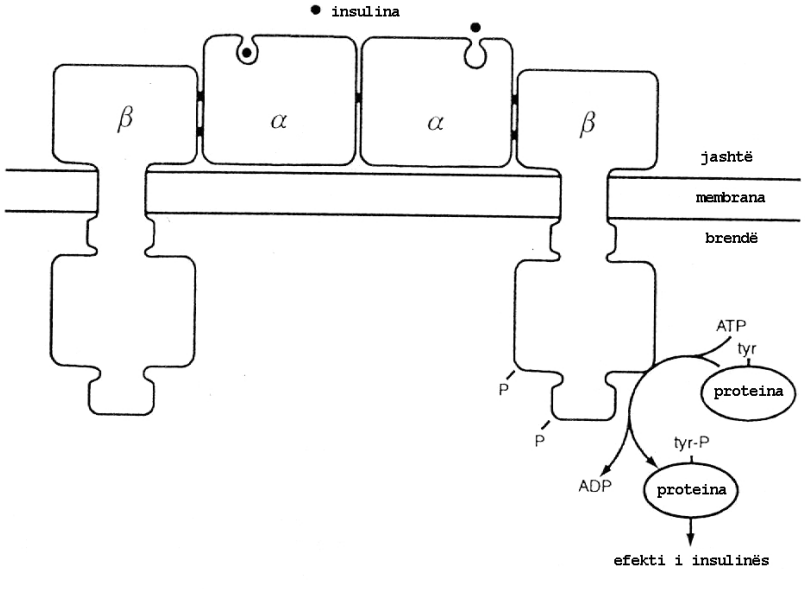


Figura 5-1. *Receptori insulinik përbëhet prej dy nënnjësive α dhe dy β. Lidhja e insulinës për nënnjësinë α, stimulon aktivitetin e tirozinë-kinazës së nënnjësisë β, e cila fosforilizon mbetjet tirozinike të proteinës. Me gjasë, ky është njëri prej më shumë mekanizmave të sinjaleve, të cilët stimulojnë veprimet brendaqelizore.*

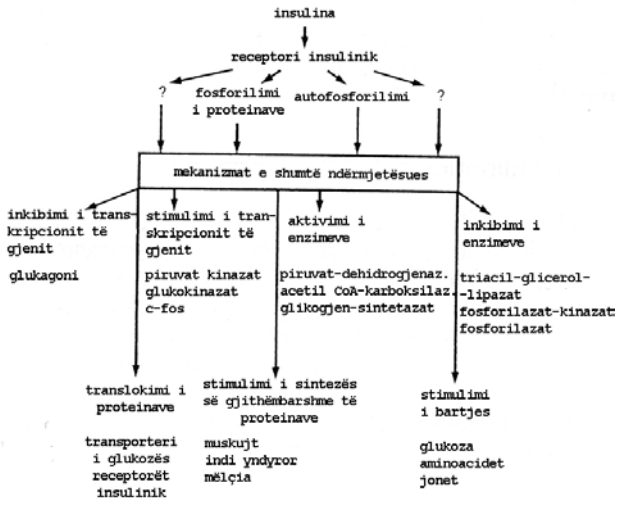


Figura 5-2. *Veprimet e insulinës. Lidhja e insulinës për receptor ka veprime të shumëta brendaqelizore. Në bartjen e sinjaleve, të cilët stimulojnë këto veprime, me gjasë marrin pjesë më shumë mekanizma, prej të cilëve njëri është aktiviteti i tirozinë-kinazës i nënnjësisë β të receptorit.*

e sintezës së bartësve të glukozës dhe udhëtimit të tyre në membranën qelizore dhe nxitja e sintezës së gjithëmbarshme të proteinave në muskujtë skeletorë, zemër, indin dhjamor dhe mëlçi. Këto efekte të tërthorta postreceptore të insulinës manifestohen me veprimin e insulinës. Këto janë nxitja e glikogjenezës dhe glukolizës, të cilat çojnë kah veprimi hipoglikemik i insulinës, nxitja e lipogjenezës dhe frenimi i lipolizës, si dhe kah efekti anabolik, sidomos në muskuj dhe në zemër.

Çrregullimi në cilëndo pjesë të procesit që përcjell lidhjen e insulinës me receptorë, shkakton pandieshmërinë postreceptorike insulinike. Mekanizmat molekularë të këtyre dëmtimeve nuk janë të sqaruar.

Në mesin e dëmtimeve postreceptorike në tipin II të sëmundjes së sheqerit, përshkruhen aktiviteti i zvogëluar autofosforilues dhe i tirozinë-kinazës së receptorëve insulinikë, zvogëlimi i numrit të bartësve të glukozës në adipocite, pastaj zvogëlimi i aktivitetit të enzimeve të glikogjenit në muskuj.

Gjendjet më të shpeshta klinike të shoqëruara me pandieshmëri insulinike janë sëmundja e sheqerit e tipit II, adipoziteti, përqëndrimi i ngritur i hormoneve kundër-rregullues, kundërtrupat insulinikë, shtatzënia dhe ketoacidoza.

A do të ekzistojë edhe çrregullimi i metabolizmit të karbohidrateve në gjendjet që përcillen me pandie-shmërinë insulinike, varet nga shkalla e pandieshmërisë dhe nga aftësia e qelizave β për të kompenzuar me rritjen e tajimit të insulinës. Kështu ekzistojnë pandieshmëritë insulinike me tolerancën normale të glukozës dhe ato të cilat manifestojnë pasqyrën e diabetit të rëndë.

Sëmundja e sheqerit e tipit II, ose sëmundja e sheqerit insulin-rezistente (e pavarshme në insulinë), është sindrom i ndërlikuar klinik. Në esencë, kemi të bëjmë me disbalans midis zvogëlimit të ndieshmërisë së indeve në veprimin e insulinës (me prodhimin e shtuar të glukozës në mëlçi, shfrytëzimin e zvogëluar në inde) dhe aftësisë së zvogëluar të qelizave β për të tajuar mjaft insulinë, për të mbajtur homeostazën e glukozës. Në zanafillën dhe vijimin e sëmundjes, marrin pjesë shumë faktorë, në

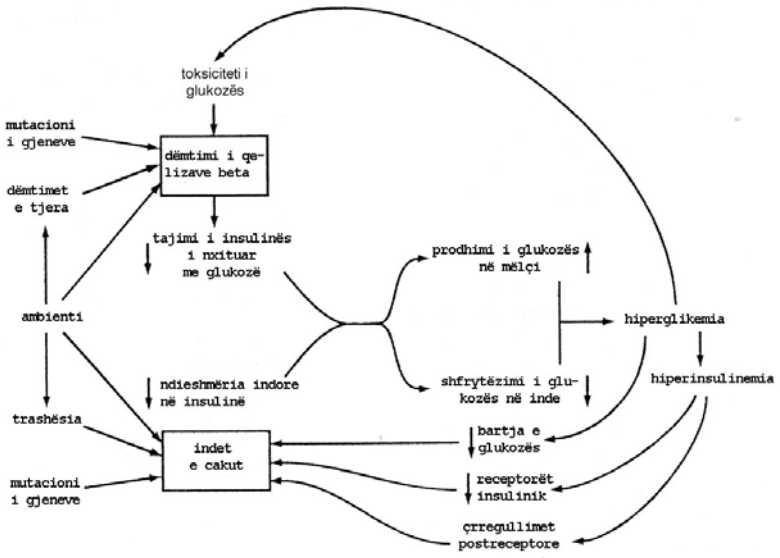


Figura 5-3. *Skema e konceptimit të patogjenezës së sëmundjes së sheqerit të tipit II. Sëmundja zë fill për shkak të zvogëlimit të njëkohësishëm të ndieshmërisë indore në insulinë dhe aftësisë së zvogëluar të qelizave β, që me tajimin e mjaftuar ta kompenzojnë ndieshmërinë e zvogëluar indore. Faktorët, të cilët i shkaktojnë këto çrregullime me gjasë janë të shumtë dhe tash për tash të panjohur.*

mënyrë të ndryshme te të sëmurit e ndryshëm. Predispozicioni trashëgues është i kushtëzuar me mutacionet e gjeneve të ndryshme, prodhimet e të cilëve marrinë pjesë në homeostazën dhe metabolizmin e glukozës. Mirëpo, deri tash nuk është konstatuar mutacioni që do të ishte qartë i lidhur me zanafillën e sëmundjes së sheqerit të tipit II. Përjashtim bënë sëmundja e sheqerit e tipit II, e cila lajmërohet në moshë të re. Te këta pacientë, ekziston mutacioni i gjeneve për glukokinazë, enzim ky i cili fosforilon glukozën në qelizat β dhe vepron si senzor i glukozës.

Figura 5-3, tregon se si mendohet patogjeneza e sëmundjes së sheqerit të tipit II. Është kontestuese se a është parësore ndieshmëria e zvogëluar e indeve në veprimin e insulinës, apo aftësia e zvogëluar sekretore e qelizave β. Mendohet se që të dyja çrregullimet, janë të kushtëzuara me bashkëveprimin e predispozitave të trashëguara dhe të faktorëve të dëmshëm të fituar.

Për zhvillimin e ndieshmërisë së zvogëluar në veprimin e insulinës janë të rëndësishëm sidomos ushqimi dhe mënyra e jetës që shkakton të majmurit. Të majmurit e zvogëlon dukshëm ndieshmërinë e indeve në insulinë dhe shkakton hiperinsulineminë, andaj është faktor i rëndësishëm në zhvillimin e sëmundjes së sheqerit të tipit II (shih pjesën II. B3).

Supozohet se në zanafillën e dëmtimit të qelizave β, marrin pjesë efekti toksik i hiperglikemisë dhe dëmtimi i ADN mitohondriale. Meqë këto dëmtime shumëzohen me kohë, sëmundja zhvillohet në moshën më të pjekur (pas moshës 40 vjeçare).

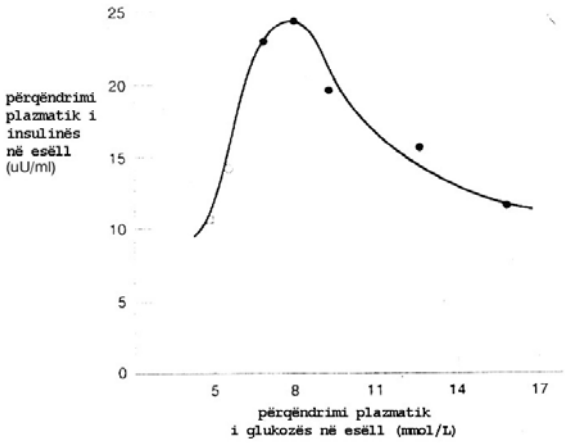


Figura 5-4. *Raporti midis përqëndrimeve plazmatike të glukozës dhe insulinës në esëll, te personat e shëndoshë ( ), te personat me tolerancë të zvogëluar ndaj glukozës (o) dhe te pacientët me tipin II të sëmundjes së sheqerit (•). Duhet veneruar fazën hiperinsulinemike të sëmundjes te pacientët, të cilët kanë përqëndrimin plazmatik të glukozës më të vogël se 10 mmol/L. Me keqësimin e sëmundjes, hiperglikemia shtohet, kurse tajimi i insulinës zvogëlohet.*

Ndieshmëria e zvogëluar e indeve në veprimin e insulinës e rritë prodhimin e glukozës në mëlçi dhe e zvogëlon harxhimin e glukozës në inde. Njëkohësisht, qelizat β, nuk janë të afta që të rrisin prodhimin e insulinës për të kompenzuar ndieshmërinë e zvogëluar të indeve në insulinë, andaj zë fill hiperglikemia, krahas hiperinsulinemisë. Kështu është në fazën fillestare të sëmundjes. Hiperglikemia e zvogëlon bartjen e glukozës në qelizë, kurse hiperinsulinemia e zvogëlon numrin e receptorëve për insulinë dhe efikasitetin e mekanizmave postreceptorë. Kështu, gjithnjë e më tepër zvogëlohet ndieshmëria e indeve në insulinë. Njëkohësisht, hiperglikemia dhe faktorët tjerë të dëmshëm, si dhe tajimi i rritur i insulinës i dëmtojnë dhe shterin qelizat β, kështu që zvogëlohet tajimi i insulinës. Me kohë sëmundja përparon dhe kalon në periudhën e hiperglikemisë me hipoinsulinemi (fig. 5-4).

3. Sëmundja e sheqerit

Pavarësisht nga shkaku, i cili ka çrregulluar metabolizmin e karbohidrateve, ngjarjet fispatologjike janë pasojë e shkallës dhe kohëzgjatjes së çrregullimit. Hiperglikemia është simptomi i parë dhe udhëheqës biokimik. Çrregullimet e lehta mund të manifestohen vetëm me tolerancë të zvogëluar ndaj glukozës në testin e ngarkimit, kurse me rastin e çrregullimeve më të rënda, ekziston hiperglikemia edhe në esëll. Kur përqëndrimi i glukozës tejkalon pragun veshkor për reapsorbimin e glukozës, glukoza do të lajmërohet në urinë (glukozuria) dhe do të shkaktojë diurezën osmotike. Përqëndrimi i rritur i plazmës dhe diureza osmotike, shkaktojnë dehidrimin qelizor dhe jashtëqelizor. Polidipsia, poliuria dhe polifagia (e fundit për shkak të çrregullimit të shfrytëzimit të glukozës), klinikisht janë simptome të ngjarjeve fispatologjike.

Kur për shkak të deficitit të insulinës zvogëlohet shfrytëzimi i karbohidrateve për qëllime energjetike, çrregullohet edhe metabolizmi i yndyrërave. Insulina frenon enzimin lipaza e ndieshme në hormon, kurse glukagoni e stimulon atë. Deficiti i insulinës, si dhe tajimi i rritur absolut apo relativ (në raport me insulinën) i glukagonit në sëmundjen e sheqerit, veçanërisht të tipit I, është shkak i lipolizës së shtuar në indin dhjamor dhe β-oksidimit të shtuar të acideve të lira yndyrore në mëlçi (shih kapit. e 4-të, IV. B).

β-oksidimi i shtuar i acideve të lira yndyrore në mëlçi, shkakton krijimin e acetil-CoA në sasi më të madhe, sesa që mund të shfrytëzohet për oksidim në ciklin e acideve trikarboksilike. Me kondenzimin e dy molekuleve të acetil-CoA formohet acidi aceto-acetik dhe prej tij acidi β-hidroksi butirik e acetoni. Këto komponente organike, organizmi mund t`i shfrytëzojë vetëm në sasi të kufizuara; përveç kësaj, në mungesë të insulinës, zvogëlohet shfrytëzimi i tyre në muskuj. Teprica që formohet për shkak të krijimit të rritur dhe shfrytëzimit të zvogëluar të tyre, qarkullon në gjak dhe

mund të shkaktojë acidozë metabolike (fig. 5-5). Acidoza stimulon qendrën respiratore, andaj zë fill frymëmarrja e thellë dhe e shpejtë (frymëmarrja e Kussmaul-it).

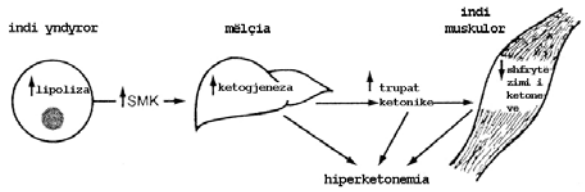


Figura 5-5. *Patogjeneza e hiperketonemisë në diabet. Deficiti i insulinës shton lipolizën në indin dhjamor, gjë që ka për pasojë një begati të acideve të lira yndyrore (ALY) në qarkullim. Ato arrijnë në mëlçi dhe janë shkak i ketogjenezës së rritur. Këto trupa ketonike hyjnë në qarkullim, por organizmi mund t`i shfrytëzojë vetëm në sasi të kufizuar. Në të vërtetë, shfrytëzimi i tyre në muskuj është i zvogëluar, edhe për shkak të deficitit të insulinës. Për shkak të krijimit të bollshëm dhe të zvogëlimit të shfrytëzimit, sasia e tyre në qarkullim është e rritur dhe janë shkak i acidozës metabolike.*

Për shkak të acidozës, shkaktohet zëvendësimi i joneve të hidrogjenit me K^+ prej qelizave, kështu që përqëndrimi i K^+ në lëngun jashtëqelizor rritet. Mirëpo, për shkak të diurezës së rritur, krahas dehidrimit, K^+ njëkohësisht edhe më shumë humbet me urinë. Në këtë rast përqëndrimi i K^+ në lëngun jashtëqelizor mund të jetë e rritur, megjithëse sasia e gjithëmbarshme e K^+ në organizëm është e zvogëluar (shih kapit. e 7-të, III).

Vjellja, e cila shpesh e përcjell acidozën diabetike, mund ta keqësojë dehidrimin dhe disbalansin elektrolitik. Dehidrimi i organizmit, acidoza, çrregullimet elektrolitike dhe veprimi narkotik i trupave ketonike, shkaktojnë komën dhe kur kjo gjendje zgjatë më shumë, mund të shkaktojnë vdekjen (fig. 5-6).

Në sëmundjen e sheqerit të pavarshme nga insulina, në rastin e keqësimit akut, mund të zhvillohet koma hiperosmolare, pa ketoacidozë. Mendohet se ekziston sasi e mjaftuar e insulinës endogjene për të penguar lipolizën, por e pamjaftuar për të mundësuar shfrytëzimin e glukozës në qelizat e indeve të varshme nga insulina. Për ketë arsye, përqëndrimi i glukozës në plazmë rritet dhe çrregullimi i ekuilibrit osmotik dëmton funksionin e sistemit nervor qendror, gjë që manifestohet me çrregullimin e vetëdijes (shih kapit. e 17-të, III, B2e).

Metabolizmi i proteinave, po ashtu është i çrregulluar dhe intensiteti i çrregullimit varet nga deficiti i insulinës. Sinteza e proteinave është e zvogëluar, kurse katabolizmi i shtuar (shih pjesën III, A2). Katabolizmi i rritur i proteinave, krijon sasi më të madhe të substratit për glukoneogjenezë, e cila është e rritur. Për shkak të zvogëlimit të sintezës së proteinave, dobësohet rezistenca e organizmit, kurse te fëmijët shkaktohet edhe ngecja në rritje. Predispozicioni për infeksione është i rritur për shkak të zvogëlimit të rezistencës së organizmit dhe hiperglikemisë, e cila frenon fagocitozën

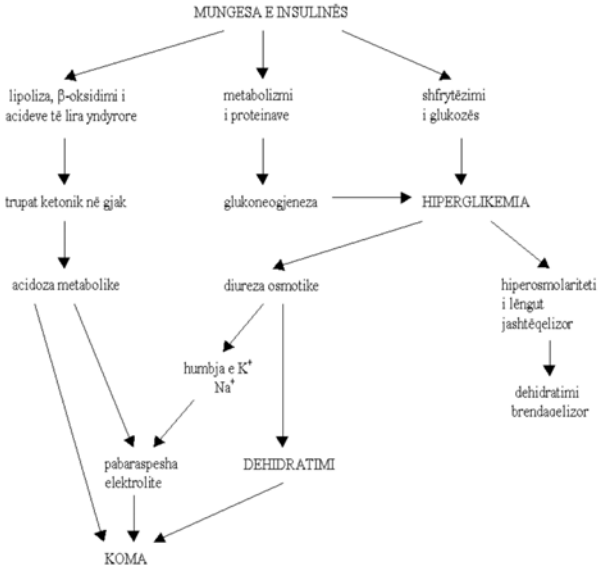


Figura 5-6. *Zhvillimi i komplikimeve në sëmundjen e sheqerit, të varshme nga insulina.*

Hiperglikemia është përgjegjëse edhe për shumë komplikime kronike, të cilat janë pasojë e dëmtimit ireverzibil të indeve. Ekzistojnë dy mekanizma kryesor fispatologjik që shkaktojnë këtë. I pari është aktiviteti i shtuar i rrugëve të ndryshme metabolike, për shkak të bollëkut të glukozës në qelizat e indeve të pavarura nga insulina (indi nervor, thjerrëza e syrit, eritrocitet). Në këtë kuptim, më së miri është studiuar rruga e sorbitolit. Aktiviteti i shtuar i tij, shkakton grumbullimin e shtuar brendaqelizor të sorbitolit dhe fruktozës. Pasojë është hyrja e ujit dhe bymimi qelizor që çrregullon funksionin e saj dhe shkakton dëmtimin e saj (fig. 5-7).Hiperglikemia me hyrje të rritur të glukozës në qelizat, të cilat nuk varen nga insulina, pengon hyrjen e mioinozitolit në qelizë. Mioinozitoli është paraardhës i bashkëdyzimeve inozitol-fosfatike, ndërmjetësuesve të rëndësishëm kimik brendaqelizorë (shih kapit. e 9-të, II. A1). Këtyre çrregullimeve metabolike u përshkruhet edhe zanafilla e neuropative diabetike dhe e kataraktes.

Pasoja e dytë e rëndësishme e hiperglikemisë është glukozilimi i shtuar joenzimatik i proteinave, proces ky në të cilin glukoza lidhet kimikisht për proteina, pa ndikimin e enzimeve.

Kështu, krijohen proteinat stabile të glukoziluara brenda qelizave të pavarura nga insulina, në sipërfaqen e jashtme të membranës qelizore, mes proteinave ndërtuese të hapësirës ndërqelizore dhe në qarkullim. Pasojë e kësaj janë ndryshimet strukturale dhe funksionale që mund të çrregullojnë aktivitetin e enzimeve, lidhjen e molekulave rregulluese, lidhjet e kryqëzuara të proteinave, ndieshmërinë në proteolizë, njohjen makromolekulare dhe endocitozën dhe imunogjenitetin. Rezultat i kësaj

janë dëmtimet e proceseve të ndryshme fiziologjike në organizëm dhe zhvillimi i komplikimeve kronike të sëmundjes së sheqerit. Për shembull, LDL të glukoziluara, lidhen për receptorët pastrues në membranën e makrofagut dhe qelizat e muskujve të lëmuar të enëve të gjakut dhe kështu shpejtojnë aterogjenezën (shih pjesën II. B2). Ngjashëm me proteinat, mund të glukozilohen edhe acidet nukleinike. Frekuenca e shtuar e anomalive të lindura te fëmijët e nënave diabetike dhe shumë komplikime të tjera kronike, lidhen me glukozilimin e shtuar joenzimatik të ADN-së.

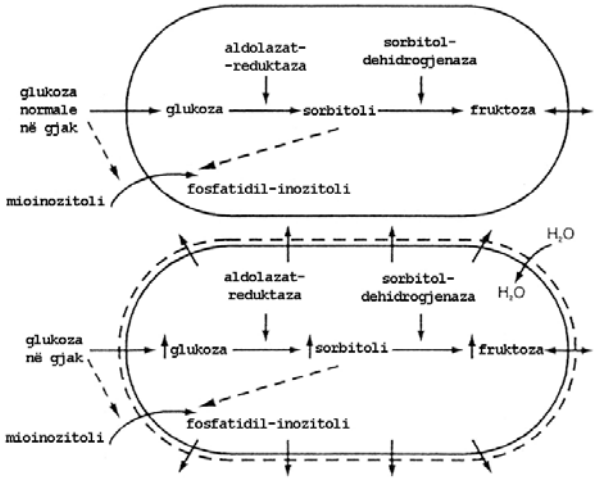


Figura 5-7. *Rruga sorbitolike dhe metabolizmi i mioinozitolit në normoglikemi dhe hiperglikemi. Në hiperglikemi, rritet hyrja e glukozës në qelizat e indeve të pavarshme në insulinë. Me këtë, stimulohet rruga sorbitolike, meqë reduktaza e aldolazës ka afinitet më të vogël për glukozë, kështu që për aktivitet të këtij enzimi është e nevojshme përqëndrimi i madh i glukozës. Grumbullimi i sorbitolit dhe fruktozës rritë osmolaritetin brendaqelizor kështu që në qeliza hynë uji dhe ato bymehen. Glukoza kompetiton për mekanizmin transportues me të cilin mioinozitoli hyn në qelizë, kështu që hiperglikemia e zvogëlon hyrjen e tij në qelizë.*

Glukozilimi i hemoglobinës është shembull i studimit më të hershëm dhe më të mirë të glukozilimit të proteinave (shih 4. II. B2b). Përcaktimi i saj ka edhe aplikim praktik, sepse tregon shkallën e hiperglikemisë kronike. Përqëndrimi i ngritur i hemoglobinës së glukoziluar A_{1C}, tregon se sëmundja e sheqerit është mjekuar në mënyrë joadekuate.

B. HIPOGLIKEMITË

Hipoglikemia kupton zvogëlimin e përqëndrimit të glukozës në gjak nën vlerat normale. Simptomatologjia klinike rëndom vërehet pranë përqëndrimit prej 2,5 mmol/L dhe më të ulët. Mirëpo, rastet e veçanta, simptomet e hipoglikemisë, mund të paraqiten edhe në rastin e përqëndrimit shumë më të madh apo të mungojë kur përqëndrimi i glukozës në gjak është shumë i vogël (psh. 1,2 mmol/L). Kur dhe në çfarë forme do të manifestohen simptomet e hipoglikemisë, nuk varet vetëm nga përqëndrimi i glukozës në gjak, por edhe nga shpejtësia e zvogëlimit të përqëndrimit të saj.

Simptomet klinike të hipoglikemisë, mund të radhiten në dy grupe. Grupi i parë i simptomeve paraqitet kur përqëndrimi i glukozën në gjak zvogëlohet përnjëherë, kurse është i shkaktuar me tajimin e adrenalinës si hormon kundërregullues. Përcillet me zbehje, djersitje, dridhje, të rrahura të zemrës, ndjenjë të frikës dhe të shqetësimit. Grupit të dytë i përkasin simptomet e lidhura për sistemin nervor qendror. Hipoglikemia shkakton hipenergozë të trurit, sepse truri në kushte normale për nevojat metabolike shfrytëzon vetëm glukozën. Prej energjisë së prodhuar në këtë mënyrë, truri 80% e shfrytëzon për funksion, kurse 20% për mbajtjen e ndërtimit të vet. Varësisht nga shkalla e hipoglikemisë, simptomet e funksionit të dëmtuar menifestohen me mjegullim, kokëdhembje, të pamurit e turbulluar, ngadalësim të aktivitetit psikik, hutueshmëri dhe me komë. Kur nuk intervenohet me kohë, në rastin e hipoglikemive më të rënda, mund të shkaktohet vdekja. Format më të lehta, të panjohura, të cilat përsëriten, mund të shkaktojnë dëmtime të përhershme të funksioneve të trurit.

Sipas mënyrës së zanafillës, hipoglikemitë mund t`i ndajmë në ato të indukuara dhe në ato spontane (tab.5-2).

Tabela 5-2. *Ndarja e hipoglikemive dhe mekanizmat që e shkaktojnë*

HIPOGLIKEMITË E INDUKUARA
për shkak të aplikimit të insulinës ekzogjene
hipoglikemitë e shkaktuara me alkool
hipoglikemitë e shkaktuara me leucinë
hipoglikemitë postabsorbtive reaktive
HIPOGLIKEMITË SPONTANE
prodhimi i zvogëluar i glukozës
- deficiti i hormoneve kontrarregulluese
- deficiti i lindur i enzimeve të nevojshëm për glikogjenolizë apo glukoneogjenezë
- deficiti i substratit për glukoneogjenezë
- sëmundjet e fituara të mëlçisë
Shfrytëzimi i shtuar i glukozës
- hiperinsulinizmi organik
- ne rastin e tumoreve të mëdhenj, më së shpeshti mezodermal
- hipoglikemitë në kaheksi

1. Hipoglikemitë e shkaktuara

a) Hipoglikemitë e shkaktuara me përdorimin e insulinës ekzogjene, ose të barërave hipoglikemik oralë

Shpeshherë shkak i hipoglikemisë është doza e lartë e insulinës ose e barërave hipoglikemik oralë. Me përcaktimin e C-peptideve, mund të dallohet hiperinsulinizmi endogjen për shkak të tajimit të rritur të insulinës, nga

përdorimi ekzogjen i insulinës. C-peptidi është pjesë e molekulës së proinsulinës, e cila shkëputet gjatë kalimit të proinsulinës në insulinë, andaj gjatë hiperinsulinizmit endogjen përqëndrimi i tij plazmatik është i rritur (shih pjesën V. Cb). Edhe barërat tjera të ndryshme, si psh. salicilatet, sulfonamidet, fenilbutazoni dhe propranololi, mund të nxisin zanafillën e hipoglikemisë. Mekanizmat që shkaktojnë këtë, ende nuk janë plotësisht të sqaruar.

b) Hipoglikemitë e shkaktuara me alkool

Zënë fill për shkak të konfliktit të metabolizmit të alkoolit me glukoneogjenezën (shih kapit. e 4-të, IV. B2b). Hipoglikemia, do të zërë fill vetëm kur konsumimi i alkoolit përcjellet me uri shumëorëshe (12-72 orë), sepse atëherë shterren rezervat e glikogjenit në mëlçi.

c) Hipoglikemitë e shkaktuara me leucinë

Paraqitet krahas me tejndieshmërinë në leucinë, më shpesh në fëmijët deri në moshën 6-vjeçare. Mendohet se shkaku i tyre është tajimi tepër i madh i insulinës i nxitur nga leucina.

ç) Hipoglikemitë reaktive postabsorbtive

Këto shkaktohen 3-5 orë pas racionit të pasur me karbohidrate. Shkaku i tyre është tajimi i tepërt por i vonuar i insulinës. Mund të janë shenja më e hershme e metabolizmit të çrregulluar të karbohidrateve; te personat e tillë mund të zhvillohet më vonë sëmundja e sheqerit.

Këtu bëjnë pjesë edhe hipoglikemitë reaktive në kuadër të "sindromit dumping", pas resekcionit të lukthit, gastrektomisë dhe gastrojejunostomisë. Ato lajmërohen 1 deri 3 orë pas racionit të pasur me karbohidrate. Lajmërohen për shkak të zbrazjes së shpejtë të lukthit dhe apsorbimit të shpejtë të glukozës në zorrën e hollë, çka e rritë përqëndrimin e tyre në qarkullim dhe e shton sekretimin e insulinës (shih kapit. e 29-të, III. A1).

2. Hipoglikemitë spontane

Paraqiten pas urisë disa orëshe, deri në një ose dy ditë. Zënë fill për shkak të zvogëlimit të prodhimit dhe hyrjes së glukozës në qarkullim, ose për shkak të shfrytëzimit të rritur të glukozës.

a) Hyrja e zvogëluar e glukozës në qarkullim

Glukoza krijohet në mëlçi prej glikogjenit të deponuar, ose me glukoneogjenezë. Hipoglikeminë, do ta shkaktojnë të gjithë faktorët që pengojnë këto procese:

a) Deficiti i hormoneve që drejtpërdrejtë apo tërthorazi stimulojnë glikogjenolizën ose glukoneogjenezën. Shembull është hipopituitarizmi për shkak të deficitit të ACTH, ose sëmundja e Addisonit për shkak të deficitit të kortizolit.

b) Deficiti i lindur i enzimeve të nevojshme për glikogjenolizë ose glukoneogjenezë, për shembull deficiti i enzimit glukozo-6-fosfataza në glikogjenozën e tipit I.

c) Deficiti i substratit për glukoneogjenezë, sidomos alaninës. Te njerëzit e rritur normalë, gjatë urisë lirohet sasia e mjaftueshme e alaninës nga proteinat muskulare; me procesin e glukoneogjenezës në mëlçi prej saj krijohet glukoza. Mirëpo, te motakët dhe te fëmijët e vegjël, lehtë zë fill deficiti i alaninës. Për këtë arsye, te këta gjatë çrregullimeve gastrointestinale shpesh zë fill hipoglikemia me ketoacidozë.

ç) Sëmundjet e fituara të mëlçisë, të cilat e dëmtojnë glukoneogjenezën, psh. hepatiti viral dhe toksik ose staza në mëlçi gjatë dekompenzimit të rëndë kardiak.

b) Shfrytëzimi i shtuar i glukozës

Hipoglikemive të shkaktuara me shfrytëzimin e shtuar të glukozës u përkasin:

a) Hiperinsulinizmi për shkak të insulinomës, tumorit të qelizave β të ishujve të Langerhansit, të cilat tajojnë insulinë. Këto tumore më shpesh janë beninje, por mund të janë edhe malinje.

b) Hipoglikemia pranë përqëndrimit normal të insulinës, e cila përcjellë rritjen e tumoreve të mëdhenj mezodermal. Zanafilla e hipoglikemisë shpjegohet me harxhimin e shtuar të glukozës në këto tumore dhe me tajimin tumoral të materieve që kanë veprim të ngjashëm me insulinën.

c) Hipoglikemitë në kaheksi, që zhvillohen gjatë urisë për shkak të shterrjes së rezervave energjetike prej indit dhjamor.

C. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TË GLIKOGJENIT

Glikogjeni është polimer i glukozës i degëzuar në formë të kaçubës, që e karaktorizojnë dy tipe të lidhjeve glukozide α–1,4 dhe α–1,6. Kjo e fundit e përbënë pikën e degëzimit, në të cilën prej degëve kryesore qendrore ndahen degët anësore, rëndom pas 8-12 mbetjeve linearisht të lidhura. Për sintezën dhe zbërthimin e glikogjenit janë përgjegjës shumë enzime. Me veprimin e glikogjen sintetazës linearisht lidhen molekulat e glukozo-1-fosfatit, ndërsa krijimin e degëve anësore e katalizon enzimi amilo (1,4 → 1,6) transglukozidaza e cila i zhvendos mbetjet glukozike nga pozita α-1,4 në α–1,6. Insulina, si dhe ngritja e përqëndrimit brendaqelizor të glukozës, aktivojnë glikogjen-sintetazën. Përkundër kësaj, adrenalina dhe glukagoni e zvogëlojnë aktivitetin e glikogjen sintetazës me ndërmjetësimin e cAMP-së që zë fill me aktivizimin e adenilat-ciklazës. Në anën tjetër, insulina e pengon aktivitetin e adenilat-ciklazës dhe e zvogëlon përqëndrimin e cAMP-së.

Për zbërthimin e glikogjenit me çarjen e lidhjeve 1,4-α glukozidike përgjegjëse është fosforilaza të cilën e aktivizon cAMP. Në zbërthimin e glikogjenit bashkëvepron edhe oligo-

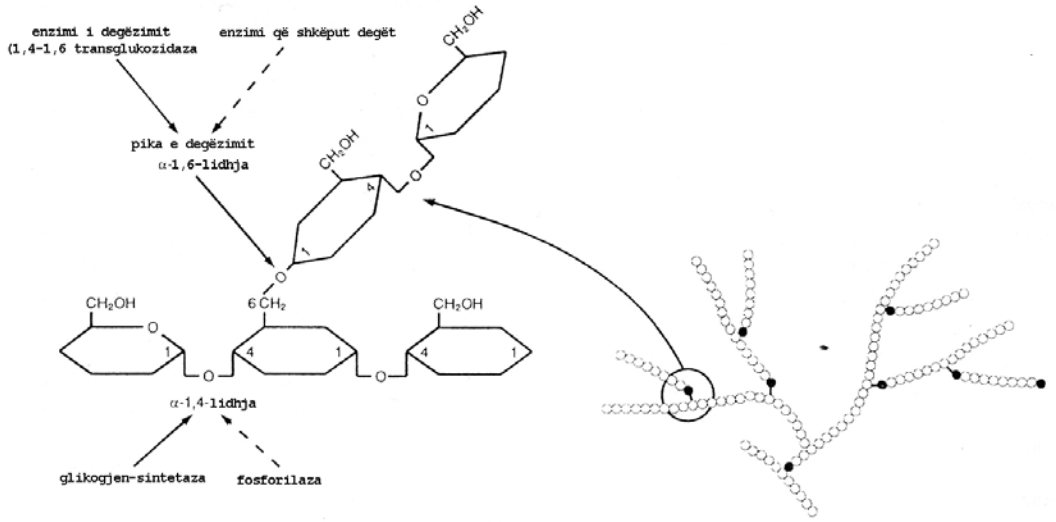


Figura 5-8. *Një pjesë e molekulës së glikogjenit dhe vendet përfshirëse të veprimit të enzimit. Shigjetat e plota shënojnë enzimet e sintezës, kurse ato me vija të këputura enzimet e zbërthimit.*

1,4-glukagon-transferaza dhe 1,6 glukozidaza. Fosforilaza prej glikogjenit liron molekulën e glukozo-1-fosfatit deri në kufi të caktuar, rëndom derisa nuk mbesin 4 mbetje të glukozës në zingjirin e bërthamës së glikogjenit. Zbërthimin e mëtejmë e vazhdon enzimi për çarjen e degëve me aktivitet të dyfishtë (oligo-1,4–1,4-glukagon-transferaza dhe amilo1,6-glukozidaza), i cili me veprimin e tij definitiv e zbërthen lidhjen 1,6-glukozidike dhe e liron glukozën e lirë (fig. 5-8).

Glikogjenozat janë sëmundje të shkaktuara me çrregullimet e lindura të disa enzimeve të nevojshme për sintezën ose zbërthimin e glikogjenit. Pasojë e këtij çrregullimi është krijimi i formave jonormale të glikogjenit ose zbërthimi i çrregulluar i tij, andaj ai grumbullohet në sasi të mëdha në mëlçi dhe në organet tjera, kryesisht në muskuj.

Tabela 5-3. *Ndarja e glikogjenozave*

TIPI ÇRREGULLIMI THEMELOR	KARAKTERISTIKAT KLINIKE
SËMUNDJET HIPOGLIKEMIKE TË MËLÇISË	
Ia deficiti i glukozo-6-fosfatazës	Hipoglikemia, hepatomegalia, diateza hemoragjike, veshkët e rritura, shtati i shkurtër, zhvillimi i ngadalësuar
Ib supozohet deficiti i G-6-P translokazës Mikrozomale	si në tipin Ia, plus neutropenia dhe infeksionet rekurente
III deficiti i enzimeve që çajnë degët	hipoglikemia, hepatomegalia, ndonjëherë shtati i shkurtër dhe zhvillimi i vonuar, miopatia mesatare e cila ndonjëherë keqësohet në moshën e rritur
VI[a] deficiti i fosforilazës së mëlçisë	hepatomegalia dhe ndonjëherë hipoglikemia
deficiti i kinazës së fosforilazës b të mëlçisë	hepatomegalia dhe kohëpaskohe hipoglikemia
GLIKOGJENOZAT MUSKULARE	
V deficiti i fosforilazës muskulare	dhembje, shtangime, mioglobinuria në angazhim
VII deficiti i fosfofruktokinazës muskulare	si në tipin V, pranë anemisë mesatarisht të shprehur hemolitike
TË PAKLASIFIKUARA	
II deficiti i α-glukozidazës lizozomale	te fëmijët: dobësia muskulare, hipotonia, insuficienca e zemrës, vdekja e hershme në rini: dobësimi progresiv i muskulaturës skeletore te të rriturit: dobësimi progresiv i muskulaturës skeletore, insuficienca e mushkërive
IV enzimet e degëzimeve	ciroza dhe insuficienca e rëndë e mëlçisë, dobësia dhe hipotonia, vdekja e hershme

[a] Më parë janë shënuar si tipi VIb, VIII apo IX.

Kur çrregullimi dëmton kryesisht mëlçinë, flitet për *glikogjenozën e mëlçisë*, kurse kur kryesisht përfshinë muskujt, duke inkuadruar miokardin, flitet për *glikogjenozën muskulare.* Në tabelën 5-3 janë paraqitur tipet e glikogjenozës, mekanizmat fispatologjikë që i shkaktojnë dhe karakteristikat qenësore të tyre klinike.

Çrregullimi më i shpeshtë është tipi Ia (sëmundja e von Gierk-ut ose glikogjenoza hepato-renale), në të cilën në mëlçi dhe veshkë mungon enzimi glukozo-6-fosfataza. Për këtë shkak, prej glukozo-6-fosfatit nuk mund të lirohet glukoza, gjë që shkakton hipoglikemi e ajo më tej frenon tajimin e insulinës. Pasojë e kësaj është lipoliza e shtuar, sepse deficiti i insulinës e nxitë lipazën e ndieshme në hormone. Zhvillohet ketoacidoza, hiperlipidemia, infiltrimi yndyror i mëlçisë dhe ksantomet në lëkurë. Si reakcion në hipoglikemi, rritet tajimi i adrenalinës. Nën veprimin e saj në mëlçi dhe në muskuj rritet glikogjenoliza, e kjo e rritë zbërthimin anaerob të glukozës dhe krijimin e acidit laktik. Zbërthimi i glukozës është i rritur edhe me rrugën fosfoglukonate; kjo shkakton krijimin e shtuar të nukleotideve dhe hiperuriceminë, e cila klinikisht mund të manifestohet si giht (shih kapit. e 6-të, IV. A3)

Krijimi dhe deponimi i shtuar i glikogjenit në mëlçi dhe në veshkë, gjë që klinikisht manifestohet me rritjen e këtyre organeve, me gjasë zë fill për shkak të ndieshmërisë së glikogjen-sintetazës në koncentrim të lartë brendaqelizor të glukozo-6-fosfatit.

II. Çrregullimet e metabolizmit të lipideve

Lipidet, kimikisht janë grup heterogjen i komponimeve, të cilat i lidhë vetia e përbashkët fiziko-kimike e patretshmërisë në ujë, e cila u jep edhe veti të përbashkëta metabolike. Lipidet absorbohen si micele, barten me gjak në komplekse me proteina si lipoproteina, dhe grumbullohen në qeliza nëse hyrja ose sinteza e tyre është e rritur, apo zbërthimi është i zvogëluar. Nga kjo edhe dalin tri grupe kryesore të çrregullimit të metabolizmit të lipideve: çrregullimet e absorbimit, çrregullimet e lipoproteinave dhe çrregullimet e grumbullimit të lipideve. Çrregullimet e absorbimit të lipideve janë përshkruar në kapitullin mbi fispatologjinë e sistemit gastrointestinal (kapit. i 29-të, III. A), andaj këtu do të përshkruhen vetëm çrregullimet e lipoproteinave dhe grumbullimi i lipideve.

A. ÇRREGULLIMET E LIPOPROTEINAVE

Lipidet janë të patretshme në ujë, andaj bartja e tyre me gjak është e mundur vetëm kur formojnë komplekse me proteinat (apoproteinat), të ashtuquajturat lipoproteinat. Vetitë e lipoproteinave, veçmas janë paraqitur në tabelën 5-4, kurse ndërtimi molekular i grimcës tipike lipoproteinike në figurën 5-9.

Çrregullimet e metabolizmit të lipoproteinave, zënë fill për shkak të ndryshimeve në sintezën apo zbërthimin e tyre.

Tabela 5-4. *Karakteristikat fizike dhe kimike të lipoproteinave në plazmën e njeriut*

Lloji i lipoproproteinës	Hilomikronet	Lipoproteinat me dendësi shumë të vogël	Lipoproteinat me dendësi mesatare (angl. intermediated density)	Lipoproteinat me dendësi të vogël (angl.low density lipoproteins)	Lipoproteinat me dendësi të madhe (angl.high density lipoproteins)
Shkurtesa	-	VLDL	IDL	LDL	HDL
dendësia (g/ml)	≤ 0,94	0,94-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
madhësia e grimcës (nm)	80-1000	25-80	25-35	18-28	5-12
lëvizshmëria elektroforetike	mbesin në fillim	pre-β	pre-β të ngadalshëm	β	α
përmbajtja e proteinave (%)	1-2	8-10	10-15	20-25	45-55
apoproteinat kryesore apoproteinat jokryesore	B48,CI,CII, CIII,E AI,AII,AIV,H, E	B100,CI,CII, CIII, E, D,H	B100,CI,CII, CIII,E	B100 E,CIII	AI,AII E (vetëm në HLD_1) F
përmbajtja e lipideve (%)	98-99	89-94		75-80	50-55
folipideve	2-9	13-20	15-25	18-25	23-32
holesterolit të esterifikuar	2-4	8-13	15-25	20-45	10-20
holesterolit të lirë	1-3	5-10	7-12	6-15	3-5
trigliceridеve	30-95	45-65	36-40	5-12	4-5
veprimi aterogjen	i vogël	i madh	i madh (?)	shprehimisht i madh	Vepron si mbrojtës

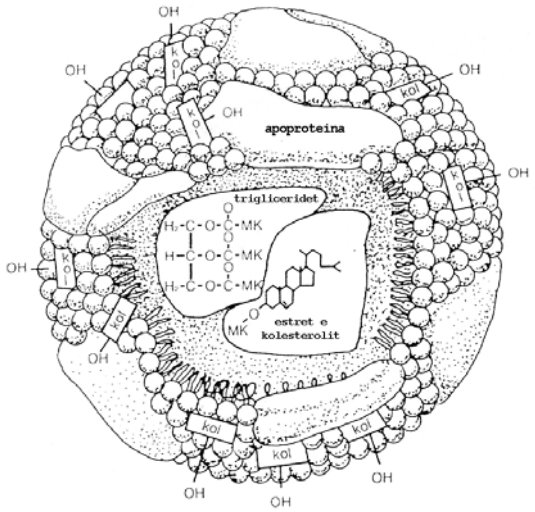


Figura 5-9. *Modeli i ndërtimit molekular të grimcës lipoproteinike. Grimca është me formë sferike, kurse përbëhet nga bërthama hidrofobe e cila përmbanë lipidet jopolare (trigliceridet dhe estret holesterolike) dhe shtresa hidrofile sipërfaqësore e lipideve polare (fosfolipidet dhe holestreroli i paesterifikuar). Apoproteinat janë të vendosura në sipërfaqe, por pjesët jopolare të tyre depërtojnë edhe deri në bërthamë. Dallimet në madhësi të grimcave lipoproteinike, para së gjithash varen nga sasia e lipideve jopolare, të cilat e krijojnë bërthamën. AY - acidi yndyror, HOL -holesteroli.*

Lipidet ekzogjene dhe endogjene, metabolizohen në organizëm në dy mënyra (fig. 5-10).

Lipidet ekzogjene, gjegjësisht trigliceridet dhe holesteroli prej ushqimit në qelizat epiteliale të zorrës së hollë, së bashku me apoproteinat formojnë hilomikronet. Ato me limfë e pastaj me gjak, arrijnë në kapilarët e indit dhjamor dhe muskular. Me veprimin e lipazës lipoproteinike (LPL), e cila ndodhet në sipërfaqen qelizore të qelizave endoteliale kapilare dhe me ndihmën e apoproteinës C II (apo CII) e cila e aktivon, në këto inde trigliceridet hidrolizohen. Acidet e formuara yndyrore dhe monogliceridet kalojnë nëpër qelizën endoteliale dhe hyjnë në qelizën yndyrore ku deponohen të riesterifikuara në trigliceride, kurse në qelizat muskulare oksidohen dhe shërbejnë si burim i energjisë (fig. 5-11). Grimcat e mbetura të hilomikroneve shkojnë në mëlçi. Ato tashmë në bërthama kanë më pak trigliceride dhe më shumë holesterol të esterifikuar, ndërsa përmbajtja e apoproteinave u është ndryshuar për shkak të këmbimit të apoproteinave me HDL. Falë aftësisë së apo E, për të cilën në sipërfaqe të hepatocitit ekzistojnë receptorët specifikë, grimcat e mbetura me endocitozë, do të futen në hepatocite dhe do të katabolizohen me ndihmën e enzimeve lizozomale. Holesteroli i lirë i krijuar nga katabolizmi në mëlçi, pjesërisht shndërrohet në acidet biliare, të cilat ekskretohen me zorrën e hollë ku mundësojnë absorbimin e lipideve prej ushqimit, pjesërisht ekskretohet i pandryshuar në bilë, ndërsa pjesërisht reesterifikohet dhe si përbërës i VLDL shkon në qarkullim.

Trigliceridet endogjene të sintetizuara në mëlçi, pas racionit me karbohidrate në tepricë (karbohidratet në mëlçi kalojnë në acidet yndyrore dhe ato esterifikohen dhe me glicerol formojnë trigliceridet), janë përbërës kryesor i bërthamës së VLDL. Këto grimca prej mëlçisë me qarkullimin e gjakut arrijnë në kapilarë, ku me veprimin e lipazës lipoproteinike (fal kalimit të apo CII prej HDL në VDL) hidrolizohen e pastaj resintetizohen në qelizat yndyrore. Thërmitë e mbetura të tyre (të quajtura IDL), pas kalimit të gati të gjitha apoproteinave, pos apo B, prej tyre në HDL, një pjesë e vogël katabolizohet në mëlçi, kurse pjesa më e madhe në qarkullimin e gjakut shndërrohet në LDL. Pra, në mes VLDL dhe LDL, ekziston raporti i paraardhësit dhe produktit. LDL lidhet për receptorët LDL specifik (specifik për apo B 100), në qelizat e shumicës së indeve dhe kështu me endocitozë hyjnë në qeliza. LDL janë bartësit kryesorë të holesterolit në organizëm.

Esteret holesterolike, hidrolizohen në qeliza me veprimin e holesterol-esterazës lizozomale (lipaza e thartë). Holesteroli i liruar shërbenë për sintezën e membranës qelizore dhe si paraardhës i hormoneve steroide dhe të acideve biliare, ndërsa proteazat lizozomale zbërthejnë apoproteinat në aminoacide (fig. 5-12).

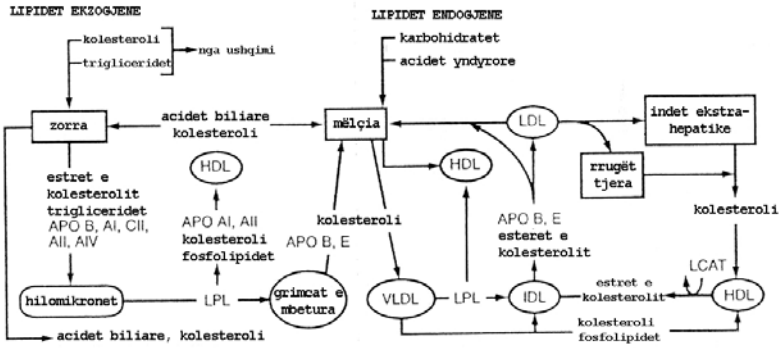


Figura 5-10. *Rrugët metabolike të lipoproteinave. Për domethënien e LDL, HDL, IDL dhe apoproteinave, shih tab. 5-4; LPL është lipaza lipoproteinike, kurse LCAT lecitinë-acil-transferaza.*

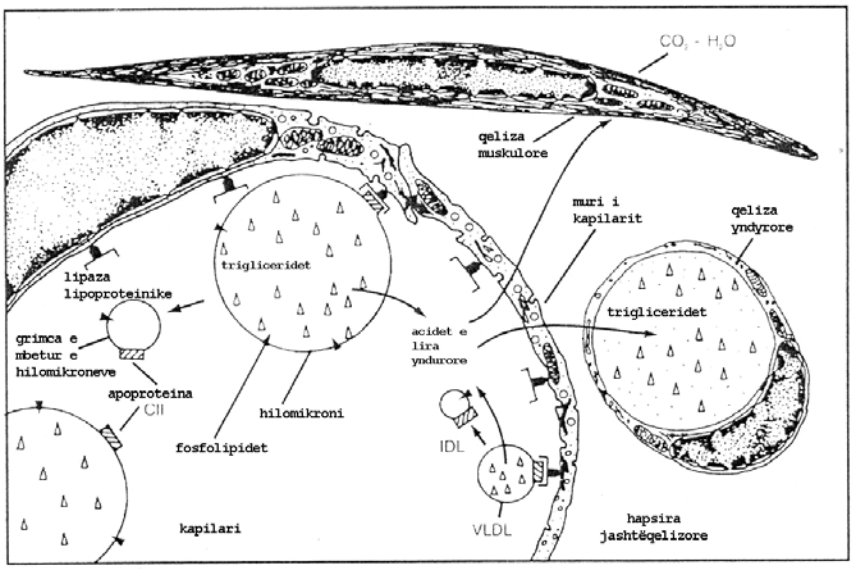


Figura 5-11. *Katabolizmi i lipoproteinave të begatshme me trigliceride.*

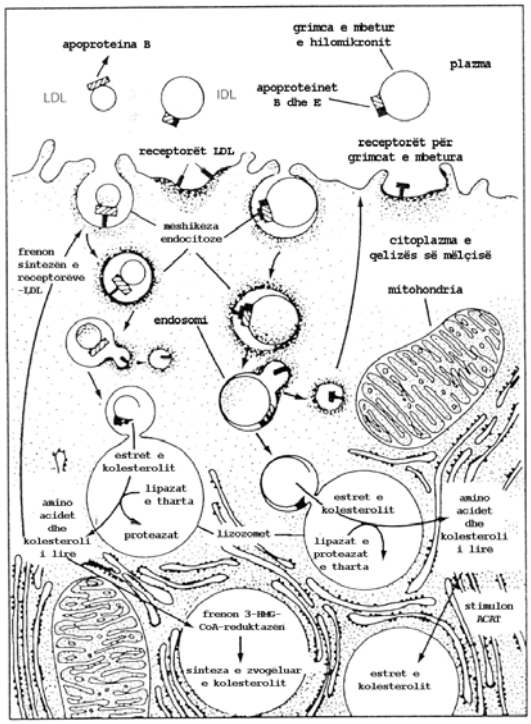


Figura 5-12. *Katabolizmi i lipoproteinave të begatshme me holesterol.*

Holesteroli i lirë në qelizë e frenon sintezën dhe kështu e zvogëlon aktivitetin e 3-hidroksimetilglutaril-CoA-reduktazës, e cila katalizon krijimin e acidit mevalonik (paraardhës i holesterolit). Në këtë mënyrë, holesteroli i lirë ekzogjen e frenon sintezën e holesterolit në qelizë. Njëkohësisht, ai me lidhjen e përkundërt negative, duke e zvogëluar sintezën e LDL-receptorëve, e kufizon hyrjen e mëtejme të holesterolit në qeliza. Holesteroli i lirë në qelizë, e rritë pavarësisht esterifikimin e vet duke nxitur aktivitetin e acetil-CoA-holesterol-acil-transferazës (ACAT). Ky holesterol i esterifikuar pastaj mund të deponohet në qeliza. Përmbajtja e holesterolit në qeliza varet edhe nga eliminimi i tij nga qeliza, me ç'rast rolin kryesor e ka HDL në gjak. Ai në të vërtetë lidhë estret jopolare holesterolike të krijuara, me lidhjen e molekuleve të tepërta të kolesterolit të lirë polarë nga qelizat me acidet yndyrore nga membrana qelizore.

Kur sasia e LDL në gjak është shumë e madhe, një pjesë të LDL e fagocitojnë qelizat e SRE, kështu që kolesteroli grumbullohet në to. Me shkatërrimin e këtyre qelizave, holesteroli shkon në HDL. Në sipërfaqen e HDL gjindet enzimi lecitinë-holesterol-acil-transferaza (LCAT), që në prani të apo AI esterifikon holesterolin. Esteret e formuara të holesterolit së bashku me apo C, kalojnë në VLDL e pastaj edhe në LDL. Me këtë mbyllet rrethi i metabolizmit të lipoproteinave.

1. Hiperlipoproteinemitë

Çrregullimi i metabolizmit të grimcave lipoproteinike, për shkak të sintezës së tepërt ose të zbërthimit të pamundësuar, shkakton grumbullimin e llojeve të caktuara të grimcave në gjak. Kjo quhet hiperlipoproteinemia (Tab. 5-5). Varësisht nga shkaku, hiperlipoproteinemitë ndahen në parësore dhe dytësore. Parësoret janë të shkaktuara me gabimet e trashëguara të metabolizmit të lipoproteinave, kurse dytësoret zënë fill si fenomene përcjellëse të disa sëmundjeve ose për shkak të marrjes së disa barërave.

a) Hiperlipoproteinemitë parësore

Hiperholesterolemia familjare është sëmundja më e shpeshtë e trashëguar. Paraqitet në rreth 0,2% të

popullatës, kurse trashëgohet në mënyrë autosome dominante. Është e shkaktuar me mutacionin e gjenit, i cili jep instrukcione për sintezën e LDL-receptorëve. Meqë pa u lidhur për receptorët LDL nuk mund të endocitohen, rritet përqëndrimi i LDL dhe me këtë edhe i holesterolit në plazmë (hiperlipoproteinemia e tipit 2a ose rrallë 2b). Njëkohësisht, për shkak të zvogëlimit hyrjes së holesterolit në qelizë përmes LDL, në të rritet aktiviteti i 3-hidroksimetil-CoA-reduktazës (HGM-CoA-reduktazës) dhe sinteza e holesterolit. Mutacionet e shumta të gjeneve për LDL-receptorë (shih kapit. e 2-të, I.C) në mënyrë të ndryshme e ndërprejnë ose e zvogëlojnë sintezën ose ndikojnë në ndërtimin dhe funksionin e LDL-receptorëve. Sipas pasojave të këtyre mutacioneve dallojmë 4 lloje të ndryshme të LDL-receptorëve (fig. 5-13).

Tabela 5-5. *Ndarja klinike e hiperlipoproteinemive (Fredrickson)*

LLOJI I HIPERLI-POPROTE-INEMISE	PËRQËNDRIMI I NGRITUR I LIPOPROTEI NAVE	LIPIDEVE
1	hilomikronet	trigliceridet
2a	LDL	holesteroli
2b	LDL + VLDL	holesteroli +trigliceridet
3	IDL	trigliceridet + olesteroli
4	VLDL	trigliceridet
5	VLDL +hilomikronet	trigliceridet + olesteroli

Për shkak të sasisë së madhe të LDL në gjak, këto grimca hyjnë në muret arteriale, kështu që në heterozigotët zhvillohen ateroskleroza e hershme ose shumë e shprehur. Homozigotët vdesin prej pasojave të aterosklerozës, sidomos prej infarktit akut të miokardit, rëndom para moshës 20 vjeçare e ndonjëherë edhe në fëmijërinë e hershme. Me depozitimin e esterëve të holesterolit prej LDL në makrofage në intersticium, ato shndërrohen në të ashtuquajturat qeliza shkumuese (janë plotë me fluska të yndyrës, andaj duken si shkumë). Së bashku me kristalet e formuara jashtëqelizore, këto qeliza formojnë ksantoma, më shpesh në tetivën e Ahilit, pastaj tetivat e gjunjëve, brrylit dhe shuplakës së dorës. Me depozitimin e holesterolit në indin e shkriftë të kapakëve të syrit, formohen grumbuj të verdhë (të ashtuquajturat ksantome), ndërsa në korne arcus corneae.

Apolipoproteina B100 defekte familjare, është forma e dytë e hiperholesterolemisë së trashëguar. Kemi të bëjmë me mutacionin, i cili e ndryshon strukturën apo B100 në vendin e lidhjes për LDL-receptorët (zëvendësimi i aminoacidit të 3.500-të argininës me glicinë). LDL, i cili përmban apo B100 kështu të mutuar lidhet dobët për LDL-receptorët normalë (vetëm 2-4% të aktivitetit lidhës). Pasojat metabolike dhe fispatologjike janë të ngjashme me hiperholesteroleminë familjare. Duket se ky mutacion i apo B100 është njësoj i shpesht si edhe të gjitha mutacionet e LDL-receptorëve.

Deficiti i fituar i LDL-receptorëve në hepatocite zë fill për shkak të marrjes së tepërt të ushqimit të yndyrshëm. Teprica e holesterolit në ushqim me lidhje të përkundërt negative e zvogëlon sintezën e LDL-receptorëve. Me këtë, qelizat hepatike "mbrohen" nga hyrja e tepërt e holesterolit me grimca të LDL,

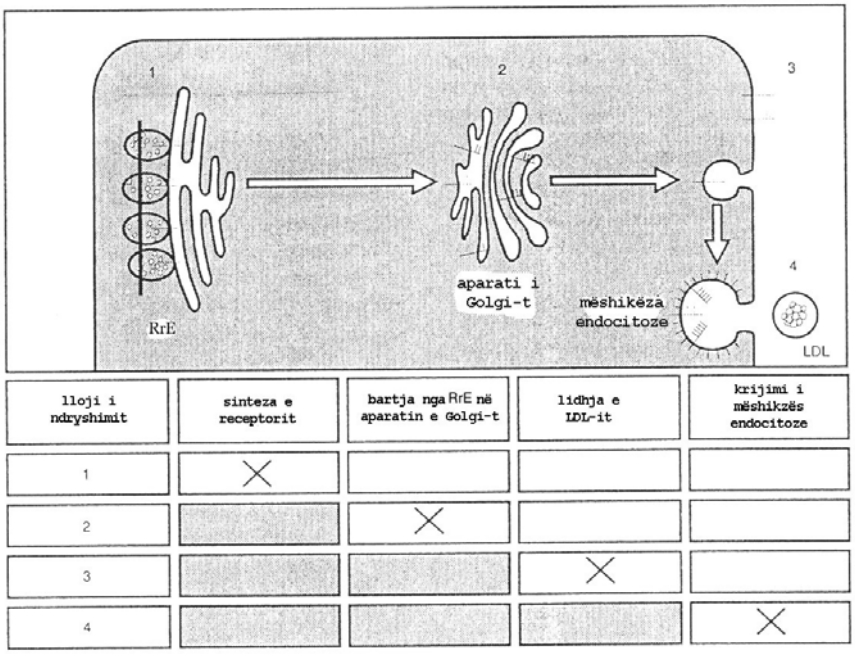


Figura 5-13. *Katër llojet e ndryshimeve me mutacion të LDL-receptorëve. I pari pamundëson sintezën e receptorëve, i dyti pamundëson bartjen e receptorëve të sintetizuar deri në membranën qelizore, i treti shkakton krijimin e receptorëve të ndryshuar, të cilët nuk mund të lidhin LDL, kurse në të katërtin receptorët janë normalë, por nuk mund të formohen mëshikëzat endocitare, andaj grimcat LDL nuk mund të hyinë në qelizë. RrE - rrietëza endoplazmatike*

por procesi shkakton rritjen e sasisë së LDL në gjak. Hiperholesteroleminë e shkaktuar me këtë mekanizëm e gjejmë edhe te personat me *hiperholesteroleminë poligjenike.* Këta persona kanë ndryshime të vogla, gjenetikisht të shkaktuara të sintezës së proteinave, të cilat ndërmjetësojnë absorbimin e holesterolit në zorrë, sintezën e acideve biliare, holesterolit dhe sintezën ose katabolizimin e LDL. Andaj, marrja e ushqimit të pasur me holesterol, shkakton aterosklerozën e hershme dhe shumë të shprehur, por jo edhe ksantome.

Deficiti familjar i lipazës lipoproteinike është çrregullim i rrallë, i cili trashëgohet në mënyrë autosome recesive. Gabimi është në ndërtimin e lipazës lipoproteinike. Hilomikronet nuk mund të katabolizohen normalisht, andaj pas racionit që përmban yndyra, ato grumbullohen në gjak, gjë që dukshëm e rritë përqëndrimin e trigliceride në plazmë (hiperlipoproteinemia I). Sasi të mëdha të hilomikroneve në gjakun e këtyre pacientëve mund të konstatohen bile edhe pas urisë disaditëshe ose marrjes së ushqimit pa kurrfarë yndyre (te personat e shëndoshë hilomikronet zhduken nga gjaku pas 12 orë urie). Kalimi i sasisë së madhe të hilomikroneve nëpër kapilarët e pankreasit, qysh në moshën e të sapolindurit shkakton pankreatite të shpeshta. Në këta kapilarë, në hilomikrone veprojnë sasi të vogla të lipazës pankreatike, e cila prej indit përreth pankreasit depërton në kapilar dhe pjesërisht hidrolizon trigliceridet dhe fosfolipidet. Produktet toksike të cilat krijohen në këtë rast (acidet yndyrore, lizolecitina) e dëmtojnë membranën e qelizave pankreatike, kështu që prej tyre del edhe më tepër lipazë, gjë që mbyllë circulus vitiosum, që shkakton inflamacion.

Deficiti familjar i apoproteinës CII është çrregullim i rrallë, i cili trashëgohet në mënyrë autosome recesive. Për shkak të deficitit të apo CII, kofaktorit të rëndësishëm të lipazës lipoproteinike, ky enzim nuk aktivizohet, andaj në gjak grumbullohen hilomikronet dhe VLDL. Prandaj, zë fill hiperlipoproteinemia 5 ose më rrallë, 1. Sëmundja në homozigotët manifestohet me pankreatite që zënë fill me të njëjtin mekanizëm si edhe te pamjaftueshmëria e lipazës lipoproteinike.

Disbetalipoproteinemia familjare është çrregullim i trashëguar, në të cilin grumbullohen grimcat e pasura me trigliceride dhe holesterol, gjegjësisht IDL dhe grimca të mbetura të hilomikroneve në gjak. Këto janë grimca, të cilat edhe normalisht krijohen për shkak të veprimit të lipazës lipoproteinike në hilomikrone dhe VLDL. Për katabolizmin e tyre është kyç apo E që lidhet për receptorët e vet në sipërfaqen e hepatociteve dhe kështu mundëson endocitozën e IDL dhe grimcave të mbetura të hilomikroneve në qelizat hepatike dhe zbërthimin e tyre me enzimet lizozomale. Nga ndryshimet në gjenin, i cili jep udhëzime për sintezën e apo E në homozigot krijohet apo E e tillë që nuk mund të lidhet për receptorët në mëlçi. Prandaj nuk ka endocitozë të IDL dhe grimcave tjera të hilomikroneve, por ato grumbullohen në gjak dhe zë fill hiperlipoproteinemia 3. Për shkak të deponimit të lipideve prej këtyre grimcave, në muret arteriale zë fill ateroskleroza e hershme dhe shumë e shprehur.

Hipertrigliceridemia familjare gjithashtu është çrregullim relativisht i shpeshtë, që trashëgohet në mënyrë autosome dominante. Manifestohet në pubertet ose në moshën e hershme dhe te të rriturit. Mendohet se është në pyetje çrregullimi i aftësisë së katabolizimit të trigliceride prej VLDL, çka e rritë përqëndrimin e LDL në gjak e me këtë edhe të trigliceride në plazmë. Aktiviteti i lipazës lipoproteinike në këta të sëmurë është normal.

Hiperlipidemia e kombinuar familjare është çrregullim i shpeshtë, i cili trashëgohet në mënyrë autosome dominante. Te pacientët prodhimi i VLDL në mëlçi është i rritur. Varësisht nga çrregullimi i njëkohësishëm i faktorëve që rregullojnë shndërrimin e VLDL në LDL dhe katabolizmin e LDL, krijimi i tepërt i VLDL, mund të manifestohet me grumbullimin e VLDL në gjak (hipertrigliceridemia, gjegjësisht hiperlipoproteinemia 2a), LDL (hiperholesterolemia gjegjësisht hiperlipoproteinemia 4) ose e të dy llojeve të grimcave njëkohësisht (hiperlipoproteinemia 2b). Pacientët shpesh kanë aterosklerozë të hershme.

Hiperalfalipoproteinemia familjare. Shkaku i rritjes së sasisë së HDL në gjakun e personit me këtë ndryshim nuk është i njohur. Ndryshimi me gjasë trashëgohet në mënyrë autosome dominante, ndërsa personat, në të cilët lajmërohet nuk kanë kurrfarë ankesash, por përkundrazi, jetojnë më gjatë dhe rrallë sëmuhen prej aterosklerozës. Kjo shpjegohet me atë që HDL eliminon holesterolin prej grumbujve aterosklerotikë në muret e arterieve.

b) Hiperlipoproteinemitë dytësore

Hiperlipoproteinemitë janë fenomene të shpeshta përcjellëse te disa sëmundje, ose janë pasojë e marrjes së disa barërave.

Sëmundja e sheqerit është gjendje në të cilën lajmërohen tri forma të hipertrigliceridemisë.

1. Hipertrigliceridemia mesatare (rritja e sasisë së VLDL në gjak), te pacientët me ketoacidozë akute zë fill me lirimin e shtuar të VLDL prej mëlçisë, për shkak të acideve të lira yndyrore prej indit dhjamor.

2. Hipertrigliceridemia e theksuar si pasojë e rritjes së sasisë së VLDL e ndonjëherë edhe e hilomikroneve në gjakun e të sëmurëve me sëmundje të gjatë e të pamjekuar të sheqerit, zë fill për shkak të eliminimit të zvogëluar të VLDL dhe hilomikroneve prej qarkullimit nga zvogëlimi i aktivitetit të lipazës lipoproteinike, megjithate, kjo në anën tjetër është pasojë e mungesës së gjatë të insulinës. I njëjti mekanizëm shkakton hiperlipoproteineminë e tipit 4, gjegjësisht 5 në pacientët me sëmundjen e von Gierke-ut (glikogjeneza e tipit Ia).

3. Rritja e lehtë deri e mesme e sasisë së VLDL në gjak, në disa pacientë adipozë me sëmundje të kontrolluar të sheqerit, me gjasë është e shkaktuar me ekzistimin e njëkohësishëm të hipertrigliceridemisë familjare

Marja e alkoolit në sasi të mëdha, shkakton rritje mesatare asimptomatike të VLDL, gjegjësisht trigliceride, d.m.th. hiperlipoproteineminë e tipit 4. Etanoli, gjegjësisht rritja e sasisë së NADH që krijohet nga metabolizmi i etanolit me ndihmën e dehidrogjenazës alkoolike, frenon oksidimin e acideve yndyrore e njëkohësisht e nxitë sintezën e tyre në mëlçi. Teprica e acideve yndyrore që ka zënë fill kështu, esterifikohet dhe formon trigliceride. Një pjesë e kësaj teprice të trigliceride grumbullohet në mëlçi dhe zë fill mëlçia e rritur yndyrore, karakteristike për alkoolikët (shih kapit. e 30-të, I. C4).

Disa alkoolikë, me sasi shumë të rritur të VLDL në gjak kanë hiperlipoproteineminë e tipit 5. Meqë te ata, aktiviteti i LPL nuk është i shtuar e kanë shumë VLDL,

grimca të VLDL dhe hilomikrone për sasinë relativisht të pamjaftuar të enzimit të lipazës lipoproteinike, të cilat duhet t`i hidrolizojnë, kështu që hilomikronet grumbollohen në gjak.

Kontraceptivët oralë, të cilët përmbajnë estrogjene, stimulojnë lirimin e VLDL nga mëlçia. Por, meqë në shumicën e femrave njëkohësisht është i rritur katabolizmi i VLDL, rëndom vetëm lehtë rritet përqëndrimi i trigliceride në plazmë. Mirëpo, te gratë të cilat kanë hipergliceridemi familjare apo hiperlipideminë e kombinuar familjare, kurse marrin kontraceptive, nuk mund të rritet katabolizmi i VLDL kështu që sasia e tij në gjak rritet. Atëherë, ato me hilomikrone kompetitojnë për lipazën lipoproteinike dhe zë fill hilomikronemia dytësore, e cila mund të shkaktojë pankreatite. Kontraceptivët, të cilët përmbajnë shumë progesterone, e zvogëlojnë përqëndrimin e HDL në gjak, kështu që rritet rreziku nga ateroskleroza.

Glukokortikoidet e rrisin lirimin e VLDL nga mëlçia. Meqë në katabolizmin e tyre nuk ka kurrfarë ndryshimesh, sasia e LDL në gjak rritet, kështu që zhvillohet hiperlipoproteinemia e tipit 2a apo 2b. Ky mekanizëm shkakton dukurinë e hiperlipoproteinemisë në sindromin e Cushingut.

Në **hipotireozë**, zvogëlohet katabolizmi i IDL dhe LDL (tiroksina është e rëndësishme për sintezën e LDL-receptorëve), kështu që paraqitet hiperlipoproteinemia e tipit 2a, e më rrallë e tipit 3. Te të sëmurit me anoreksinë neurotike, për shkak të zvogëlimit të tajimit të kolesterolit dhe acideve biliare, LDL grumbullohet në gjak dhe zë fill hiperlipoproteinemia e tipit 2a.

Në **uremi**, për shkak të zvogëlimit të aktivitetit të katabolizmit të VLDL, zhvillohet hiperlipoproteinemia e tipit 4. Në sindromin nefrotik është i rritur lirimi i VLDL nga mëlçia dhe është i zvogëluar katabolizmi i tij, kështu që zhvillohet hiperlipoproteinemia e tipit 2a apo 2b dhe ateroskleroza e hershme.

Te të sëmurit me **holestazë**, holesteroli dhe fosfolipidet nga bila depërtojnë në gjak. Për këtë shkak, në gjak mund të gjendet lipoproteina e veçantë (LP-X), e cila përbëhet prej holesterolit të paesterifikuar dhe fosfolipideve (shih kapit. e 29-të, II).

Në **hepatitin akut** (jofulminant), për shkak të zvogëlimit të sintezës dhe tajimit të LCAT nga mëlçia grumbullohet VLDL në gjak dhe zë fill hiperlipoproteinemia e tipit 4. Në të sëmurit me **karcinomën hepatocelulare,** grumbullohet LDL dhe zë fill hiperlipoproteinemia e tipit 2a, meqë nuk ka ndalje të sintezës së holesterolit në mëlçi me lidhjen e përkundërt, që do të ishte përgjigje normale në holesterolin nga ushqimi.

Në **lupusin eritematoz sistemik**, për shkak të lidhjes së IgG, gjegjësisht IgM me heparinën, e cila normalisht stimulon lipazën lipoproteinike, zvogëlohet aktiviteti i saj, e kjo shkakton grumbullimin e hilomikroneve në gjak dhe dukurinë e hiperlipo-proteinemisë së tipit 1.

Në rastin e **gamapative monoklonike** (mielomet, makroglobulinemitë, limfomet) IgG, gjegjësisht IgM krijojnë komplekse me IDL dhe VLDL, kështu që katabolizmi i këtyre grimcave ngadalësohet, ato grumbullohen në gjak dhe zë fill hiperlipoproteinemia e tipit 3 apo 4.

Disa **diuretikë** dhe **antihipertenzivë** (p.sh. bllokatorët selektivë dhe joselektivë të β-receptorëve, furosemidi, spironolaktoni, etj.), shkaktojnë hiperlipoproteinemi për shkak të rritjes së përqendrimit të LDL dhe VLDL në gjak. Mekanizmi me të cilin zë fill, ende nuk është i njohur.

2. Çrregullimet tjera të metabolizmit të lipoproteinave

Këtu bëjnë pjesë sëmundjet, të cilat kryesisht trashëgohen në mënyrë autosome recesive.

Abetalipoproteinemia është sëmundje e rrallë, në të cilën për shkak të pamundësisë së sintezës së apo B100 nuk lirohen hilomikronet dhe VLDL në gjak (andaj mungon LDL), edhe pse ka mjaftueshëm apo A, apo C dhe të gjithë lipidet e nevojshëm për krijimin e tyre. Andaj përqëndrimet e holesterolit dhe posaçërisht trigliceride në gjak janë shprehimisht të zvogëluara, kurse prej lipoproteinave në gjak ka vetëm HDL. Sëmundja vërehet që në moshën e motakëve, kurse manifestohet me steatore, për shkak të malabsorbimit të yndyrërave nga ushqimi. Malabsorbimi i vitamineve të tretshme në yndyrë, shkakton deficitin e vitamineve A, D, K dhe E. Posaçërisht është i shprehur deficiti i vitaminës E, i cili, pos me absorbim të zvogëluar nga ushqimi, është i shkaktuar edhe me mosekzistimin e LDL, bartësve kryesorë të vitaminës E në gjak. Mungesa e vitaminës E shkakton neuropati, miopati, ataksi dhe retinit pigmentoz të rëndë. Këmbimi i çrregulluar i lipideve nga lipoproteinat, me membranat e eritrociteve, ndryshon raportin e kolesterolit membranoz dhe fosfolipideve dhe stimulon akantocitozën (dukjen yllëzore të eritrocitit).

Hipobetalipoproteinemia është i vetmi prej këtyre çrregullimeve, i cili trashëgohet në mënyrë autosome dominante. Ky është ndryshim, në të cilin për shkak të sintezës së zvogëluar të apo B 100 në gjak, ka më pak VLDL dhe LDL. Këta persona, nuk kanë kurrfarë pengesa klinike, kurse heterozigotët jetojnë më gjatë dhe më rrallë kanë aterosklerozë. Homozigotët mund të kenë pengesa të ngjashme me ato në abetalipoproteinemi, por dukshëm më të lehta.

Sëmundja tangierike është sëmundje e rrallë, në të cilën për shkak të mungesës së HDL në gjak, paraqiten grimcat e mbetura jonormale të hilomikroneve të begatshme me esteret holesterolike. Këto grimca i fagocitojnë makrofaget, gjë që shkakton dukurinë e tonzileve të mëdha me ngjyrë portokalli të verdhë, turbullim të kornesë së syrit, splenomegali, hepatomegali dhe polineuropati.

Mungesa familjare e LCAT është sëmundje e rrallë, në të cilën për shkak të aktivitetit të zvogëluar të LCAT në gjak, grumbullohen holesteroli i paesterifikuar dhe fosfatidilholina, kurse përqëndrimi i holesterolit të esterifikuar është i zvogëluar. Për këtë arsye, është e ndryshuar përbërja e të gjitha lipoproteinave. Kalimi i intensifikuar i holesterolit të paesterifikuar prej lipoproteinave në membranat qelizore, shkakton ndryshime të enëve të gjakut të glomeruleve dhe insuficiencën e veshkëve. Ky mekanizëm nxiton edhe aterosklerozën e hershme, shumë të theksuar, turbullimin e kornesë dhe aneminë hemolitike.

Sëmundja e syve të peshkut është sëmundje e rrallë e shkaktuar me mungesën e LCAT, por vetëm të asaj forme të

enzimit e cila vepron në HDL, por jo edhe të asaj e cila vepron në VLDL dhe LDL. Pacientët kanë turbullim të theksuar të kornesë, sipas të cilës edhe është emërtuar sëmundja, ndërsa nuk kanë anemi hemolitike, e as dëmtim të veshkëve.

Ksantomatoza e trurit dhe tetivave është sëmundje, në të cilën sinteza e ndryshuar e acideve biliare rritë sintezën e holesterolit në mëlçi. Deponimi i holesterolit në substancën mijelinike të trurit të madh dhe të vogël, palcës së trurit dhe nervave shkakton demencion, ataksi cerebelare progresive dhe parezë të nervave të palcës kurrizore. Grumbullimi i holesterolit në tetiva shkakton ksantome.

Sitosterolemia është sëmundje e rrallë e cila zë fill për shkak të absorbimit të rritur të β-sitosterolit dhe steroleve tjera bimore (kampesterolit dhe stigmasterolit) nga ushqimi në zorrë. Kësaj i kontribuon edhe pamundësia e shndërrimit të sasisë së madhe të steroleve bimore në acidet biliare, apo në sterolin e lirë neutral, kështu që këto grumbullohen në gjak. Këto sterole deponohen në tetiva dhe kështu krijohen ksantomet.

B. ÇRREGULLIMET E DEPONIMIT TË LIPIDEVE

1. Lipidozat

Lipidozat janë çrregullime, në të cilat për shkak të mungesës së enzimeve të veçanta lizozomale (shih kapit. e 3-të, III. D) lipidet grumbullohen në inde, kryesisht në ato, në të cilat te njerëzit e shëndoshë këto lipide zbërthehen (tab. 5-6).

2. Ateroskleroza

a) Zhvillimi i aterosklerozës

Ateroskleroza e enëve koronare me infarktin pasues të miokardit, ateroskleroza e enëve të trurit me apopleksinë pasuese ("pika në tru") dhe ndryshimet aterosklerotike të arterieve të tjera, janë shkaku kryesor i vdekjes në vendet e zhvilluara.

Megjithëse në zanafillen e ateriosklerozës marrin pjesë shumë faktorë, hiperholesterolemia, gjegjësisht përqëndrimi i rritur i LDL në gjak, gjithësesi është faktori më i rëndësishëm i rrezikut në zanafillën e saj (të tjerët janë hipertensioni, sëmundja e sheqerit, të majmurit, pirja e duhanit, aktiviteti i zvogëluar trupor, stresi, etj.). Konsiderohet se procesi i aterosklerozës fillon me dëmtimin e qelizave endoteliale (fig. 5-14).

Ky dëmtim, mund të shkaktohet kimikisht me hiperholesterolemin kronike, gjegjësisht me përqëndrimin e rritur të LDL në gjak dhe me pirjen e duhanit apo mekanikisht, p.sh. me hipertension. Kimikisht qelizat endoteliale, dëmtohen me grumbullimin e holesterolit nga LDL në membranat qelizore. Me këtë, ndryshohen funksionet themelore të qelizave, p.sh. frenohet aktiviteti i adenil-ciklazës dhe ATP-azës, kështu që zvogëlohet sasia e cAMP, ndryshohet këmbimi i elektroliteve dhe prishet ekuilibri osmotik, për ç'arsye shkatërrohen qelizat. Veprimet mekanike janë shkak pse ateroskleroza zhvillohet më shpesh në vendin ku rryma e gjakut bie në murr dhe

Tabela 5-6. Baza fispatologjike e lipidozave

ÇRREGULLIMI	ENZIMI QË MUNGON	VENDI NË TË CILIN ENZIMI DUHET TË VEPROJË	SUBSTANCAT QË GRUM-BULLOHEN NË INDE
GM_1 gangliozidoza	GM_1-galaktozidaza	Cer-Glc-Gal-(NANA)-Gal ↑	GM_1 gangliozidi, glikoproteina, keratan-sulfati
GM_2 gangliozidoza (Sëmundja e Tay-Sachsit)	heksozaminidaza A	Cer-Glc-Gal--(NANA)-GalNAc ↑	GM_2 gangliozidi
GM_2 ganglizodoza (Sëmundja e Sandhoffit)	heksozaminidaza A dhe B	Cer-Glc-Gal-Gal-Nac ↑	GM_2 gangliozidi dhe globozidi
lipidoza galaktozilcera-mide (S. e Krabbe-it)	galaktocerebrozi-daza	Cer-Gal ↑	galaktocerebrozidet (raporti i rritur mes galaktocerebro-zideve dhe sulfatideve
leukodistrofia metakro-mate (lipidoza sulfatide)	arilsulfataza A (sulfataza cerebrozide)	Cer-Gal-OSO_3 ↑	galaktozil-sulfatidet
lipidoza sfingomijeline (S. e Niemann-Pick-ut)	sfingomijelinaza apo izoenzimetspecifike	Cer-P-kolina ↑	sfingomijelina
lipidoza glukozilceramide (S. e Gaucher-ut)	glukozil-ceromidaza (β–glukocerebroziaza)	Cer-Glc ↑	glukozilceramidi
triheksozilceramidoza (sëmundja e Fabry-t)	α-galaktozidaza triheksozidaza eramide)	Cer-Glc-Gal-Gal ↑	triheksozilceramidi
sëmundja lipogranulo-matoze (e Farber-it)	ceramidaza	Acil-sfingozin ↑	ceramidi
deficiti i lipazës së thartë në dy forma 1. sëmundja e Wolman-it 2. S. e grumbullimit të es-tereve të holesterolit	lipaza e thartë	më shumë vende	estret kolesterolike dhe trigliceridet

NANA - N acidi acetilneurominik

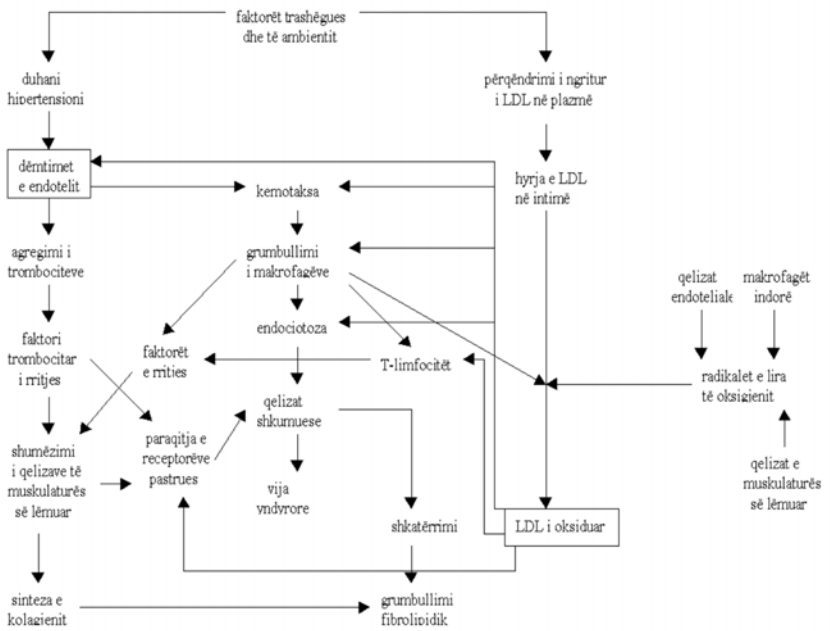


Figura 5-14. *Patogjeneza e dëmtimit aterosklerotik. Dëmtimi fillestar i endotelit mund të shkaktohet me faktor mekanikë apo kimikë si dhe me veprimin toksik të LDL të oksiduar.*

krijon vorbulla, psh. në harkun e aortës dhe në degëzimin e arterieve, posaçërisht pjesët fillestare të arterieve koronare. Spazmi i përsëritur apo më i gjatë i arteries, po ashtu dëmton endotelin. Dëmtimi i endotelit i ekspozon indet subendoteliale përbërësve të ndryshëm të gjakut. Në endotelin e ndryshuar në këtë mënyrë është e zvogëluar sinteza e inkibitorit të agregimit të trombociteve prostaciklinës (PGI_2) me mekanizmin, i cili inkuadron peroksidet lipidike të krijuara nga LDL. Njëkohësisht në trombocite është e rritur sinteza e intensifikuesve të agregimit - tromboksanit (TxA_2), me gjasë për shkak të sasisë së madhe të holesterolit në rrethinë. Kjo shkakton ngjitjen dhe grumbullimin e trombociteve dhe krijimin e mikrotrombeve. Pirja e duhanit shkakton aglutinimin e trombociteve dhe zvogëlon aktivitetin fibrinolitik, kështu që ka veprime negative edhe në këtë fazë të zhvillimit të aterosklerozës. Prej trombociteve del faktori trombocitar i rritjes (PDGF, angl. platelet derived growth factor) i cili bashkë me lipoproteina (parasëgjithash me LDL) dhe disa hormone (p.sh. insulinën), stimulon udhëtimin e qelizave të muskulaturës së lëmuar prej medies në intimë dhe shumëzimin e tyre në vendin e dëmtimit. HDL e frenojnë këtë veprim të LDL dhe kështu shpjegohet pengimi i aterosklerozës me HDL. Pjesa tjetër e shpjegimit është se HDL në vete grumbullon holesterolin prej grumbujve aterosklerotikë dhe membranave qelizore të qelizave të shkatërruara, kështu që veprojnë si "pastrues" të llojit të vet të enëve të gjakut.

Qelizat endoteliale prodhojnë faktorin, i cili e frenon shumëzimin e qelizave të muskujve të lëmuar, kështu që dëmtimi i këtyre qelizave do të shkaktojë shumëzimin e qelizave të muskulaturës së lëmuar edhe për shkak të frenimit pasues të inkibimit të rritjes.

Faktorët kemotaktikë nga qelizat e muskulaturës së lëmuar të ekspozuara në vendin e lëndimit, trombociteve të grumbulluara dhe pjesës së mbetur të endotelit, tërheqin monocitet, të cilët janë shumë të rëndësishëm për zhvillimin e mëtejmë të dëmtimit aterosklerotik.

Në zhvillimin e aterosklerozës, rol të rëndësishëm kanë LDL të oksiduar, të cilët mund të fillojnë procesin e zhvillimit të aterosklerozës, pa dëmtimin parësor të endotelit (fig. 5-15). LDL depërtojnë nëpër endotelin e padëmtuar dhe në hapësirën subendoteliale oksidohen nën veprimin e lipoperoksidazës së qelizave endoteliale dhe radikaleve të lira të oksigjenit, të cilat i prodhojnë këto qeliza, makrofaget dhe qelizat e muskulaturës së lëmuar. Produktet e oksidimit të LDL janë bashkëdyzime shumë të ndryshme (lipoperoksidet, aldehidet, ketonet), për të cilat janë të lidhura apoproteinat B. LDL të oksiduar kanë veti të tjera nga LDL, Ata janë kemotaktikë për monocite, janë citotoksikë dhe imunogjenikë, nuk hyjnë në qeliza përmes LDL-receptorëve, por përmes receptorëve të veçantë pastrues, të cilët gjenden në membranën e makrofageve. LDL të oksiduar tërheqin gjithnjë e më shumë monocite nga gjaku që shndërrohen në makrofage. Në to hynë LDL të oksiduar përmes receptorëve-pastrues të përmendur. Për dallim prej LDL-receptorëve, këta receptorë kanë aftësi të uljes regulluese, kështu që në makrofage hyn sasia e madhe e LDL të oksiduara dhe ato definitivisht shndërrohen në qelizat shkumuese. Hyrja e LDL të oksiduara në makrofage, aktivon këto qeliza në mënyrë që ato tajojnë citokine të ndryshme siç janë PDGF, interleukina 1, faktori tumor-nekrotizues, faktori transformues i rritjes α dhe β e shumë të tjerë. Krahas makrofageve, në hapësirën subendoteliale, gjejmë edhe limfocite T dhe këtë qysh në fazën fillestare të zanafilles

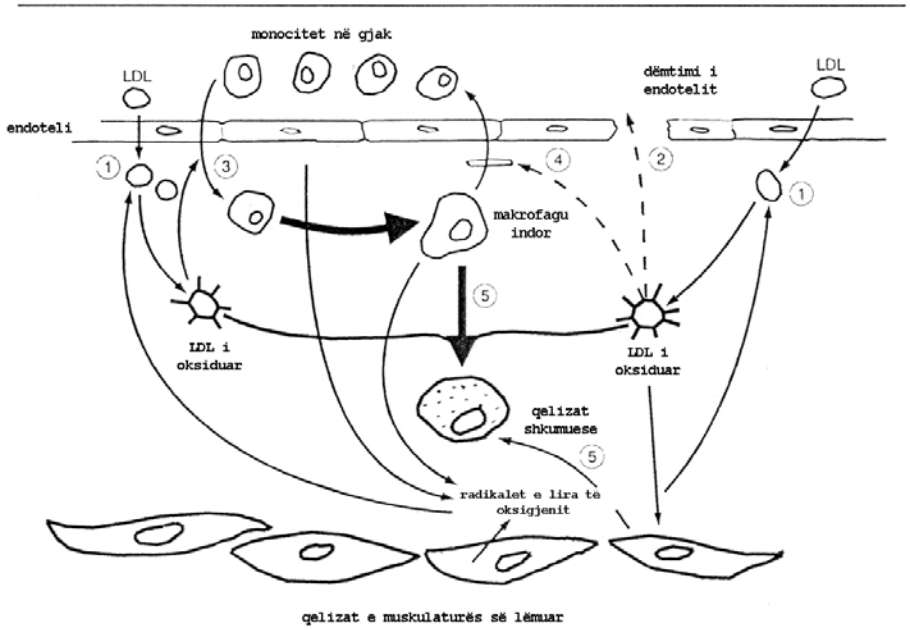


Figura 5-15. *Bashkëveprimi i LDL të oksiduara në patogjenezën e aterosklerozës. LDL hyjnë në intimë, ku i oksidojnë radikalet e lira të oksigjenit (1), të cilët i prodhojnë qelizat endoteliale, qelizat e muskulaturës së lëmuar dhe makrofaget. LDL të oksiduar dëmtojnë endotelin e arterieve (2), veprojnë në mënyrë kemotaktike në makrofage (3) dhe i mbajnë në intimë (4). LDL të oksiduar hyjnë në makrofage përmes receptorëve-pastrues dhe kështu makrofagët shndërrohen në qelizat shkumuese (5).*

së ndryshimeve aterosklerotike. Ata, aty me gjasë janë tërhequr me veprimin imunogjen të LDL të oksiduara dhe bashkëveprojnë në tajimin e citokineve. Citokinet stimulojnë qelizat endoteliale që në membranat e tyre të tajojnë molekulet adhezive, të cilat e mundësojnë ngjitjen e monociteve për murin e enëve të gjakut, kurse stimulojnë edhe proliferimin e qelizave të muskulaturës së lëmuar të medies. LDL të oksiduar me veprimin citotoksik, dëmtojnë endotelin e enëve të gjakut, ndërsa në këto vende ngjiten trombocitet. Siç kemi përshkruar më parë, në zhvillimin e mëtejmë të procesit aterosklerotik grumbullohen qelizat shkumuese-makrofaget, të stërngarkuara me lipide, kryesisht me holesterolin e lirë dhe të esterifikuar. PDGF e nxitë edhe sintezën e receptorit-pastruesit në qelizat muskulare, kështu që edhe ato marrin dukjen e qelizave shkumuese. Në këtë stad fillestar, kur lipidet i gjejmë kryesisht brenda qelizave shkumuese, dëmtimin e quajmë *vija yndyrore*.

Vijat yndyrore mund edhe të humbin më vonë, posaçërisht nëse përtëritet integriteti i endotelit dhe këte e mundësojnë mekanizmat e ruajtur fiziologjikë të eliminimit të tepricës së holesterolit nga qelizat. Mirëpo, kur dëmtimi përsëritet, ndërsa sasia e LDL në gjak përherë është e rritur, dëmtimet e përshkruara përtëriten dhe përparojnë. Qelizat shkumuese shkatërrohen, me ç'rast prej tyre dalin substancat, të cilat stimulojnë shumëzimin e qelizave të lëmuara muskulare dhe fibroblasteve. Në makrofage, lipidet oksidohen në radikale toksike (më së shumëti perokside). Ato, me shkatërrim e qelizave shkumuese lirohen dhe shkatërrojnë qelizat përreth, me çka kontribuojnë në përparimin e dëmtimit aterosklerotik.

Prania e sasive më të mëdha të holesterolit nga LDL në intimë, stimulon njëkohësisht sintezën e kolagjenit, elastines dhe mukopolisaharideve në qelizat e muskulaturës së lëmuar, kështu që këto substanca grumbullohen në vendin e dëmtimit. Kështu, gradualisht zë fill grumbulli fibrolipid aterosklerotik, gjegjësisht ateromi apo pllaka (frëngj. *plaque*) (fig. 5-16). Për shkak të të gjitha këtyre, intima në vendin e dëmtimit trashet, rrjedha e gjakut ndryshohet, kështu që zë fill dëmtimi i mëtejmë i endotelit dhe rritja e grumbullit aterosklerotik. Ajo e ngushton diametrin e arteries, kështu që shkaktohet hipoksia e indit përkatës. Për shkak të elasticitetit të zvogëluar të murit, rritet shtypja e gjakut dhe mundësia që muri i ndryshuar në këtë mënyrë të pëlcet dhe zë fill gjakderdhja në ind (apopleksia). Në murrin e ndryshuar në këtë mënyrë, zë fill aneurizma, e cila po ashtu mund të pëlcet. Grumbulli aterosklerotik mund të kalcifikohet, të ekzulcerojë, apo lumenin e ngushtuar të arteries mund ta mbyllë trombi, kështu që zë fill infarkti, për shembull i miokardit (kapit. i 25-të, V. B).

Për ecuri të këtillë të aterosklerozës shpeshëherë nuk është e rëndësishme vetëm madhësia e ateromit që ngushton ndonjë enë, por edhe përbërja e tij (fig. 5-17). Në të vërtetë, edhe ateromet relativisht më të mëdhenj, nëse janë të ndërtuar kryesisht nga indi lidhor, gjegjësisht kanë "kësulën" lidhore mbi qendrën më të vogël lipidike, përkundër madhësisë së vet, shpesh nuk kanë pasoja

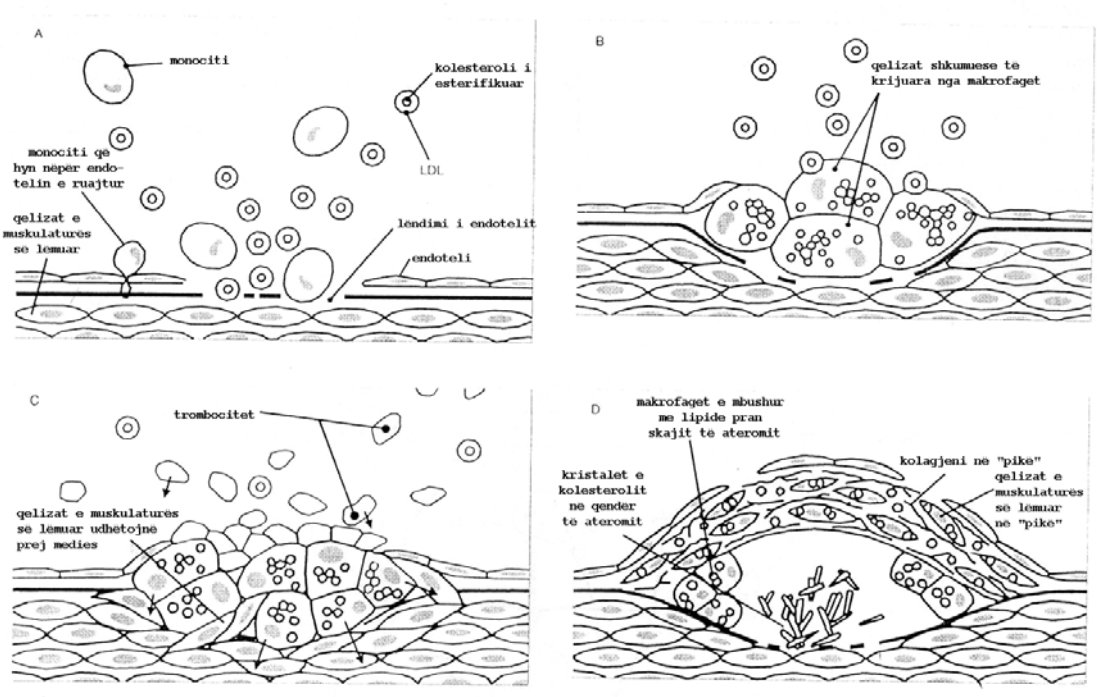


Figura 5-16. *Krijimi i grumbullit aterosklerotik (A) Në vendin e dëmtimit të endotelit LDL-grimcat e begatshme me holesterol hyjnë në murr. Faktorët kemotaktikë në këtë vend tërheqin monocitet. Këto hyjnë në murr edhe përmes endotelit të padëmtuar - në figurë është paraqitur një monocit i cili përbirohet midis dy qelizave endoteliale. (B) Monocitet në intimë shndërrohen në makrofage, fagocitojnë LDL (posaçërisht të oksiduara), kështu që prej tyre krijohen qelizat shkumuese përplot me estere të holesterolit. (C). Në vendin e dëmtimit vijnë trombocitet të cilët tajojnë PDGF dhe faktorët tjerë të ritjes. Kjo i nisë qelizat e muskulaturës së lëmuar nga media në intimë - në figurë shihen dy të cilat kalojnë nëpër vrimat në membranën e brendshme elastike. Faktorët e rritjes nga makrofagët (shigjetat) stimulojnë shumëzimin e qelizave të muskulaturës së lëmuar. Zënë fill vijat yndyrore. (D) Ateromi përbëhet nga bërthama e qullët e përbërë nga qelizat e shkatërruara dhe kristalet e holesterolit të krijuara me hidrolizën e estereve të holesterolit si dhe "kësulës" prej indit lidhor, posaçërisht kolagjenit, të cilin e tajojnë qelizat e muskulaturës së lëmuar të mbushura me lipide. Në skajet e bërthames janë qelizat shkumuese, për çka në këto vende shpesh krijohet e çara.*

tragjike. Përkundër kësaj, te ato me madhësi të njëjtë, të cilat kryesisht përbëhen nga lipidet (të ashtuquajturit ateromet e paqëndrueshëm), "kësula" e hollë lidhore me plot makrofage të mbushura me lipide rëndom të vendosura pranë skajeve të ateromit, më pak është rezistente në shtypjen mekanike (p.sh. në hipertension), kështu që më lehtë pëlcet dhe gjaku prej lumenit depërton në aterom. Meqë përmbajtja lipidike e qendrës së ateromit është shprehimisht trombogjene, në këtë vend krijohet trombi, i cili e mbyllë enën, gjegjësisht zë fill infarkti. Hiperlipidemia (posaçërisht hipertrigliceridemia), i kontribuon zhvillimit të trombit, meqë në qelizat endoteliale stimulon sintezën e inkibitorit të aktivatorit të plazminogjenit dhe kështu e zvogëlon aktivitetin fibrinolitik në murret e enës së gjakut.

b) Faktorët e rrezikut për aterosklerozë

Faktorët e rrezikut janë karakteristikat specifike të personave dhe të shprehive të tyre jetësore, të cilat janë të lidhura me zanafillën e aterosklerozës apo e favorizojnë përparimin e saj. Zhvillimi i aterosklerozës posaçërisht është i shpejtësuar kur dikush është nën ndikimin e disa faktorëve të rrezikut në të njëjtën kohë.

Faktorët më të rëndësishëm të rrezikut - *hiperlipoproteinemia* dhe *hipertensioni*, janë shpjeguar hollësisht (pjesa II. A1 dhe kapit. i 26-të, II), kështu që këtu do të bëhet fjalë për të tjerët.

Pirja e duhanit e zvogëlon përqëndrimin e lipoproteinave mbrojtëse HDL në gjak, si dhe e dëmton kimikisht endotelin dhe stimulon aglutinimin e trombociteve. Te duhangjinjët rritet sasia e fibrinogjenit në gjak, gjë që i kontribuon krijimit të trombit dhe me këtë edhe e ndihmon aterosklerozën.

Sëmundja e sheqerit, shpeshherë përfshinë hiperlipoproteineminë dhe e ndryshon metabolizmin e glukozaminoglikanit. Hiperglikemia e frenon shumëzimin e qelizave endoteliale, gjegjësisht e pengon riparimin e dëmtimeve të epitelit, si dhe e rritë aktivitetin e trombociteve me glukozilimin joenzimatik të kolagjenit të murreve të enës, me stimulimin e sintezës së tromboksanit dhe me zvogëlimin e sintezës së prostaciklinës. Glukozilimi i LDL e mundëson lidhjen e

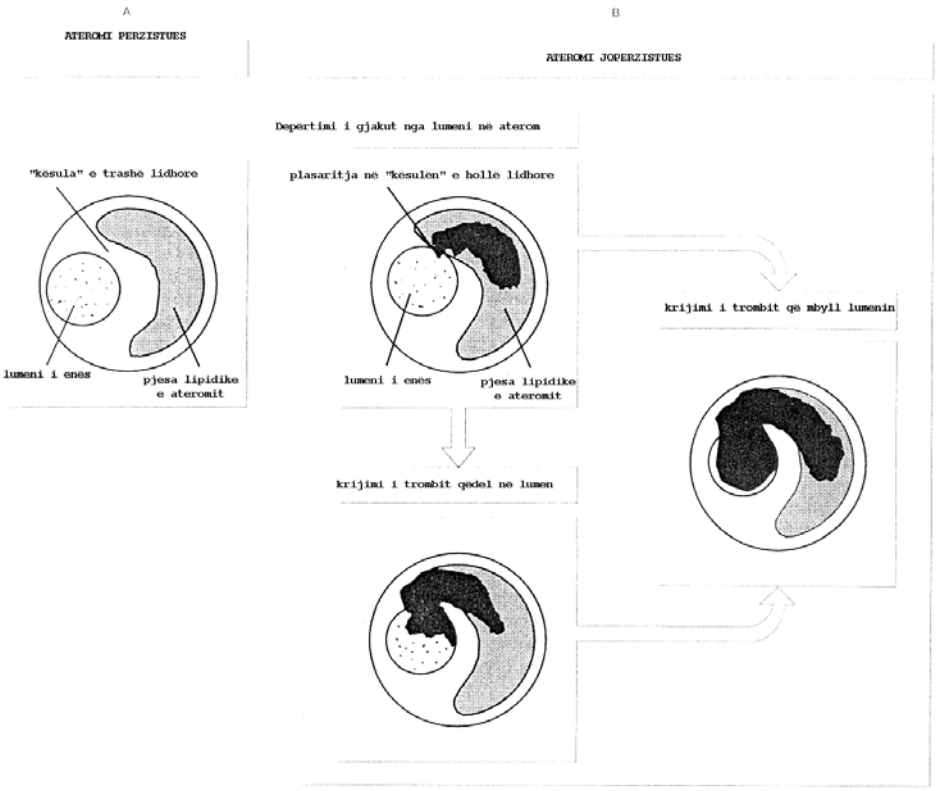


Figura 5-17. *Rrezikshmëria e ateromit, posaçërisht e atij në enët koronare të zemrës, varet kryesisht nga mesraportet e "kësulës" lidhëse dhe bërthamës lipidike: (A) nëse "kësula" e ateromit është e trashë dhe e përbërë kryesisht nga indi lidhor, ateromi është i qëndrueshëm; (B) nëse "kësula" është e hollë dhe përplot me lipide, atëherë lehtë pëlcet kështu që, gjaku prej lumenit të enës depërton në bërthamën lipidike dhe zë fill trombi i cili në mënyrë plotësuese ngushton lumenin apo bile edhe e mbyllë plotësisht, zë fill infarkti.*

tyre për receptorët e pastruesve. Hiperinsulinemia e kohë pas kohshme, e cila është e shpeshtë te diabetikët për shkak të mjekimit me insulinë, por edhe me barëra perorale për diabetin, po ashtu vepron në mënyrë aterogjene meqë insulina stimulon shumëzimin e qelizave të muskulaturës së lëmuar dhe aktivitetin e receptorëve të tyre për LDL.

Të majmurit, shpeshëherë është i shoqëruar me faktorët tjerë të rrezikut, siç janë hipertensioni, sëmundja e sheqerit dhe hiperlipoproteinemia, por në aterogjenezë ndikon edhe pavarësisht nga këta. Njerëzit e trashë, në të vërtetë, shpesh kanë hiperinsulinemi dhe hiperglikemi kompenzatore (pjesa II. B3b).

Aktiviteti i zvogëluar fizik është faktor i rrezikut i varshëm nga faktorë të tjerë, meqë personat të cilët lëvizin më pak dhe nuk merren me sport më shpesh janë të trashë, kanë hipertension etj. Përveç kësaj, aktiviteti trupor pavarësisht e stimulon rritjen e përqëndrimit të HDL dhe aktivitetin e lipazës lipoproteinike kështu që mbronë prej aterosklerozës.

Mosha është faktor i rrezikut, gjithësesi për shkak se me moshë rritet koha e veprimit të faktorëve të tjerë të rrezikut.

Gjinia. Meshkujt më heret dhe më shpesh sëmuren nga ateroskleroza sesa femrat në kohën para menopauzës. Në moshën më të shtyar, këto dallime nuk ekzistojnë. Ky dallim, vetëm pjesërisht mund të shpjegohet me atë që estrogjenet e frenojnë shumëzimin e qelizave të muskulaturës së lëmuar në intimë të stimuluar me LDL dhe ndikojnë në përbërjen e lipoproteinave.

Karakteristikat psikologjike. Ateroskleroza dhe pasojat e saj (p.sh. infarkti i miokardit), janë më të shpeshtë te personat ambicioz të ekspozuar tendosjeve, të cilat në stresin emocional reagojnë me ngritjen më të madhe të shtypjes sistolike të gjakut dhe të përqëndrimit të holesterolit, triglicerideve dhe insulinës në gjak.

Trashëgimia. Dukuria e hiperlipoproteinemisë, hipertensionit dhe sëmundjes së sheqerit në familje, po ashtu është faktor rreziku. Kësaj i kontribuon përkrahja familjare e dokeve dhe shprehive, siç janë pirja e duhanit, aktiviteti i zvogëluar trupor, marrja e tepruar e ushqimit dhe të majmurit.

Reakcioni imunologjik. Ateroskleroza më shpesh zë fill pas transplantimit të organeve, me gjasë për shkak se murret e enëve dëmtohen me fundërrimin e imunokomplekseve.

3. Fispatologjia e majmërisë

Majmëria (adipoziteti, obezitas), është tepricë e indit dhjamor, e cila e rrezikon shëndetin. Më këtë rast, pesha e trupit rëndom është e rritur për 20 deri 30% të peshës mesatare të trupit për lartësi, moshë dhe gjini të caktuar.

a) Faktorët shkaktues të majmërisë

Edhe pse vërtetë është e shkaktuar me shumë faktorë, majmëria zë fill për shkak të ekuilibrit të çrregulluar midis marrjes së energjisë kimike me ushqim dhe shpenzimit të energjisë. Kur marrja gjatë një periudhe më të gjatë është më e madhe se sa shpenzimi, teprica e energjisë kimike deponohet në formë të trigliceridеve në indin dhjamor. Edhe pse për 95% të personave të majmur, diagnoza e saktë e çrregullimit nuk është e njohur, shumica e njerëzve me gjasë bëhen të majmur meqë hanë për së tepërmi. Vetëm kur majmëria zhvillohet, faktorët tjerë siç janë aktiviteti i zvogëluar trupor dhe ndryshimet e mekanizmave metabolikë dhe hormonalë, veprojnë në kuptimin e ruajtjes dhe të përparimit.

Është e qartë se në rastin e dëmtimit të qendrës për ngopje (p.sh. lëndimi apo tumori), shkaktohet oreksi i sforcuar dhe majmuria. Për këtë, edhe ndryshimet në metabolizmin e transmiterëve apo ndërprerja në rrugët aferente nervore, të cilat e lidhin hipotalamusin dhe koren e trurit po ashtu mund të shkaktojnë majmërinë. Në të vërtetë, edhe korja e trurit e mbikëqyrë oreksin, me ç'rast impulset prej hipotalamusit janë vetëm një faktor, e po ashtu rol të rëndësishëm kanë edhe faktorët psikologjikë, shoqërorë, ekonomikë dhe të tjerë (p.sh. depresivët shpesh hanë për së tepërmi dhe janë të trashë). Në procesin e marrjes së ushqimit, ndikon edhe sasia e indit dhjamor. Me këtë rast, informatat për sasinë e indit yndyror arrijnë në hipotalamus me impulset nervore; i shkakton lirimi i glicerolit nga qelizat yndyrore.

Duket se të ushqyerit e tepërt në moshën e motakëve dhe në fëmijërinë më të hershme, ndikon në dukurinë e mëvonshme të majmërisë. Kjo, me gjasë është e lidhur me rritjen e numrit të qelizave yndyrore për shkak të të tepruarit të marrjes së ushqimit në këtë moshë. Me zhvillimin e majmërisë në moshën e të rriturit, qelizat yndyrore bëhen më të mëdha (hipertrofojnë), por numri i tyre kryesisht nuk rritet. Duhet theksuar se, pa marrë parasysh shkakun e majmurisë dhe moshën në të cilën kjo zhvillohet, me zvogëlimin e peshës së trupit mund të arrihet vetëm zvogëlimi i madhësisë së adipociteve, por jo edhe të numrit të tyre, gjegjësisht, në jetë numri i "arritur" i qelizave yndyrore më vonë nuk mund të zvogëlohet.

Te të majmurit, është e zvogëluar e ashtuquajtura përgjigje termike në ushqim (fjala është për energjinë e shpenzuar për marrjen dhe metabolizimin e ushqimit). Me gjasë është shkaktuar me rrugët e ndryshuara metabolike intermediare, të cilat e rrisin efikasitetin e metabolizmit dhe ruajtjen e energjisë. Rëndësia e këti ndryshimit për zhvillimin e majmërisë nuk është e qartë.

Në zanafillën e majmërisë bëjnë pjesë edhe sasitë e tepruara të lipazës lipoproteinike të indit dhjamor. Ky enzim në gjendjen normale sintetizohet në qelizat yndyrore, ndërsa duke dalur nga këto, lidhet për sipërfaqën e qelizave endoteliale të kapilarëve dhe hidrolizon acidet yndyrore të trigliceridеve të lipoproteinave të begatshme me trigliceride. Për rëndësinë e këtij enzimi, për etiopatogjenezën e majmërisë flet edhe fakti se niveli i ngritur i tij te të majmurit nuk zvogëlohet kur ata zvogëlojnë peshën.

Për shkak të mbulimit të faktorëve të ambientit dhe të atyre trashëgues, është vështirë të vlerësohet roli i faktorëve gjenetikë në zanafillen e majmërisë. Dihet se të gjithë anëtarët e disa familjeve janë të majmur.

Në raste të pakta, gabimi gjenetik është me siguri bazë e majmërisë (me gjasë të shkaktuar nga hipotalamusi), si psh. në sindromin e Prader-Willie-t (majmëria, sëmundja e sheqerit, hipotonia, retardimi psikik) apo Laurence-Moon-Barder-Biedl-it (majmëria, retardimi psikik, hipogonadizmi, retinitis pigmentosa, polidaktilia).

Majmëria, ndonjëherë paraqitet si dukuri dytësore te të sëmurit me hipotireozë për shkak të nevojave të zvogëluara energjetike. Shkaku i njëjtë i majmërisë është në rastin e hipopituitarizmit. Formë tipike e majmërisë paraqitet te të sëmurit me sindromin e Cushingut, të lidhur për tajimin e shtuar të glukokortikoideve, Në disa raste të insulinomës, hiperinsulinemia mund të shkaktojë majmëri, me gjasë për shkak se hipoglikemitë recidivuese stimulojnë marrjen e tepruar të ushqimit.

b) Pasojat fispatologjike të majmërisë

Njëra nga pasojat më të dukshme të majmërisë është tajimi i shtuar i insulinës, gjegjësisht hiperinsulinemia. Zë fill për shkak të pandjeshmërisë në insulinë në indet periferike. Të majmurit, në të vërtetë, krahas hiperinsulinemisë kanë normoglikemi; kjo sygjeron në atë se te ato ekziston pandieshmëria e indeve periferike të cakut në insulinë, posaçërisht të muskujve. Kjo pandieshmëri është e shkaktuar me zvogëlimin e numrit të receptorëve specifikë insulinikë në sipërfaqen e qelizave. Mirëpo, njëkohësisht ekziston edhe gabimi postreceptor, brendaqelizor, gjegjësisht mundësia e zvogëluar e qelizave të cakut për të metabolizuar glukozën.

Majmëria është njëri nga faktorët kryesorë, të cilët kontribuojnë në zanafillën e sëmundjes së sheqerit te të rriturit. Në majmëri, ndryshon ndieshmëria në insulinë, kurse është e ndryshuar edhe aftësia e qelizave β të pankreasit për të "përgjigjur" në rrijte më të gjata të nevojave për insulinë. Është e qartë, andaj pse rritja e peshës së trupit e keqëson diabetin ekzistues (rritet nevoja për insulinë, e cila mbanë nën kontroll hiperglikeminë dhe ketoneminë), gjegjësisht pse zvogëlimi i peshës dukshëm e përmirëson gjendjen e diabetikëve të

majmur. Te disa pacientë me sëmundje të sheqerit, të pavarshme nga insulina (tipi II) me eliminimin e majmërisë, normalizohen të gjitha të dhënat.

Sinteza e holesterolit të gjithëmbarshëm të organizmit te të majurit është e rritur, e kjo para së gjithash është pasojë e rritjes së prodhimit të holesterolit në indin dhjamor. Edhe metabolizmi i holesterolit është i intensifikuar, gjë që e rritë tajimin e tij përmes biles. Me këtë, mund të shpjegohet frekuenca më e madhe e gurëve biliarë te të majmurit.

Për shkak të përqëndrimit të ngritur të insulinës në gjak, para së gjithash në atë portal, intensifikohet sinteza dhe tajimi i VLDL prej mëlçisë (mëlçia nuk është rezistente në veprimet e insulinës). Kësaj i kontribuon edhe metabolizmi i rritur i acideve të lira yndyrore, që janë substrat i sintezës së trigliceride në mëlçi. Andaj, përqëndrimi i tyre në gjak ngritet, gjegjësisht paraqitet hipertrigliceridemia.

Majmëria është edhe faktor i rrezikut për zanafillën e aterosklerozës. Mirëpo, është e paqartë se çfarë roli ka në këtë rast majmëria e çfarë hipertensioni (shih kapit. e 26-të, II, C1), hiperlipoproteinemia dhe sëmundja e sheqerit, të shkaktuara me majmëri.

Femrat e majme shpeshëherë kanë oligomenore, amenore, cikle anovulative dhe hirzutizëm. Për këtë ka më shumë shpjegime: funksioni i ndryshuar i boshtit hipotalamus-hipofizë, gjegjësisht tajimi i ndryshuar i LH, FSH dhe hormonit i cili vepron në lirimin e gonadotropineve; shndërrimi i shtuar i androgjenëve në estrogjene në indin dhjamor apo tajimi i shtuar i androgjenëve nga vezorja dhe gjëndrat mbiveshkore. Te femrat e majme, më të shpeshtë janë karcinomet e gjirit dhe të endometriumit. Kjo shpjegohet me faktin se hiperestrogjenemia e gjatë e tyre vazhdueshëm i ngacmon indet e cakut për estrogjene.

Meshkujt e majmë rëndom nuk kanë shenja të hipogonadizmit, megjithëse përqëndrimet e testosteronit në gjak u janë të ulëta. Kjo shpjegohet me uljen e njëkohësishme të përqëndrimeve të globulineve që lidhin hormonet steroide (SHBG, prej angl. steroid hormon binding globulin), kështu që sasia e testosteronit të lirë, biologjikisht aktiv është normale. Mirëpo, te personat shprehimisht të majmur, ky zvogëlim i SHBG nuk mjafton për të kompenzuar uljen e përqëndrimit të testosteronit, kështu që ata ndonjëherë kanë shenja klinike të hipogonadizmit. Përveç kësaj, meshkujt e majmur shpesh kanë hiperestrogjenizëm, me gjasë për shkak të shndërrimit të rritur të androstendionit në estron në indin dhjamor.

Të majmurit tregojnë edhe ndryshime të tjera metabolike, p.sh. tajim të shtuar të steroideve të korës së gjëndrës mbiveshkore dhe tajim të tyre me urinë. Në disa janë të zvogëluara përgjigjet e hormonit të rritjes, prolaktinës dhe kortizolit në disa ngacmime, para së gjithash në hipoglikemi.

Në personat shumë të majmur, dukuri karakteristike është paraqitja e sindromit të hipoventilimit (i ashtuquajturi sindromi i Pickwickut, shih kapit. e 27-të, IV. C). Për shkak të hipoksemisë, mund të zhvillohen policitemia, hipertensioni mushkëror dhe zemra kronike mushkërore.

Statika e ndryshuar dhe ngarkimi i rritur në personat e majmur, shpesh shkakton ndryshime në boshtin kurrizor dhe në nyje.

III. Çrregullimet e metabolizmit të proteinave

A. RAPORTI I PROCESEVE ANABOLIKE DHE KATABOLIKE NË KUSHTET FIZIOLOGJIKE DHE PATOLOGJIKE

Proteinat në organizëm, janë në këmbim të përhershëm metabolik. Gjysmëkoha mesatare e jetës së tyre është rreth 80 ditë, por pran dallimeve të mëdha të veçanta: p.sh. proteinat muskulare janë shumë stabile, kanë gjysmë kohë të jetës rreth 160 ditë, të mëlçisë 8 deri 10 ditë, kurse disa kanë jetëgjatësi shumë të shkurtër, p.sh. ornitinë-dekarboksilaza me gjysmëkohë të jetës prej vetëm 0,2 orë. Në ditë, në organizmin e njeriut zbërthehen 300 g proteina. Kur anabolizmi dhe katabolizmi i proteinave janë të ekuilibruar, poaq proteina edhe sintetizohen.

Secila qelizë në organizëm sintetizon proteina për nevojat e veta, kurse disa sosh edhe i tajojnë. Sinteza e proteinave është pjesë e procesit të ekspresionit gjenik, kurse vijon në poliribozome. Proteinat i zbërthejnë (katabolizmi), enzimet proteolitike të cilat gjenden në lizozome apo janë të lira në citoplazmë. Përqëndrimi përfundimtar i proteinës së caktuar, varet nga raporti midis shpejtësisë së anabolizmit (sintezës) dhe katabolizmit (zbërthimit). Aminoacidet e liruara me katabolizëm, mund të shfrytëzohen në qelizë për sintezën e proteinave tjera, apo mund të kalojnë në lëngun jashtëqelizor dhe të shfrytëzohen në indet e ndryshme. Në këtë mënyrë, është i integruar metabolizmi i proteinave në tërë organizmin (fig. 5-18). Përveç për sintezën e proteinave, aminoacidet shërbejnë edhe për sintezën e bashkëdyzimeve tjera të azotit, siç janë aminet biogjene, si dhe bazat purine dhe pirimidine.

Aminoacidet shfrytëzohen edhe energjetikisht, drejtpërdrejtë apo duke u shndërrimin në glukozë (glukoneogjeneza) apo në acide yndyrore. Me këtë rast shkaktohet dezaminimi i aminoacideve, kurse amoniaku i krijuar detoksikohet në mëlçi me sintezën e karbamidit, i cili ekskretohet me urinë. Sinteza e karbamidit pjesërisht varet nga ushqimi e pjesërisht është e obligueshme. Kur në organizëm merren më shumë aminoacide seç është e nevojshme për sintezën e proteinave dhe bashkëdyzimeve të tjera të azotit, teprica dezaminohet

dhe përdoret për nevojat energjetike. Sasia e caktuar e karbamidit, obligueshëm ekskretohet nga organizmi: ajo ndryshon varësisht nga ndikimet e ndryshme në metabolizmin e proteinave. Pos me katabolizëm, proteinat humbin edhe me zhveshjen e qelizave epiteliale dhe me ekskrete të ndryshme, me djersë dhe feces, kurse në kushtet patologjike edhe me rrugë të tjera (p.sh. me gjakderdhje).

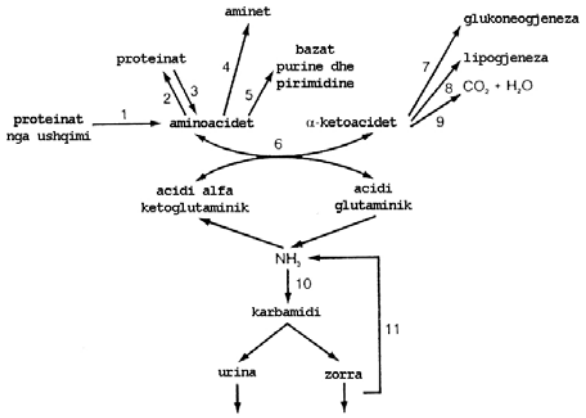


Figura 5-18. *Skema e metabolizmit të proteinave: 1) digjestioni dhe absorbimi, 2) sinteza, 3) katabolizmi i proteinave, 4) sinteza e amineve biogjene dhe 5) bazave purine dhe pirimidine. 6) Transaminimi dhe dezaminimi, në të cilat kryesisht ndërmjetëson këmbimi i acidit glutaminik dhe α-keto-glutaral. Shfrytëzimi i ketoacideve për 7) glukoneogjenezë, 8) lipogjenezë, 9) përdorimin e drejtpërdrejtë për prodhimin energjetik, 10) sintezën e karbamidit 11) kalimin e karbamidit në amoniak në zorrë. Baraspesha e azotit është dallimi midis azotit në proteina nga ushqimi dhe azotit të karbamidit pranë përmirësimit për humbjet tjera të azotit.*

Për shkak të humbjes së përhershme është më se e nevojshme marrja e përhershme e aminoacideve. Posaçërisht duhet të merren aminoacidet esenciale të cilat në kushtet normale në organizëm nuk mund të sintetizohen.

1. Ekuilibri i azotit

Raportin midis anabolizmit dhe katabolizmit të proteinave e tregon ekuilibri i azotit. Ky është dallimi midis azotit të futur në organizëm me proteina të ushqimit dhe azotit i cili nga organizmi ekskretohet me karbamid, me bashkëdyzime të tjera të azotit të urinës, si dhe me bashkëdyzime të azotit në djersë dhe feces (shih pjesën V. A).

Këmbimi i azotit është i ekuilibruar kur anabolizmi dhe katabolizmi i proteinave janë të njëjtë. Kur proceset anabolike mbizotërojnë mbi ato katabolike, ekuilibri i azotit është pozitiv, kurse negativ është kur proceset katabolike dhe humbja e proteinave mbizotërojnë mbi anabolizmin. Ekuilibri i azotit është pozitiv në kohën e zhvillimit dhe rritjes, në kohën e ngarkimit kronik fizik kur hipertrofon muskulatura, në shtatzëni dhe me rastin e përtëritjes pas sëmundjeve dhe lëndimeve të rënda. Këmbimi i azotit është i ekuilibruar nga përfundimi i rritjes deri në pleqëri, kurse negative në pleqëri, në rastin e urisë, si dhe në gjendjet e katabolizmit të shtuar, siç janë infekcionet dhe lëndimet më të rënda. Ekuilibri i azotit është negativ, edhe kur humbja e rritur e proteinave prej organizmit nuk mund të plotësohet me sintezën e tyre të intensifikuar.

Sasia e proteinave e cila i është e nevojshme organizmit për një ditë për të mbajtur ekuilibrin e azotit, varet nga mosha, gjendja e organizmit, vlera biologjike e proteinës së ushqimit dhe nga vlera e gjithëmbarshme energjetike (kalorike) e ushqimit. Personi i rritur ka nevojë që me ushqim të merr 0,8 g proteina në ditë për kg të peshës së trupit. Fëmijët kanë nevojë dukshëm më të madhe, motakët 2,4 g/kg të peshës së trupit, kurse më vonë 1,1 g/kg të peshës së trupit. Shtatzënia dhe laktacioni e rrisin nevojën ditore për proteina në rreth 1,2 g/kg të peshës së trupit.

Të dhënat e përmendura vlejnë për proteinat me vlerë të lartë biologjike, ato të cilat i përmbajnë të gjitha aminoacidet esenciale dhe joesenciale në sasitë e nevojshme dhe të ekuilibruara. Kur vlera biologjike e proteinave të ushqimit është më e vogël, është e nevojshme sasia më e madhe e proteinave.

Kur të zvogëlohet vlera e përgjithshme energjetike e ushqimit, pjesa më e madhe e nevojave energjetike mbulohet nga aminoacidet. Andaj, deficiti energjetik në ushqim e rritë nevojën ditore për proteina, gjegjësisht e bënë organizmin më të ndieshëm në mungesën e proteinave. Nevoja për proteina rritet në gjendjet me katabolizëm të rritur të proteinave (infekcionet më të rënda, lëndimet, gjendjet kahektike). Shtesa e proteinave në ushqim në këto gjendje, mund të zvogëlojë ekuilibrin negativ të azotit.

2. Çrregullimet hormonale

Raporti midis anabolizmit dhe katabolizmit, ndryshohet me rastin e ndryshimit të tajimit të hormoneve, të cilët ndikojnë në metabolizmin e proteinave: insulinës, hormonit të rritjes, trijodtironinës dhe kortizolit, si dhe hormoneve seksuale, androgjenit dhe estrogjenit.

Insulina e stimulon hyrjen e aminoacideve në qeliza dhe biosintezën e proteinave dhe e zvogëlon katabolizmin e proteinave dhe dezaminimin e aminoacideve. Andaj ka veprim të fortë anabolik, posaçërisht në muskuj. Hormoni i rritjes e rritë hyrjen e aminoacideve në qelizat dhe stimulon sintezën e proteinave. Te fëmijët me tajim të zvogëluar të hormonit të rritjes, dhënia e këtij hormoni e stimulon rritjen të cilën e përcjell ekuilibri pozitiv i azotit. Trijodtironina në përqëndrimet fiziologjike e stimulon sintezën dhe zbër-

thimin e proteinave, por me veprim më të fortë në sintezë. Mirëpo, përqëndrimet më të mëdha prej atyre fiziologjike e stimulojnë katabolizmin e proteinave. Glukokortikoidet e stimulojnë katabolizmin e proteinave në muskuj, indin limfatik dhe atë lidhor, kurse në mëlçi sintezën e tyre.

Çrregullimet e sistemit endokrin kanë shumë pasoja për metabolizmin e proteinave, me ç'rast shumë prej tyre manifestohen me pasqyra të caktuara klinike. Për shembull, në sëmundjen e sheqerit (me tajimin e zvogëluar të insulinës), është i çrregulluar edhe metabolizmi i proteinave: është i rritur katabolizmi i proteinave në muskuj dhe shpenzimi i aminoacideve për glukoneogjenezë në mëlçi. Andaj, në diabetin më të rëndë zhvillohet ekuilibri negativ i azotit pranë humbjes së masës muskulare. Humbja e masës muskulare, osteoporoza, striet në lëkurë dhe shërimi i ngadalësuar i plagëve është shprehje e veprimit katabolitik të kortizolit, i cili shihet në sindromin e Cushingut. Në hipertireozë humbet masa muskulare, kurse në hipotireozë është i zvogëluar ndërtimi i tyre.

3. Çrregullimet e ekskretimit të azotit

Nevoja ditore dhe toleranca e proteinave prej ushqimit janë të zvogëluara në çrregullimet, të cilat e shkaktojnë mbajtjen e amoniakut apo të karbamidit në organizëm. Këto janë insuficienca e rëndë e mëlçisë me encefalopatinë portale, çrregullimet e trashëguara të enzimeve të ciklit karbamid dhe insuficienca e veshkëve. Atëherë në organizëm grumbullohet amoniaku, gjegjësisht karbamidi, kështu që është e domosdoshme të zvogëlohet prodhimi i tyre. Pos amoniakut, i cili krijohet në mëlçi me dezaminim të aminoacideve, një pjesë e amoniakut në zorrë krijohet me dezaminimin e glutaminës si dhe nga karbamidi, i cili ekskretohet në zorrën e trashë ku e zbërthejnë ureazat bakteriale. Amoniaku i krijuar në këtë mënyrë vjen në mëlçi ku mund të përdoret për aminimin e ketoacideve apo detoksikohet me sintezën e karbamidit. Në insuficiencë të mëlçisë (shih kapit. e 30-të, VII. A), ky proces është i dobësuar, por për shkak të hipertensionit portal një pjesë e gjakut, dhe me të edhe amoniaku nga qarkullimi abdominal, kalojnë me anastomoza në qarkullimin e gjakut duke anashkaluar mëlçinë. Në encefalopatinë portale, përbërja e proteinave në ushqim duhet të zvogëlohet në rreth 0,3 g/kg të peshës së trupit në ditë, ose në kohën e keqësimit të eliminohen fare prej përdorimit. Prodhimin e amoniakut në zorrë, mund ta zvogëlojë dhënia e antibiotikëve, me të cilët suprimohet flora e zorrëve apo dhënia e disaharidit të sintetizuar laktulozës. Ky nuk digjestohet, as nuk absorbohet, kurse në zorrën e trashë bakteriet e zbërthejnë dhe e shndërrojnë në acide organike. Me uljen e pH amoniaku kalon në jonin amonium (NH_4^+) i cili difundon më dobët në gjak, apo prej tij krijohen aminet.

Në uremi (shih kapit. e 28-të, IV. B2), kur është i zvogëluar ekskretrimi i karbamideve me urinë, është i rritur qarkullimi i karbamidit dhe amoniakut midis zorrëve dhe mëlçisë. Në mëlçi, për këtë arsye është e rritur sinteza e aminoacideve joesenciale. Me kufizimin e proteinave në ushqim krahas dhënies së proteinave me vlerë të lartë biologjike, është e mundur të zvogëlohet prodhimi i karbamidit në uremi. Zvogëlimin e mëtejmë të krijimit të tij, mund ta arrijmë me dhënien e ketoacideve, të cilat i përgjigjen aminoacideve esenciale. Në mëlçi, këto ketoacide me aminim kalojnë në aminoacide esenciale. Me këtë proces në organizëm mund të sintetizohen të gjitha aminoacidet, pos lizinës dhe treoninës. Ky fakt, na dëshmon njëherësh se për mundësinë e sintezës së amino acideve esenciale me rëndësi është ndërtimi i tyre themelor e jo aminoacidi në tërësi.

B. ZHVILLIMI I DEFICITIT TË PROTEINAVE

Deficiti i proteinave në organizëm, zë fill kur sinteza e proteinave është më e vogël sesa humbja, pra në gjendjet me ekuilibër negativ të azotit. Sinteza e zvogëluar mund të jetë pasojë e marrjes së zvogëluar apo e çrregullimit të shfrytëzimit të aminoacideve. Humbja e proteinave mund të jetë *e drejtpërdrejtë* apo *aktuale*, kur proteinat humbin nga organizmi, dhe *e tërthortë* apo *metabolike*, kur katabolizmi i tyre është më i madh sesa sinteza (tab. 5-7).

Tabela 5-7. *Shkaqet e deficitit të proteinave*

SINTEZA E ZVOGËLUAR E PROTEINAVE
marrja e zvogëluar e aminoacideve
- deficiti i proteinave në ushqim
- çrregullimet digjestive të absorbimit
çrregullimet e shfrytëzimit të aminoacideve
- insuficienca e mëlçisë
- imobilizimi
HUMBJA E PROTEINAVE
humbja e drejtpërdrejtë apo aktuale
- gjakderdhja
- humbja e proteinave plazmatike lëkura e dëmtuar (djegiet, plagët) transudatet (ascites) nëpër sistemin urinar (sindromi nefrotik) nëpër sistemin gastrointestinal (entero-patitë me humbjen e proteinave)
humbja e tërthortë apo metabolike
- reakcioni katabolik i filluar me lëndime apo infekcione
- kaheksioni i shkaktuar me tumorin malinj
- endokrinopatitë me veprimn kahektik

1. Sinteza e zvogëluar e proteinave

Sinteza e proteinave vijon në të gjitha qelizat, për nevojat e tyre të përgjithshme dhe specifike. Kështu, sintezën mund ta pengojnë çrregullimet lokale qelizore (shih kapit. e 2-të, IV), të cilët nuk manifestohen doemos në metabolizmin e gjithëmbarshëm të proteinave. Mirëpo, këtu do të përshkruajmë ato çrregullime, të cilat për shkak të sintezës së zvogëluar të proteinave zvogëlojnë sasinë e proteinave në tërë organizmin.

a) Marrja e zvogëluar e aminoacideve

Shkak i marrjes së zvogëluar të aminoacideve, mund të jetë deficiti i proteinave në ushqim (uria, malnutricioni proteiniko-kalorik), apo absorbimi jo i plotë në zorrë.

aa) Deficiti i proteinave në ushqim

Në fillim të urisë (shih pjesën IV) me katabolizmin e shtuar të proteinave lirohen aminoacidet, të cilët përdoren për glukoneogjenezë, kurse proceset adaptues e zvogëlojnë katabolizmin e gjithëmbarshëm. Në këtë fazë, më e madhe është humbja e proteinave të mëlçisë, sesa e atyre të muskujve. Në fazën e mëvonshme të urisë, zbërthimi i proteinave në muskuj bëhet më i madh sesa në mëlçi dhe e kjo zgjatë mbijetimin. Aminoacidet, të cilat lirohen në muskuj përdoren në mëlçi për glukoneogjenezë dhe sintezën e proteinave të plazmës dhe të mëlçisë, të cilat janë me jetëzgjatje dukshëm më të vogël, se sa ato të muskujve.

Këto ndryshime, janë të shkaktuara me ndryshimet e sistemit endokrin. Rritet tajimi i kortizolit, kurse zvogëlohet tajimi i insulinës dhe shndërrimi i tiroksinës në trijodtironinë. Për shkak të tajimit të zvogëluar të insulinë, zvogëlohet sinteza, kurse rritet katabolizmi i proteinave në muskuj. Katabolizmi është i stimuluar edhe me kortizol (i cili njëherësh stimulon sintezën e proteinave në mëlçi). Krijimi i zvogëluar i trijodtironinës e zvogëlon metabolizmin bazal, e me këtë edhe nevojat e gjithëmbarshme metabolike.

Nëse në paushqyeshmërinë proteiniko-kalorike marrja e karbohidrateve është e mjaftuar për nevojat energjetike, tajimi i insulinës nuk zvogëlohet. Katabolizmi i proteinave në muskulaturë nuk është aq i shprehur si në uri, kështu që më pak aminoacide i janë në dispozicion mëlçisë për sintezën e proteinave plazmatike. Për këtë arsye, në malnutricionin proteiniko-kalorik, hipoproteinemia zhvillohet më shpejtë sesa në uri.

Fëmijët, për shkak të rritjes janë më të ndieshëm në deficitin e proteinave në ushqim sesa të rriturit. Në rastin e deficitit të përgjithshëm ushqyes, te fëmijët zhvillohet marazma, kurse paushqyeshmëria proteiniko-kalorike manifestohet si kwashiorkor (shih pjesën IV. A). Te të rriturit, edhe sasia e vogël e proteinave në ushqimin e varfër, i cili përndryshe i kënaq nevojat energjetike, për një kohë të gjatë mund të fshehë deficitin proteinik. Deficiti proteinik për shkak të të ushqyerit të parregullt është më i shpeshtë te alkoolikët, kur një pjesë e madhe e kalorive është plotësuar me etanol, kurse etanoli dëmton mëlçinë si toksinë. Te të sëmurit, të cilët ushqehen parenteralisht mund të zhvillohet deficiti i protineve, kur nevoja energjetike mbulohet me infuzione të glukozës, pa shtesën e aminoacideve më se të nevojshme për mbajtjen e ekuilibrit të azotit.

ab) Çrregullimet e absorbimit të aminoacideve

Megjithëse në digjestionin e proteinave marrin pjesë pepsina nga lëngu i lukthit dhe enzimet proteolitike nga lëngu i pankreasit (tripsina, kimotripsina, elastaza, karboksi peptidazat A dhe B), çrregullimet e rënda të absorbimit të aminoacideve zënë fill vetëm në rastin e proceseve, të cilët nga funksioni i nxjerrin pjesët më të mëdha të zorrëve të holla. Kjo është kështu, meqë proceset e digjestionit përfundimtar të proteinave, të cilat i kryejnë qelizat e mukozës së zorrëve, mund t`i kompenzojnë mirë çrregullimet e fazave paraprake të digjestionit. Veprimi i lëngut të lukthit vepron parëndësishëm në digjestionin e proteinave. Enzimet e pankreasit i zbërthejnë proteinat deri në aminoacide. Procesi i çarjes së oligopeptideve deri në aminoacide, vazhdon me veprimin e aminopeptidazave të shtresës furçore të mukozës së zorrëve. Qelizat e mukozës i absorbojnë aminoacidet, si dhe dipeptidet dhe tripeptidet, kurse këta të fundit pastaj, me veprimin e peptidazave zbërthehen deri në aminoacide. Ky proces, kryhet në pjesën proksimale të zorrës së hollë. Kur mungojnë enzimet e pankreasit (p.sh. në rastin e pankreatektomisë), është i mundur absorbimi deri në dy të tretat e proteinave të marra. Andaj, me rastin e insuficiencës së funksionit ekzokrin të pankreasit, hipoproteinemia nuk është aq e shpeshtë sikur me rastin e dëmtimit të funksionit të një pjese të madhe të zorrës së hollë. Sipërfaqja e zvogëluar funksionale e zorrës (p.sh. për shkak të resekcionit të jejunumit), mund të kompenzohet me adaptimin e pjesës së mbetur të zorrës së hollë, meqë qelizat e kësaj pjese shumëzohen dhe rrisin aftësinë digjestive dhe absorptive. Mirëpo, me rastin e resekcioneve të gjëra të zorrës së hollë dhe sëmundjeve të cilat në mënyrë difuze e dëmtojnë mukozën (enteropatia glutenike, sprue tropike), absorbimi i aminoacideve është dukshëm i zvogëluar dhe shpesh i përcjellë me hipoproteinemi të rëndë (shih kapit. e 29-të, III).

b) Shfrytëzimi i zvogëluar i aminoacideve

Pas absorbimit në zorrë, aminoacidet me gjak të venës porta arrijnë në mëlçi. Mëlçia puferon lëkundjet e ardhjes së tyre që varen nga ritmi i marrjes së ushqimit dhe përhershëm e furnizon organizmin me aminoacide dhe proteina të plazmës. Andaj, insuficiencën e mëlçisë e përcjellin çrregullimet e metabolizmit të proteinave dhe aminoacideve, që përfshijnë tërë organizmin. Posaçërisht është e shprehur ulja e përqëndrimit të proteinave

(hipoalbuminemia) dhe faktorëve të koagulimit të cilët sintetizohen në të (fibrinogjeni, protrombina, faktorët V, VII, IX dhe X). Hipoalbuminemia më së shumti është pasojë e sintezës së zvogëluar, por edhe e humbjes së albuminës me limfë nga mëlçia në ascit (shih kapit. e 30-të, I. B)

c) Imobilizimi

Aktiviteti indor është njëri nga stimulimet më të rëndësishëm të ekspresionit gjenik dhe të mbajtjes së strukturës, kurse joaktiviteti shkakton atrofi. Pas imobilizimit të ekstremniteteve, muskujt janë atrofikë, kurse eshtrat osteoporozë. Te i sëmuri, i cili më gjatë qëndron i shtrirë dhe joaktiv, ndryshimet e tilla përfshijnë tërë organizmin. Këto janë pasojë të humbjes metabolike të proteinave, për shkak të sintezës së ngadalësuar pranë shpejtësisë normale të katabolizmit. Imobilizimi, megjithëse më se i nevojshëm për mjekimin e frakturave të eshtrave, dhe shumë lëndimeve të indeve të buta, si dhe shtrirja e gjatë në shtrat, e ngadalësojnë shërimin dhe përtëritjen. Andaj është e domosdoshme të vlerësohet shkalla dhe kohëzgjatja e imobilizimit dhe me kohë të aplikohen ushtrimet e përkatshme trupore, për të paraprirë humbjen e proteinave prej indit joaktiv dhe të përmirësohet atrofia.

2. Humbja e proteinave

Humbja e proteinave mund të jetë e drejtpërdrejtë, kur proteinat humbin nga organizmi, ose e tërthortë, kur humbin me katabolizëm.

a) Humbja aktuale apo e drejtpërdrejtë e proteinave

Proteinat mund të humbin nga organizmi me *gjakderdhje*, me humbjen e plazmës nëpër lëkurën e dëmtuar, me transudimin në hapësirat e trupit si dhe me sistemin urinar dhe gastrointestinal. Pos proteinave plazmatike, me gjakderdhje humbet edhe hemoglobina, kështu që me humbjen e 1 L gjak, humbin 200 g proteina (150 g hemoglobinë dhe 50 g proteina të plazmës)

Për shkak të *dëmtimit të lëkurës*, proteinat humbin nëpër plagë, dekubituse dhe fistula, e posaçërisht shumë për shkak të djegieve. Nëpër lëkurën e djegur mund të humbin edhe deri 50 g proteina të plazmës në ditë, kështu që hipoproteinemia është komplikim i shpeshtë i djegieve (shih kapit. e 20-të, II. A).

Sasia e madhe e proteinave me *transudim*, mund të kalojë në hapësirat e trupit (pleurale, peritoneale). P.sh. asciti në cirozën e mëlçisë mund të përmbajë edhe një të katërtën e sasisë së gjithëmbarshme të proteinave të organizmit. Punkcionet e shpeshta dhe eliminimi i transudimeve mund të shkaktojnë deficitin e proteinave.

Humbja më e madhe e proteinave përmes sistemit urinar është në *sindromin nefrotik* (shih kapit. e 28-të, II). Me rritjen e përshkueshmërisë së membranës glomerulare, rritet masa molekulare dhe sasia e proteinave që filtrohen. Një pjesë e proteinave në tubule zbërthehet me katabolizmin e shtuar, kurse një pjesë ekskretohet me urinë (proteinuria). Pjesën më të madhe të proteinave që humb me urinë në sindromin nefrotik, përbëhet nga albuminet, kështu që shpesh manifestohet hipoalbuminemia.

Shumë sëmundje të sistemit gastrointestinal, janë të përcjella me humbjen e proteinave nëpër mukozën e lukthit dhe të zorrës. Për këtë, këto sëmundje klasifikohen shpesh në *enteropati me humbjen e proteinave*. Sipas shkaqeve dhe patogjenezës, janë shumë të ndryshëm (tab. 5-8). Proteinat (më së shumëti albumina), mund të humbin nëpër mukozën e ekzulceruar apo të inflamuar të zorrës, nëpër mukozën me ndërtim të çrregulluar, për shkak të shtypjes së ngritur në enët limfatike apo për shkak të parregullsive të ndërtimit të sistemit limfatik të zorrës.

Tabela 5-8. *Enteropatitë me humbjen e proteinave*

DËMTIMI I MUKOZËS ME ULCERIME
karcinoma e lukthit
enteriti regjional
karcinoma e zorrës së trashë
koliti ulcerativ
DËMTIMET E MUKOZËS PA ULCERIME
enteropatia glutenike
sprue tropike
hiperplazioni i mukozës së lukthit
gastroenteropatia alergjike
RRITJA E SHTYPJES NË GJËNDRAT LIMFATIKE
limfomet
sëmundja e Whippl-it (dëmtimi i mukozës)
dekompenzimi i rënd i zemrës
perikarditi konstriktiv
PARREGULLËSIA E NDËRTIMIT TË SISTEMIT LIMFATIK
limfangiektazitë parësore

Pasojë e enteropative me humbjen e proteinave është deficiti i rëndë i proteinave me hipoproteinemi, e cila në pjesën më të madhe bie në hipoalbuminemi. Këtij deficiti shpesh i kontribuojnë edhe të ushqyerit e çrregulluar, si dhe digjestioni dhe absorbimi përcjellës i ushqimit.

b) Humbja e tërthortë apo metabolike e ushqimit

Me rastin e humbjes metabolike, deficiti i proteinave në organizëm zë fill kur sinteza nuk mund të plotësojë zbërthimin e proteinave.

Gjendjet në të cilat paraqitet deficiti i proteinave për shkak të katabolizmit të shtuar ndaj sintezës, janë reakcioni katabolik i filluar për shkak të tumoreve malinje dhe endokrinopative me veprimin e rritur katabolik të hormoneve (shih pikën A2).

ba) Reakcioni katabolik në lëndim dhe infekcion

Lëndimet dhe infekcionet e rënda, posaçërisht sepsa, e fillojnë reakcionin e ndërlikuar metabolik, neuro-endokrin dhe imunologjik i cili përfshinë edhe katabolizmin e rritur të proteinave. Ky reakcion i njohur si përgjigja e fazës akute (shih kapit. e 22-të, II. C). Reakcioni katabolik është i stimuluar me ndryshimet e ndërlikuara stresore në sistemin neuroendokrin (shih kapit. e 1-rë, F) dhe me një varg ndërmjetësuesish kimikë (fig. 5-19).

Menjëherë pas lëndimit, në fazën fillestare të reakcionit katabolik, është rritur shumë tajimi i kateholamineve, ACTH dhe kortizoleve, hormonit të rritjes dhe glukagonit. Përqëndrimi i lartë i kateholamineve, në këtë fazë e zvogëlon tajimin e insulinës. Këto ndryshime në sistemin endokrin e stimulojnë glikogjenolizën dhe glukoneogjenezën, si dhe shkaktojnë hiperglikemi. Janë të rritur edhe lipoliza dhe katabolizmi i proteinave muskulare. Faza fillestare e reakcionit katabolik mund të jetë shumë e shkurtër apo e zgjatur në disa ditë. Në të ndërlidhet faza e dytë e reakcionit katabolik, e cila mund të zgjas me ditë apo javë dhe në të cilën rritet tajimi i insulinës. Përkundër tajimit të rritur të insulinës, hiperglikemia zgjatë edhe më tej meqë zhvillohet rezistenca e indeve në veprimin e insulinës, me gjasë për shkak të tajimit të intensifikuar të hormonit me veprim antiinsulinik. Për këtë arsye, vie deri te shprehja e veprimit anabolik të insulinës.

Veprimeve hormonale u bashkangjiten edhe veprimet e shumë ndërmjetësuesve, të cilët bashkëveprojnë në përgjigjen e fazës akute. Rolin qendror e kanë interleukina 1 e njohur si pirogjeni endogjen, të cilën e sintetizojnë makrofagët e stimuluar me produktet e zbërthimit të indeve, mikroorganizmave dhe toksineve të tyre etj. Interleukina 1 ka shumë veprime, të cilat aktivojnë një varg reakcionesh të përgjigjes së fazës akute. Duke e pasur parasysh metabolizmin e proteinave, interleukina 1 në muskuj e stimulon sintezën e prostaglandinës E_2 dhe kështu aktivon lizozomet duke shkaktuar në këtë mënyrë proteolizën. Në mëlçi e stimulon sintezën e proteinave të fazës akute dhe e zvogëlon sintezën e albumineve. Veprime të ngjashme si interleukina 1, ka edhe faktori i nekrozës së tumorit-α (TNF-α), kështu që reakcioni i fazës akute, duke përfshirë edhe reakcionin katabolik, pasojë e veprimit të përbashkët të këtyre interleukineve dhe me gjasë edhe të tjerave (shih kapit. e 10-të, VI).

Me veprimin e ndërlikuar të hormoneve dhe të ndërmjetësuesve kimikë shpejtohet edhe metabolizmi i proteinave në tërë organizmin. Në muskuj dukshëm është më i rritur katabolizmi i proteinave sesa sinteza e tyre.

Në mëlçi është intensifikuar sinteza e proteinave të fazës akute, ndërsa sinteza e albumineve është e zvogëluar. Zhvillimit të hipoalbuminemisë, e cila zë fill pas lëndimit apo sepsës i kontribuon edhe përshkueshmëria e rritur kapilare e shkaktuar me lirimin e histaminës dhe bradikininës, kështu që për dy apo tri herë rritet kalimi i albumineve prej gjakut në hapësirën mesqelizore.

Katabolizmi i rritur i proteinave, manifestohet me ekskretimin e shtuar të karbamidit me urinë. P.sh. gjatë pneumonisë së rëndë, i sëmuri në ditë mund të ekskretojë edhe deri në 40 g azot të karbamidit, gjë që i përgjigjet zbërthimit të 250 g proteinave, e kjo sasi i përgjigjet përmbajtjes së 1 kg të masës muskulare.

Veprimi i përgjithshëm i reakcionit katabolik, varet nga gjendja e përgjithshme e organizmit, posaçërisht nga ushqyeshmëria. Në gjendjet e paushqyeshmërisë, që shpesh përcjell sëmundjet e rënda, reakcioni katabolikë

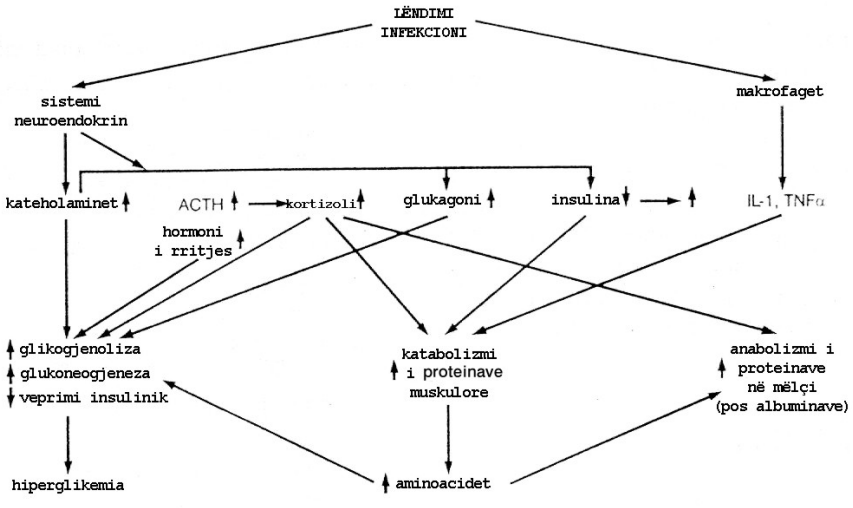


Figura 5-19. *Zhvillimi i reakcionit katabolik në lëndim apo infekcion. Reakcioni vijon kryesisht përmes sistemit neuroendokrin dhe makrofageve. Pasoja janë hiperglikemia për shkak të glikogenolizës, glukoneogjenezës dhe pandieshmërisë insulinike, si dhe katabolizmi i rritur i proteinave muskulare. Aminoacidet e liruara qëndrojnë në dispozicion në mëlçi për glukoneogjenezë dhe për sintezë të rritur të proteinave (pos albumineve).*

rritë humbjen e proteinave. Në gjendjet e tilla dukshëm është e rritur vdekshmëria pas lëndimit, duke përfshirë edhe operacionet më të rënda. Kur organizmi me sukses e tejkalon lëndimin apo infekcionin, në fazën e përtëritjes reakcioni katabolik kalon në atë anabolik, me ekuilibër pozitiv të azotit. Reakcioni katabolik, mund të zvogëlohet me ushqimin e drejtë parenteral, krahas dhënies së insulinës, si faktor anabolik.

bb) Kaheksioni për shkak të tumoreve malinje

Deficiti i proteinave në pacientët me tumore malinje, mund të zërë fill për shumë shkaqe, siç janë çrregullimet e të ushqyarit dhe absorbimit, humbja e gjakut dhe plazmës nëpër dëmtimet tumorale të indeve, si dhe humbja e oreksit dhe zvogëlimi i aktivitetit fizik. Kësaj i bashkangjitet edhe humbja metabolike e proteinave. Në të vërtetë, në kaheksinë neoplazmatike katabolizmi i proteinave në muskuj është i rritur, kurse sinteza e zvogëluar, normale e ndonjëherë edhe e rritur, por gjithëherë më e vogël se katabolizmi. Kjo shkakton deficit të proteinave dhe humbje të masës muskulare. Mekanizmat e këtyre ndryshimeve nuk janë të njohur. Në zanafillën e kaheksisë bashkëvepron TNF, i cili për këtë arsye edhe është quajtur *kahektinë.*

C. PASOJAT E DEFICITIT TË PROTEINAVE

Deficiti i proteinave zhvillohet gradualisht dhe fshehurazi, kështu që manifestohet vetëm kur ka përparuar. E goditë integritetin dhe funksionin e indit dhe është i përcjellur me zvogëlimin e proteinave të plazmës (fig. 5-20). Për shkak të adaptimit metabolik proteinat nga të gjitha indet nuk humbin njësoj. Zvogëlohet masa dhe forca e muskujve, dhe për shkak të humbjes së proteinave të matriksit kockor, zvogëlohet masa e indit kockor dhe zhvillohet osteoporoza.
Me rastin e humbjes së 30 g proteinave indore, humbin edhe 1 g proteina të plazmës. Andaj, përqëndrimi i proteinave plazmatike është i zvogëluar vetëm atëherë kur të humbin sasitë e dukshme të proteinave indore. Te të rriturit, hipoproteinemia i shprehur zhvillohet pas humbjes së 2 deri 3 kg prej gjithsej 11 deri 12 kg proteina indore.

Zvogëlimi i përqëndrimit të proteinave nga plazma më së shumëti bie në albumine. Përqëndrimi i albumineve në plazmë, varet nga raporti i sintezës, katabolizmit dhe i humbjes së albumineve nga plazma. Sinteza e albumineve shpejtë i adaptohet metabolizmit të gjithëmbarshëm të proteinave, por me rastin e humbjes së proteinave plazmatike, për shkak të përshkueshmërisë së shtuar kapilare, humbet sasia e dukshme e albumineve e shkaktuar me masën relativisht të vogël molekulare të saj (65.000). Faktorët kryesorë, të cilët ndikojnë në sintezën e albumineve janë ardhja e aminoacideve në mëlçi, shtypja koloido-osmotike dhe ndikimet hormonale. Ardhja e zvogëluar e aminoacideve e zvogëlon, kurse shtypja e ulur koloido-osmotike e rritë sintezën e albumineve. Ndikimet hormonale në sintezën e albumineve varen nga veprimi i drejtpërdrejtë në mëlçi dhe nga veprimi i tërthortë në metabolizmin e gjithëmbarshëm. Sinteza e albumineve është optimale pranë raporteve harmonike të hormoneve, posaçërisht kortizolit dhe insulinës. Katabolizmi i rritur i albuminës përcjell humbjen e përgjithshme katabolike të proteinave. Hipoalbuminemia zë fill kur sinteza është më e vogël sesa katabolizmi dhe humbja e albumineve. P.sh. humbja e albumineve në sindromin nefrotik e ulë shtypjen koloido-osmotike të plazmës, gjë që pranë ushqimit të mirë dhe mëlçisë së padëmtuar, e stimulon sintezën e albumineve. Andaj përqëndrimi i albumineve në plazmë nuk është gjithëherë në harmoni me proteinurinë.

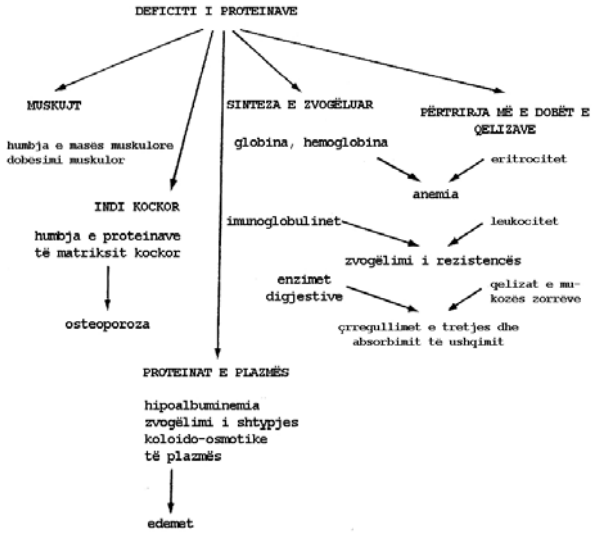


Figura 5-20. *Pasojat më të rëndësishme të deficitit të proteinave.*

Funksioni i albumineve është mbajtja e shtypjes koloido-osmotike të plazmës dhe shpërndarjes së drejtë të lëngun jashtëqelizor, si dhe lidhja e shumë substancave (bilirubina e pakonjuguar, kalciumi, acidet e lira yndyrore). Në hipoalbuminemi zënë fill edemet (shih kapit. e 7-të, II). Zvogëlimi i lidhjes së substancave të ndryshme për albuminë, mund të shkaktojë çrregullime të ndryshme. Për shembull, në hipoalbuminemi për shkak të lidhjes së zvogëluar të kalciumit shpesh zë fill hipokalciemia. Me këtë rast është i zvogëluar vetëm përqëndrimi i kalciumit që është i lidhur për albuminë, kurse përqëndrimi i kalciumit të jonizuar është normal, kështu që nuk ka tetani. Lidhja e bilirubinës së pakonjuguar për albuminë e pengon hyrjen dhe veprimin toksik të bilirubinës në sistemin nervor qendror. Andaj hipoalbuminemia e rritë veprimin toksik të bilirubinës së pakonjuguar.

Në deficitin e proteinave është e zvogëluar sinteza e proteinave dhe përtëritja e indeve, posaçërisht e atyre me këmbim të shpejtë të qelizave. Sinteza e zvogëluar e globinës dhe prodhimi i zvogëluar i eritrociteve, manifestohen me anemi, ndërsa sinteza e zvogëluar e imunoglobulineve, si dhe prodhimi dhe funksioni i dëmtuar i limfociteve dhe fagociteve, shkakton imunodeficiencën dhe zvogëlimin e rezistencës në infekcione. Andaj, në deficitin e proteinave janë të shpeshta infekcionet, jo vetëm me shkaktarët patogjenë por edhe me ata saprofitë.

Sinteza e enzimeve digjestive është e zvogëluar, kurse mukoza e zorrëve atrofon. Për këtë arsye, deficiti më i rëndë i proteinave është i përcjellë me çrregullime të digjestionit dhe apsorbimit, të cilët e zvogëlojnë absorbimin e substancave ushqyese dhe edhe më tej e keqësojnë gjendjen e pacientit.

IV. Paushqyeshmëria

Paushqyeshmëritë janë gjendje të deficitit të një apo të më shumë substancave ushqyese, prej më se pesëdhjetë sosh, të cilat duhen të merren nga jashtë për nevojat metabolike. Megjithëse teoretikisht, numri i paushqyeshmërisë është i njëjtë me numrin e substancave ushqyese, të cilat i marrim me ushqim, vetëm për disa prej tyre është e vërtetuar lidhja midis deficitit dhe sëmundjes. Me ushqim nuk i marrim substancat ushqyese veç e veç, por përzierjet e tyre, të cilat mund t`i klasifikojmë në këto katër grupe: 1. Qumështi dhe produktet e qumështit, 2. Mishi dhe produktet e mishit, 3. Pemët e perimet dhe 4. Drithërat.

Nevojat individuale të organizmit për substancat ushqyese janë shumë të ndryshme, kurse varen nga mosha, gjinia, klima, aktiviteti fizik etj. Më me rëndësi është se merren ato substanca, të cilat metabolizmi nuk mund t'i sintetizojë në sasi të mjaftuara. Këto janë aminoacidet esenciale, acidet yndyrore esenciale, disa vitamine dhe substancat minerale.

Sipas etiologjisë, paushqyeshmëritë mund t'i ndajmë në *parësore*, të cilat zënë fill për shkak të marrjes së pamjaftuar të ushqimit dhe *dytësore*, të cilat janë pasojë e ndonjë sëmundjeje që shkakton humbjen e shtuar, shfrytëzimin e zvogëluar apo rritjen e nevojave për substancat ushqyese.

A. PAUSHQYESHMËRIA PARËSORE - URIA

Paushqyeshmëritë parësore janë sëmundje të botës së varfër, por fatkeqësisht edhe sot shumë të shpeshta në disa vende të Azisë, Afrikës dhe të Amerikës Jugore. Mund të dallohen paushqyeshmëritë *akute* dhe *kronike*, ndërsa varësisht nga lloji i substancës ushqyese e cila është deficitare, e dallojmë *paushqyeshmërinë e përgjithshme*, pranë së cilës nuk ekziston deficiti dominant i njërës nga substancat ushqyese dhe *paushqyeshmëria me proteina dhe me kalori.* Grupit të fundit i takojnë paushqyeshmëritë kronike, të cilat posaçërisht janë të shpeshta te fëmijët. Këto janë kwashiorkor (para së gjithash deficiti proteinik) dhe marazmi (para së gjithash deficiti kalorik).

1. Uria akute

Me uri akute e kuptojmë ndërprerjen e përnjëhershme të marrjes së substancave ushqyese. Këtë gjendje, mund ta shkaktojë ndërprerja e përnjëhershme e ushqimit, mungesa akute e ushqimit dhe pamundësia e marrjes së ushqimit për shkak të lëndimeve të rënda të pjesës fillestare të sistemit digjestiv dhe tumoreve malinje (obstrukcioni). Vdekja është pasojë definitive e urisë së plotë, kurse gjatësia e mbijetimit varet nga depotë në organizëm, kondicioni, mosha, gjinia, klima, etj. Njeriu i rritur mund të qëndrojë pa ushqim 40-50 ditë. Për dallim nga ndërprerja e plotë e marrjes së ushqimit, dukshëm më të shpeshta janë uritë kur në organizëm merren sasitë e caktuara të substancave ushqyese. Në situata të këtilla, ndryshimet metabolike dhe të tjera drejtpërdrejtë varen nga kualiteti dhe kuantiteti i ushqimit të marrë. Nëse gjendja e tillë zgjatet më gjatë, atëherë zhvillohet pasqyra e urisë kronike.

Klinikisht në rastin e urisë akute i dallojmë disa faza. Në fillim ekziston ngacmueshmëria, për t'u shkaktuar pastaj depresioni dhe topitja e të gjitha reakcioneve. Kjo është pjesë e adaptimit të organizmit me të cilën zvogëlohet dhënia e tepruar e energjisë. Megjithatë, gradualisht vjen deri te thyerja e metabolizmit; sërish rritet shpejtësia e reakcioneve metabolike, gjë që e mundëson shpenzimin e mëtejmë të proteinave indore dhe keqësimin e pasqyrës klinike.

a) Pasojat metabolike dhe endokrine të urisë akute

Meqë nevojat energjetike të organizmit nuk mund të plotësohen nga ushqimi, atëherë shpenzohen rezervat e organizmit. Së pari shfrytëzohet glikogjeni nga mëlçia dhe muskujt, por kjo mjafton vetëm për orët e para të urisë. Pas kësaj, fillojnë të harxhohen yndyrat dhe proteinat. Glukoza, të cilën truri duhet ta shfrytëzojë, sigurohet nga proteinat me glukoneogjenezë. Lipidet, zbërthehen deri te trupat ketonike që bëhen burim kryesor i energjisë qelizore. Në ditët e para të urisë, truri shfrytëzohet vetëm me glukozë, kurse më vonë adaptohet për përdorimin e trupave ketonike. Ngjarjet themelore metabolike gjatë urisë, në mënyrë skematike janë paraqitur në figurën 5-21, kurse janë përshkruar në kapit. e 4-të, IV. B.

Pasojë e shpenzimit të yndyrave dhe të proteinave endogjene është humbja e peshës së trupit, e kjo shpesh është edhe shenja e vetme e sëmundjes. Gjendja mund të jetë aq e rëndë, sa që personi të humb 50% të peshës së

trupit, kurse fëmijët edhe më shumë. Proteinat më së shumëti shpenzohen në fazën fillestare dhe përfundimtare të glukoneogjenezës, që drejtpërdrejtë zvogëlon shpenzimin e mëtejmë të proteinave. Një nga mënyrat më të rëndësishme, me të cilën organizmi i adaptohet urisë është zvogëlimi i metabolizmit bazal për 10, bile edhe 40% nga vlera normale. Kjo vetëvetiu e ngadalëson shkatërrimin e mëtejmë të organizmit. Metabolizmi i zvogëluar bazal është pasojë e drejtpërdrejtë e tajimit të zvogëluar të hormoneve të gjëndrës tireoide dhe hormoneve të tjerë. Për shkak të metabolizmit të zvogëluar bazal, zvogëlohet edhe krijimi i nxehtësisë kështu që zhvillohet hipotermia.

Insulina është hormoni më i rëndësishëm i adaptimit të organizmit në uri. Gjatë urisë, tajimi i insulinës zvogëlohet, kështu që më pak glukozë kalon në inde, kurse më tepër mbetet në dispozicion të trurit. Zvogëlohet edhe shndërrimi i glukozës në glukogjen. Rritet përqëndrimi i acideve të lira yndyrore, të cilat arrijnë nga indi dhjamor. Për shkak të zbërthimit të proteinave, rritet edhe përqëndrimi i aminoacideve në serum. Përjashtim bënë alanina, përqëndrimi i së cilës në serum ulet në mënyrë progresive për shkak se shpenzohet për glukoneogjenezë.

Në adaptimin në uri janë të rëndësishëm edhe hormoni i rritjes, kortikosteroidet dhe glukagoni; tajimi i tyre në uri rritet. Hormoni i rritjes ndikon normalisht në kursimin e glukozës dhe proteinave, e ky veprim është i rëndësishëm pikërisht në rastin e urisë. Glukokortikoidet stimulojnë glukoneogjenezën dhe e zvogëlojnë shfrytëzimin e glukozës si dhe i mobilizojnë acidet yndyrore dhe rrisin shfrytëzimin e tyre.

Në rastin e urisë, ulet përqëndrimi i trijodtironinës (T_3) në serum. Po ashtu zvogëlohet edhe numri i receptorëve bërthamorë për T_3 në hepatocite. Njëkohësisht për shkak të sintezës së zvogëluar të mARN dobësohet sinteza e proteinave në mëlçi. Është supozuar se kjo mund të jetë pasojë e zvogëlimit të përqëndrimit të T_3 dhe numrit të receptorëve bërthamorë për T_3, por është vërtetuar se dhënia e T_3 kafshës së uritur, nuk mund ta kompenzojë zvogëlimin e sintezës së mARN. Për më tepër, uria në kafshët hipotireoike shkakton zvogëlim të mëtejmë të sintezës së ARN në mëlçi.

Për shkak të harxhimit të yndyrave endogjene, krijohet sasia e madhe e trupave ketonike (acidi β-hidroksibutirik dhe acetocten), kështu që zhvillohet acidoza metabolike. Për shkak të ngritjes së përqëndrimit të acidit β-hidroksibutirik, prishet ekskretimi i acidit urik me veshkë. Kjo mund të shkaktojë grumbullimin dhe precipitimin e urateve dhe zanafillën e gihtit.

b) Pasojat tjera të urisë akute

Me rastin e urisë, ulet përqëndrimi i kaliumit, magnezit dhe fosforit, para së gjithash për shkak të katabolizmit të muskujve dhe ekskretimit të shtuar të këtyre substancave me veshkë.

Uria zvogëlon masën e zemrës dhe të veshkës, megjithëse rrallë shkakton insuficiencën e tyre. Rëndom, vetëm zvogëlohet vëllimi minutor i zemrës dhe shtypja e mesme arteriale. Çrregullimi i funksionit të veshkëve, manifestohet me zvogëlimin e filtrimit glomerular.

2. Uria kronike

a) Uria e përgjithshme kronike

Uria e përgjithshme është njëra nga sëmundjet më të shpeshta metabolike. Rëndom, quhet edhe *paushqye-*

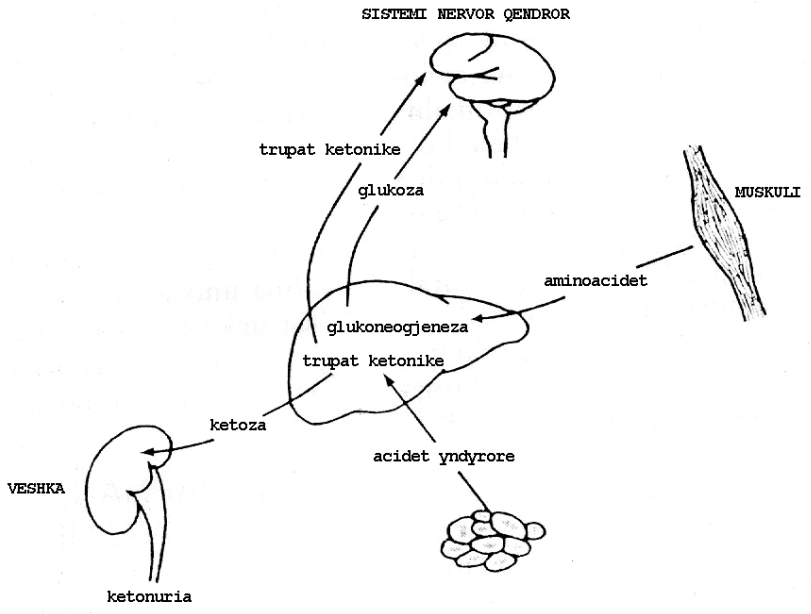


Figura 5-21. *Çrregullimet themelore metabolike në uri.*

shmëria e përgjithshme. Nuk ka shenjë dominant të deficitit të ndonjë substance ushqyese, pos deficitit të kalorive të përgjithshme, të cilat merren me ushqim. Më së shpeshti zë fill si sëmundje parësore (për shkak të marrjes së pamjaftueshme), por edhe dytësore për shkak të shfrytëzimit joadekuat, humbjes së rritur apo shpenzimit të rritur të substancave ushqyese. Posaçërisht janë të rrezikuar fëmijët parashkollorë, shtatzënet dhe të sëmurit. Shumica e çrregullimeve metabolike dhe endokrine, që janë karakteristike për urinë akute, shihet edhe në atë kronike, por ecuria e tyre është më e ngadalshme. Shkurtimisht, për shkak të deficitit të kalorive të gjithëmbarshme, glukoza plotësohet me glukoneogjenezë, kurse shumica e nevojave energjetike të indeve të tjera me metabolizimin e acideve të lira yndyrore. Truri gradualisht fillon të shpenzojë trupat ketonike, me çka zvogëlohet nevoja për glukozë dhe shpenzimi i proteinave për glukoneogjenezë. Për shkak të këti adaptimi dhe faktit se me ushqim më së shpeshti merren sasitë minimale të proteinave, shpesh në urinë kronike edhe nuk ekziston ekuilibri negativ i azotit, por vetëm ekuilibri negativ i kalorive të gjithëmbarshme. Kur deficiti i proteinave është më i madh, paraqitet hipoproteinemia me frakcionin posaçërisht të zvogëluar të albuminës. Për këtë arsye, në stadet e përparuara zënë fill edemet, para së gjithash për shkak të zhvendosjes së lëngut në hapësirat mesqelizore, për shkak të zvogëlimit të shtypjes koloido-osmotike të plazmës. Krijimit të edemeve i kontribuon edhe zvogëlimi i filtrimit glomerular, megjithëse uria nuk ndryshon dukshëm shtypjen filtruese në glomerule. Duket se në këtë rast, zvogëlimi i sipërfaqes filtruese është shkaku themelor i filtrimit të zvogëluar glomerular. Kjo sipërfaqe, për shkak të ndryshimeve degjenerative të qelizave epiteliale mund të zvogëlohet 20-50%.

Lëndimet dhe infekcionet mund të rrisin shumëfisht nevojat e organizmit për energji dhe proteina, meqë e shpejtojnë katabolizmin e muskujve dhe keqësimin e gjendjes së përgjithshme.

Në urinë kronike, vilet e zorrëve atrofojnë dhe kjo mund të shkaktojë humbjen e shpejtë të proteinave, çrregullimin e digjestionit dhe të absorbimit. Zvogëlohet përqëndrimi i disa enzimeve digjestive, p.sh. disaharidazave, duket si pasojë e përqëndrimit të vogël të insulinës, që është e rëndësishme për sintezën e tyre. Dëmtimet e sistemit digjestiv mund të jenë aq të rënda, sa bëhen të papërmirësueshme.

Uria kronike shkakton edhe çrregullime të tajimit të hipofizës, tireoides, pankreasit, vezoreve dhe testiseve. Çrregullimi i tajimit të gjëndrave seksuale manifestohet me atrofinë gonadike me amenore dhe me humbjen e libidos. Intelekti nuk është i çrregulluar, por janë të shpeshta apatitë dhe ngacmueshmëritë. Zvogëlimi i rezistencës specifike dhe jospecifike të organizmit kushtëzon infekcione të shpeshta, që edhe më shumë e keqëson gjendjen dhe i rritë nevojat e organizmit për energji. Rezistenca e zvogëluar e organizmit është pasojë e drejtpërdrejtë e atrofisë së indit limfatik.

Krahas zvogëlimit të shprehur të peshës së trupit (edhe deri 70%), uria kronike shkakton edhe ngecjen në rritje. Për këtë, është fajtore jo vetëm paushqyeshmëria proteinike, por edhe kalorike. Përcjellës i shpeshtë i urisë kronike janë hipovitaminozat. Pasojë e tyre janë ndryshimet e lëkurës në kuptimin e atrofisë, inflamacionit, të qëruarit dhe hiperpigmentimi.

Për shkak të osteoporozës dhe të osteomalacionit, të cilat shpesh e përcjellin paushqyeshmërinë parësore, por edhe atë dytësore, mund të paraqiten deformitete të eshtrave, posaçërisht të eshtrave të kurrizit, kurse në rastet më të rëndë edhe fraktura spontane e eshtrave.

b) Uria e shtatzënave dhe veprimi në rritjen dhe zhvillimin e fetusit

Paushqyeshmëria e shtatzënave, mund ta çrregullojë rritjen dhe zhvillimin e fetusit. Kjo është dukuri e shpeshtë në pjesët e botës ku mbretëron uria endemike.

Te shtatzënat rritet anabolizmi, që manifestohet me rritjen e peshës së trupit duke mos e llogaritur peshën e vet njësisë feto-placentare. Kjo është pasojë e rritjes së peshës së organeve viscerale (p.sh. mëlçisë) dhe rritjes së rezervave yndyrore e cila e siguron rezervën energjike, në rast se zvogëlohet marrja e ushqimit që do të ishte e rrezikshme për vijimin e metabolizmit normal të nënës dhe fetusit. Gjatë disa ditëve të urisë, vrullshëm bie përqëndrimi i glukozës në gjak pranë ngritjes së njëhershme të karbamidit në serum dhe ekskretimit të tij me urinë. Kjo sugjeron katabolizmin e intensifikuar të proteinave të cilat shpenzohen për glukoneogjenezë. Në krahasim me urinë e femrave jogravide, uria e shtatzënave e shkakton shfrytëzimin dukshëm më të madh të acideve të lira yndyrore dhe krijimin e trupave ketonike. Paushqyeshmëria ndikon edhe në zhvillimin e placentës e cila është më e vogël dhe më e lehtë, krahas zvogëlimit të sasisë së gjithëmbarshme të ADN dhe përmbajtjes së proteinave. Në placentë mund të zërë fill infarkti, kalcifikimet dhe ndryshimet tjera degjenerative.

Uria stimulon krijimin e laktogjenit placentar (LPh) i cili ndikon në kursimin e glukozës (veprimi diabetogjen). Ky hormon, po ashtu stimulon lipolizën, gjë që ngritë përqëndrimin e acideve të lira yndyrore në plazmë dhe shfrytëzimin e tyre energjetik. Me këtë zvogëlohet shpenzimi i glukozës dhe aminoacideve, të cilët mund të përdoren për ushqimin e fetusit. Paushqyeshmëria e nënës e zvogëlon përqëndrimin e estrogjenit dhe progesteronit në plazmë dhe kjo e kushtëzon ngecjen e rritjes së fetusit gjatë urisë.

Dështimi i mekanizmave, të cilët e mbrojnë fetusin e nënave të paushqyera, mundëson paushqyeshmërinë e tij. Kjo shkakton ngecje të rritjes, humbje të indit dhjamor nënlëkuror, hipoglikemi, etj. Të dhënat për ngecjen psikike të fëmijëve, nënat e të cilëve kanë qenë të paushqyera gjatë shtatzënisë, janë shumë kundërthënëse.

c) Paushqyeshmëria kronike me deficit kryesisht të proteinave -kwashiorkor

Kwashiorkori, është deficit i rëndë proteinik, i cili më së shpeshti paraqitet te motakët dhe te fëmijët e vegjël. Emërtimi ka prejardhje nga Gana ku e quajnë "sëmundja e fëmijës së parë kur të lindë i dyti". Këta fëmijë nuk e

marrin qumështin e nënës dhe bien në hipoproteinemi, për shkak të ushqimit të varfër me proteina. Kwashiorkori është më i shpeshti te fëmijët, meqë për shkak të rritjes dhe zhvillimit kanë nevoja më të mëdha për proteina. Kur deficiti i proteinave është i shoqëruar me deficitin e energjisë, atëherë zhvillohet kombinimi i marazmit dhe kwashiorkorit.

Për shkak të deficitit të shprehur të proteinave në kwashiorkor, zë fill një varg ndryshimesh metabolike në mëlçi dhe në indet tjera. Këto ndryshime janë të ndryshme prej atyre në urinë e përgjithshme, meqë karbohidratet nga ushqimi stimulojnë tajimin e insulinës. Veprimi anabolitik i insulinës e ngadalëson katabolizmin e proteinave në muskuj, kështu që më pak aminoacide janë në dispozicion për sintezën e proteinave në mëlçi, se sa në urinë e përgjithshme. Sinteza e pamjaftuar e albumineve në mëlçi, e shkakton zvogëlimin e shtypjes koloido-osmotike të palzmës, kështu që zhvillohen edemet. Kësaj i kontribuojnë edhe atrofia e muskujve dhe organeve parenhimatozë. Deficiti i proteinave pranë sasisë së mjaftuar të karbohidrateve, e kushtëzon rritjen dhe infiltrimin yndyror të mëlçisë. Kjo para së gjithash zë fill për shkak të çrregullimit të sintezës së lipoproterineve gjatë urisë proteinike; në të vërtetë, lipoproteinatë janë të nevojshëm për mobilizimin e yndyrnave nga mëlçia. Pos kësaj, tajimi i insulinës e stimulon sintezën e yndyrave dhe deponimin e tyre. Andaj në kwashiorkor, rezervat e yndyrave shpesh janë të ruajtura mirë. Mirëpo, kur pranë deficitit të proteinave ekziston edhe deficiti i energjisë, atëherë nuk do të shkaktohet rritja e mëlçisë dhe infiltrimi i saj yndyror.

Për shkak të atrofisë së mukozës së traktit digjestiv dhe pankreasit, zvogëlohet sinteza e enzimeve digjestive, gjë që e çrregullon digjestionin dhe absorbimin. Kjo shkakton barkqitje, të cilat edhe më shumë e rrisin paushqyeshmërinë. Mukoza e zorrëve të holla mund të jetë aq atrofike sa plotësisht obliterohen kriptet.

Shenjat tjera klinike të kwashiorkorit janë depigmentimet, ulcerimet dhe kornealizimi i lëkurës, atrofia e muskujve skeletorë, zvogëlimi i rezistencës së organizmit dhe çrregullimet nervore, të cilat manifestohen me apati dhe me ngacmueshmëri të shtuar. Anemia është po ashtu përcjellëse e shpeshtë e kwashiorkorit. Për shkak të deficitit të proteinave mund të zhvillohet edhe hipoplazioni i palcës korckore. Krahas kwashiorkorit, shpesh shkojnë edhe hipovitaminozat dhe kjo mund ta ndryshojë pasqyrën klinike të sëmundjes themelore. Zvogëlimi i dukshëm i përqëndrimit të albumineve në plazmë lajmërohet relativisht vonë, kështu që kjo nuk është shenja më e mirë e humbjes së proteinave.

ç) Paushqyeshmëria kronike me deficitin kryesisht të kalorive - marazma

Prej marazmës, më së shpeshti sëmuhen fëmijët prej një deri në dy vjeç, të cilët krahas ushqimit me kalori jo të plotë, jetojnë në kushte johigjienike dhe kanë gastroenterite të shpeshtë. Nocioni marazmë, shpeshëherë barazohet me nocionin kaheksion, por kjo nuk është e drejtë. Në të vërtetë, marazma është gjendje e paushqyeshmërisë së rëndë, e cila zë fill për shkak të deficitit të kalorive të gjithëmbarshme. Në ushqimin e tillë deficitar, raporti midis proteinave dhe kalorive mund të jetë normal. Kaheksia është po ashtu gjendje e paushqyeshmërisë ekstreme në rastin e tumoreve malinje dhe të disa sëmundjeve endokrine.

Ndryshimet fispatologjike në marazmë janë shumë të ngjashme me ato në paushqyeshmërinë e përgjithshme, por pa zhvillimin e edemeve. Shenjat themelore të marazmës janë uria e përgjithshme me atrofinë e plotë të indit dhjamor. Rëndom, nuk ka ndryshime të lëkurës. Për dallim prej kwashiorkorit, në marazmë rritja nuk është e çrregulluar. Për shkak të barkqitjeve të shpeshta, organizmi humb sasi të mëdha të bikarbonateve, kështu që në to mund të zhvillohet edhe acidoza metabolike. Përqëndrimi i proteinave në serum është normal, kurse i kaliumit dhe i magnezit i zvogëluar. Është e shpeshtë edhe anemia.

e) Anorexia nervosa

Ky është çrregullim psikosomatik, i cili karakterizohet me qëndrim negativ ndaj ushqimit, gjë që shkakton ligështi ekstreme dhe amenore. Çrregullimet fispatologjike janë të ngjashme me ato në urinë e përgjithshme. Sëmundja, më së shpeshti është te femrat midis 10 dhe 30 vjeç. Shumë shpesh fillon te vajzat e majmura, të cilat aplikojnë dietën për humbje të peshës. Krahas ligështi, shumë të shprehur në fazat e vonshme të sëmundjes mund të paraqiten edhe edemet. Meqë personat me këtë sëmundje rëndom marrin sasi të kufizuara të substancave ushqyese, zhvillohet pasqyra klinike e urisë së përgjithshme kronike. Prej urisë së përgjithshme, këtë sindrom e dallon zhvillimi normal i gjijëve dhe qimet normale si dhe mungesa e ndryshimeve të lëkurës. Të sëmurëve, pos kujdesit nutritiv, u jepen edhe substancat të cilat e rrisin oreksin dhe aplikohet edhe psikoterapia. Kur një herë arrihet suksesi dhe përmirësohet pesha trupore, prognoza është shumë e mirë.

B. PAUSHQYESHMËRIA DYTËSORE

Paushqyeshmëria dytësore, nuk zë fill për shkak të deficitit të substancave ushqyese, por si pasojë e sëmundjeve të tjera. Duke pasur parasysh etiologjinë dhe mënyrën se si shkaktojnë paushqyeshmërinë, dallojmë disa grupe të çrregullimeve.

1. *Malapsorbimi dhe maldigjestioni*. Sëmundjet e ndryshme mund të çrregullojnë absorbimin dhe digjestionin e ushqimit. Këtu bëjnë pjesë: a) tajimi i pamjaftuar në sistemin digjestiv (atrofia e lukthit me aklorhidri, gjendjet pas resekcionit të lukthit, ahilia pankreatike, etj.); b) lëvizshmëria e shtuar e sistemit digjestiv (koliti ulcerativ, gastroenteritet dizenterike dhe

të tjerë të përcjellur me barkqitje); c) zvogëlimi i sipërfaqes resorptive (sëmundjet e zorrës së hollë, resekcioni i zorrëve) dhe d) malapsorbimet tjera (sprue, hipovitaminozat).

2. *Humbja e intensifikuar e substancave ushqyese.* Humbja e substancave ushqyese, mund të shkaktohet me rastin e djegieve, sëmundjeve të veshkëve (glukozuria dhe albuminuria), gjakderdhjeve dhe laktacionit.

3. *Nevoja e rritur për substancat ushqyese.* Lajmërohet me rastin e aktivitetit të shtuar fizik, te shtatzënat, në ethe dhe në hipertireozë.

4. *Shfrytëzimin dhe deponimin e çrregulluar të substancave ushqyese* e përcjellin: a) sëmundjet e mëlçisë (hepatiti,ciroza, alkoolizmi), b) sëmundja e sheqerit, c) tumorët e sistemit digjestiv, d) çrregullimet që kanë zënë fill me veprimin e disa barërave (sulfonamidet), e) deficiti i hormoneve trofikë (panhipopituitarizmi, hipokorticizmi).

Shkalla ekstreme e paushqyeshmërive dytësore, si dhe i atyre parësore, është kaheksia. Mirëpo, siç kemi përmendur, lidhur me shpjegimin e këti nocioni ka mjaft paqartësi. Kaheksioni shumë shpesh barazohet me marazmën, meqë në të dyja gjendjet ekziston shterrja ekstreme e organizmit me humbjen e plotësishme të indit dhjamor nënlëkuror. Megjithatë, nocioni i kaheksisë si paushqyeshmërisë dytësore në kuptimin më të gjërë, është i rezervuar për gjendjet e shterrjes ekstreme trupore dhe metabolike për shkak të tumoreve malinje, tuberkulozës, sëmundjeve endokrine (hipertireozës, sëmundjes së Addisonit dhe hipopituitarizmit të të rriturve - kaheksia e Simmondsit), rrezatimit dhe pleqërisë së shtyer.

Në kuptimin më të ngushtë, nocioni i kaheksisë vlenë për gjendjet e paushqyeshmërisë ekstreme te të sëmuarit me tumorët malinj. Kaheksia në të vërtetë është veprim përfundimtar i të gjithë tumoreve të përparuar malinj. Karakterizohet me dobësimin e përgjithshëm të shprehur, aneminë dhe venitjen e plotë trupore. Mekanizmi i zanafillës, nuk është plotësisht i qartë. Rëndom, ekziston raporti midis shkallës së kaheksisë, si dhe madhësisë e shpejtësisë së zgjerimit të vet tumorit. Është e sigurt se zanafilla e kaheksisë, nuk mund t`i përshkruhet vetëm faktorëve nutritivë, gjegjësisht faktit se tumori shpenzon shumë substanca ushqyese, të cilat mund të mungojnë. Zhvillimit të kaheksisë me gjasë i kontribuojnë substancat e ndryshme toksike, të cilat tumori mund t`i tajojë, barërat e ndryshëm, si dhe rrezatimi i cili aplikohet.

V. Testet metabolike

Në organizmin e njeriut të sëmurë janë të ndryshuara proceset biokimike, të cilat mund t`i njohim me matjet kimike. Këtë e bënë kimia klinike si shkencë aplikative. Fusha e studimit të kimisë klinike është metabolizmi i proteinave dhe i bashkëdyzimeve të tjera të azotit, karbohidrateve, lipideve, pigmenteve, mineraleve dhe hormoneve, si dhe matja e aktivitetit të enzimeve. Posaçërisht studiohet gjendja nutritive.

A. PËRCAKTIMI I GJENDJES SË USHQYESHMËRISË (NUTRITIVE)

Ndonëse paushqyeshmëria dukshëm i kontribuon morbiditetit dhe mortalitetit nëpër spitale, rrallë herë bëhen testet kuantitative të statusit të ushqyeshmërisë, kurse ndryshimet e tyre gjatë sëmundjes rrallë herë përcillen. Gjatë urisë, e cila shpie deri te humbja e 50% të peshës ideale, mortaliteti është shumë i madh; te sëmundjet mortaliteti është poashtu i madh qysh kur të humbet 25% e masës së trupit.

Trupin mund ta ndajmë në lëngun jashtëqelizor, protoplazmën (e qelizës), ashtin dhe indin dhjamor. Tre të parët e përbëjnë masën joyndyrore të trupit. Cilido ndryshim i masës dhe i përbërjes kimike të pjesës së veçantë është në raport me mungesën e caktuar në ushqim.

Azoti dhe kaliumi janë elemente karakteristike për pjesën qelizore, kloridet për lëngun jashtëqelizor, kurse kalciumi për ashtin (tab. 5-9).

Tabela 5-9. *Masa aproksimative dhe elementet më të rëndësishëm të pjesëve të trupit te njeriu me masë trupore prej 70 kg*

	PROTO-PLAZMA	LËNGU JASHTË QELIZOR	ESHT-RAT	INDI DHJA -MOR
Masa e pjesës	35 kg	17 kg	5 kg	13 kg
Pjesëmarrja në masën trupore	50%	24%	7%	19%
Elementet (g/kg) e indit nativ	27 g N 3,0 g P 5,9 g K	3,2 g Na 260 g Ca	3,4 g Cl 115 g P	

Ndryshimet e masës së pjesëve trupore, mund t`i masim drejtpërdrejtë apo tërthorazi, natyrisht krahas supozimit se përqëndrimi i substancave karakteristike në pjesët të cilat i studiojmë nuk ndryshohet në periudhen e përfshirë kohore. Ndryshimi i masës së pjesëve trupore, llogaritet nga të dhënat e matura për përqëndrimin e azotit, bashkëdyzimeve të azotit në protoplazmë, klorideve (të lëngut jashtëqelizor) dhe kalciumit (ashti). Pasqyrë të përgjithshme për metabolizmin e ndonjë substance, na e jep ekuilibri i kësaj substance. Ky është dallimi midis marrjes dhe ekskretimit të substancës, të cilën e përcjellim. Për përcaktimin e ekuilibrit të azotit e masim sasinë e azotit të marrë në proteinat e plazmës në ditë dhe sasinë e azotit në karbamidin e urinës. Këmbimi i azotit është i ekuilibruar, kur marrja është e ekuilibruar me ekskretimin:

$$\frac{\text{marrja e proteinave në ditë (gram)}}{6{,}25} =$$

g të azotit nga karbamidet në urinën 24-orëshe) + 2,5 g

Këto 2,5 g janë azoti i fekalieve me humbjet integumentare.

Klinicistit i janë në dispozicion metodat jo të drejtpërdrejta për vlerësimin e pjesëve të trupit dhe me ketë edhe të statusit nutritiv. Kështu, në mënyrë objektive, mund të konstatohet paushqyeshmëria. Në njeriun pa edeme *pesha e trupit* (e shprehur si përqindje e peshës ideale) është tregues i dobishëm i masës së indit yndyror dhe joyndyror. Zvogëlimi i kësaj përqindje në 80%, rëndom shënon shkallë të lehtë të

paushqyeshmërisë duke pasë parasysh marrjen e proteinave, diapazoni midis 70 dhe 80%, është shenjë e paushqyeshmërisë mesatare, kurse vlerat nën 70% të paushqyeshmërisë së shprehur. *Matjet antropometrike* të llërës, japin të dhëna për sasinë e masës muskulare dhe indit dhjamor në të. Këto parametra janë në raport të caktuar ndaj masës së gjithëmbarshme trupore dhe masës së indit dhjamor *Sasia e kreatininës në urinën 24-orëshe* shërbenë për llogaritjen e masës joyndyrore të trupit. Raporti midis kësaj sasie në miligrame dhe lartësisë në centimetra është masë për masën muskulare dhe përdoret si tregues i marrjes së zvogëluar të proteinave. Ky indeks sillet midis 10,5 dhe 5,8 mg/cm. Kufiri nën të cilin është e shprehur humbja e proteinave është 7,4.

Masa e përgjithshme muskulare e përbënë rreth 30% të masës joyndyrore të trupit. Në urinë proteinike muskulatura atrofon progresivisht, e kjo është gjendja më e shpeshtë e deficiencës në spitale. Me aplikimin e raportit midis kreatininës së ekskretuar me urinën 24-orëshe dhe gjatësisës së trupit dhe të dhënave për masën muskulare të llërës, lehtë dhe lirë mund ta zbulojmë paushqyeshmërinë proteinike dhe të përcjellim ecurinë e saj.

Në matjen e ekuilibrit të azotit, merret se ekuilibri i pranueshëm pozitiv është në diapazonin prej 0 deri 3 g azot në ditë, se marrja e sasisë së vogël kur humbet midis 1 dhe 3 g (pa shenja klinike të paushqyeshmërisë proteinike) dhe se deficiti zë fill kur ekuilibri është -3 g apo më tepër.

B. EKZAMINIMI I METABOLIZMIT TË PROTEINAVE

Përcaktimi i sasisë së proteinave të gjithëmbarshme në serumin e gjakut është tregues i gjendjes së metabolizmit të proteinave në trup. Hapi i ardhshëm është identifikimi dhe kuantifikimi i frakcioneve të veçanta të proteinave të serumit.

Në përbërje të plazmës hyn edhe azoti joproteinik, të cilin kryesisht e përbënë azoti i karbamidit, amino-acideve, kreatininës, kreatinës dhe acidit urik. Azoti joproteinik, matet në filtratin e serumit të deproteinuar. Azoti i karbamidit është komponenta kryesore e azotit joproteinik; ai jep përafërsisht gjysmën e azotit të gjithëmbarshëm. Dallimi midis azotit joproteinik dhe azotit të karbamidit është azoti rezidual (NR), pjesën kryesore të të cilit e përbënë azoti aminoacidik.

1. Studimet e metabolizmit të azotit

Qarkullimi i stabilizuar (këmbimi) i proteinave është parakusht i vlerësimit të mirë të tij. Këmbimi i aminoacideve të shënuara në mënyrë specifike apo i metaboliteve të tyre shqyrtohet në momentin e ndërtimit në proteina dhe të daljes nga ato. Me ^{15}N-glicinë (infuzioni i vazhdueshëm 24-orësh) e përcaktojmë gjiron e proteinave para dhe dy javë pas marrjes së izotopeve në organizëm. Për këtë kohë i sëmuri ushqehet ekskluzivisht me rrugë parenterale.

Përdoret edhe ^{14}C-leucina. Vlerat e qarkullimit të tij (për sintezë dhe zbërthim) janë përafërsisht 2,8 -3,8 mg/h. Kur të zvogëlohet sinteza, kurse zbërthimi mbahet i përhershëm, përqindja e izotopit të oksiduar në CO_2 arrinë vlerat midis 14 dhe 20%.

Glukoneogjeneza mund të përcillet me matjen e shndërrimit të alaninës në glukozë pas injektimit të njëhershëm të ^{14}C-alaninës. Kur të infundohet glukoza, zvogëlohet glukoneogjeneza në pajtueshmëri me sasinë e futur të glukozës.

Hidroksiprolina në urinë përdoret si tregues i ndjeshëm i zbërthimit të eshtrave, për shembull në karcinomën e gjirit, ai sugjeron në ekzistimin e metastazave kockore (shih kapit. e 23-të, IV. B1).

2. Sinteza e proteinave në indet e veçanta in vivo

Këto praktikisht janë matje të përgjithshme, meqë organi mund të përmbajë lloje të ndryshme të qelizave, të cilat kanë funksione të ndryshme. Bëhen me metodën e infuzionit të vazhdueshëm për t`i evituar gabimet për shkak të riutilizimit. Shpejtësitë e sintezës së proteinave të mëlçisë dhe veshkëve janë të ngjashme, kurse zemra ka sintezën proteinike për një të tretën më të shpejtë sesa muskujt e vetëm rreth gjysmën e atyre të veshkëve.

Për shkak të sasisë së dukshme të muskujve skeletorë te njeriu, qarkullimi i proteinave i jep kontribut të madh këmbimit të përgjithshëm të substancave. Për këtë arsye, vlerat e matjes më së shpeshti tregohen me njësitë absolute të shpejtësisë së qarkullimit. Te njeriu, albumina përbënë 7,5% prej proteinave të gjithëmbarshme të proteinave të trupit, kurse muskuli përbënë 50%. Sinteza e gjithëmbarshme në njeriun mesatar është rreth 14 g proteina në ditë.

3. Humbja e proteinave

Humbjen e proteinave, për shembull nëpër mukozat e sistemit gastrointestinal, mund ta vërtetojmë me dhënien intravenoze të proteinave të shënuara me mjete radioaktive (psh. albumina e shënuar me ^{125}J apo ^{51}Cr) dhe me matjen e radioaktivitetit në feces.

C. EKZAMINIMI I METABOLIZMIT TË KARBOHIDRATEVE

Për shkak të shpejtësisë së metabolizmit të karbohidrateve për ekzaminimin e këmbimit të tyre, është e nevojshme të krijohet pasqyra për gjendjen momentale të metabolizmit të tyre. Treguesi i parë i cili kërkohet, është përqëndrimi i glukozës në gjak.

Shumicën e ndryshimeve metabolike në sëmundjen e sheqerit, mund ta kuptojmë si pasojë të mungesës së insulinës. Sa më serioz që është deficiti, aq më e vështirë është gjendja e të sëmurit. Diagnoza bazohet në vërtetimin e patolerancës së hidrateve të karbonit e cila manifestohet si hiperglikemi apo si reakcion jonormal në ngarkim me glukozën.

1. Glukozuria

Glukozuria rëndom është shenjë e tërthortë e hiperglikemisë, kurse gjendet pranë përqëndrimit të glukozës në gjak prej 10 mmol/L. Kur gjetja e glukozurisë është pozitive, duhet më tej të ekzaminohet, e kur është negative, kursesi nuk është eliminuar sëmundja e sheqerit. E dhëna e rrejshme negative paraqitet kur në kohën e krijimit të urinës nuk është

tejkaluar pragu i veshkës për glukozën në gjak, apo kur janë dëmtuar veshkët, kështu që filtrimi glomerular është i zvogëluar. Glukozuria sugjeron në diabetin e rëndë.

Glukozuria mund të paraqitet edhe kur pragu veshkor për glukozë është i zvogëluar.

2.Glukoza në gjak

Me rastin e komentimit të rezultateve, duhet pasur kujdes për atë se a është përcaktuar përqëndrimi i glukozës në gjakun e plotë, gjakun kapilar ose venoz, apo në plazmën venoze. Më së drejti është përcaktimi në plazmën venoze. Në të vërtetë, kur numri i eritrociteve është normal, përqëndrimi i glukozës në gjakun kapilar është 8% më i madh sesa në gjakun venoz, kurse në plazmën venoze është 15% më e lartë sesa në gjakun venoz.

Përqëndrimi normal i glukozës në plazmën venoze në esëll është 4,2 deri 5,8 mmol/L. Përqëndrimi më i madh se 8 mmol/L i konstatuar shumëherë në esëll apo mbi 11 mmol/L më së paku 2 orë pas racionit sugjerojnë në sëmundjen e sheqerit. Përqëndrimet në esëll midis 6 dhe 8 mmol/L, tregojnë tolerancën e zvogëluar të glukozës dhe kërkojnë të bëhet testi i ngarkimit apo tolerancës së glukozës.

3. Testi i ngarkimit me glukozë

Shkurtimisht quhet OGTT (prej angl. oral glocose tolerance test). Bëhet në mëngjes, pas 8 deri 16 orë të urisë pranë ushqimit normal paraprak. Të ekzaminuarit i merret gjaku për përcaktimin e glukozës dhe i jepet per os 75 g glukozë, e pastaj në intervale të caktuara kohore gjaku merret për përcaktimin e glukozës.

Sipas rekomandimit të Organizatës Botërore të Shëndetësisë, në diagnozën e sëmundjes së sheqerit përdoret OGTT me dy përcaktime të glukozës në esëll dhe dy orë pas marrjes së glukozës.

Rezultatet shpjegohen sipas përqendrimit të glukozës në plazmën venoze dy orë pas marrjes së glukozës:

rezultati normal 8 mmol/L apo më i ulët
sëmundja e sheqerit 11 mmol/L apo më e lartë
toleranca e zvogëluar e glukozës midis 8 dhe 11 mmol/L.

Para se të futen kriteret e Organizatës Botërore të Shëndetësisë në përdorim, OGTT është bërë me përcaktimin e përqëndrimit të glukozës në gjak dy orë në çdo 30 minuta pas ngarkimit me glukozë. Në këtë mënyrë, fitohet kurba e ndryshimeve të përqëndrimit të glukozës në gjak pas ngarkimit. Rritja e përnjëhershme e përqëndrimit të glukozës në gjak me zvogëlim në vlerat normale apo bile edhe më të ulëta, pas dy orëve shihet me rastin e hipoglikemisë reaktive, posaçërisht pas resekcionit të lukthit, në dëmtimet e rënda të mëlçisë dhe në tireotoksikozë. Zë fill për shkak të absorbimit të shpejtë në zorrë të glukozës gjegjësisht për shkak të shndërrimit të zvogëluar të glukozën në glikogjen. Me GTT, mund të përcaktohet pragu i veshkës për glukozë, nëse pranë matjes së përqendrimit të glukozës në gjak njëkohësisht përcaktohet glukoza në urinë.

Kriteret e mëparme, të cilët janë aplikuar për diagnozën e sëmundjes së sheqerit sipas kurbës së OGTT janë braktisur meqë, sipas tyre, toleranca e zvogëluar për glukozë është klasifikuar në sëmundjen e sheqerit. Të ekzaminuarit e tillë, edhe me vite pas kësaj, nuk kanë treguar shenja të sëmundjes së sheqerit, as të pasojave të saj.

Në rezultate të testit të ngarkimit me glukozë ndikon të ushqyrit para testit, koha e ditës kur bëhet testi, gjendja e përgjithshme shëndetësore e të sëmurit dhe barërat të cilat i merr. Kufizimi i karbohidrateve në ushqim jep tolerancë abnormale të glukozës. Testi, sipas rregullit bëhet në mëngjes, për shkak të lëkundjeve ditore të përgjigjeve të qelizave β. Testi po ashtu nuk bëhet në të ekzaminuarin, i cili në dy javët paraprake ka lënguar prej ndonjë sëmundjeje tjetër pos asaj për shkak të së cilës bëhet testi. Disa barëra, si glukokortikoidet, kontraceptivët oral dhe disa diuretikë mund të ndikojnë në tolerancën e glukozës.

Janë përshkruar disa variante të GTT-së, p.sh. dhënia paraprake e kortizolit për të zbuluar diabetin latent. Testi intravenoz i tolerancës e ka të metë që glukoza anashkalon fazën intestinale të këmbimit të vet. Bëhen edhe testet e ngarkimit me glukozë me edhe një dozë të glukozës, adrenalinës, insulinës, glukagonit dhe ACTH, që mundëson diagnozën më të hollësishme të diabetit, çrregullimeve të funksionit të mëlçisë dhe funksionit të gjëndrave endokrine.

Në sindromin e malapsorbimit te fëmijët, bëhen testet e ngarkimit me laktozë, gjegjësisht me saharozë për përcaktimin e tipit të deficitit të disaharidazave në mukozën e zorrës së hollë për të konstatuar tipin e deficitit të disaharideve në mukozën e zorrës së hollë. Këto kombinohen me dhënien e D-ksilozës, meqë kështu mund të vlerësohet funksionaliteti i sipërfaqes së gjithëmbarshme absorptive të mukozës së zorrës së hollë. Pas 1-2 orë në gjak, matet sasia e monosaharideve përkatëse.

4. Testet e çrregullimit të gjatë të këmbimit të glukozës

Përqëndrimi i glukozës në gjak, jep vetëm gjendjen momentale të metabolizmit të glukozës në të ekzaminuarin. Vetëm përcaktimet e *proteinave të glukoziluar* jep pasqyrë në çrregullimet e gjata të përqëndrimit të glukozës, meqë shkalla e glukozilimit është në përpjesëtim me përqendrimin e glukozës në gjak. Në eritrocit, i cili jeton deri 120 ditë, matet pjesa e komponentes së glukoziluar të HbA_{1c}.

5. Supstancat reduktive në urinë

Tabletat dhe shkopijëzat *Clinitest,* si dhe *reagensi i Benedictit* shërbejnë për përcaktimin gjysmësasior të bashkëdyzimeve reduktive në urinë. Këto substabca janë glukoza, glukuronati, laktoza (e shpeshtë në shtatzëni), e më të rrallë janë fruktoza, galaktoza, pentoza dhe acidi homogentizinik. Sasia më e madhe e urateve apo kreatininës po ashtu mund të shkaktojë redukcion të dobët. Domethënia e të dhënave është e ndryshme, varësisht nga substanca e cila redukon. Glukoza shënon sëmundjen e sheqerit apo glukozurinë veshkore. Glukuronatet paraqiten të lidhura për produktet e zbërthimit të shumë barërave, galaktoza në galaktozemi, ndërsa fruktoza me rastin e fruktozurisë esenciale dhe patolerueshmërisë së fruktozës. Laktoza është karakteristikë për muajt e vonshëm të shtatzënisë dhe gjatë kohës së dhënies së gjirit, kurse pentozat janë shenjë e pentozurisë alimentare (apo rrallëherë, të pentozurisë së parrezikshme esenciale e cila është çrregullim esencial). Acidi homogentizinik paraqitet në urinën e personave, të cilët lëngojnë nga alkaptonuria (defekt i lindur metabolik).

6. Bashkëdyzimet ketonike në urinë

Vërtetohet acidi acetocten me natrium nitroprusid. Nuk zbulohet acidi β-hidroksi-butirik, megjithëse është prezent më së shumëti prej të gjitha trupave ketonikë. Acetoni nuk vërtetohet kimikisht, por atëherë ndihet aroma e tij në frymën e pacientit.

7. Treguesit tjerë të metabolizmit të karbohidrateve

Përqëndrimet i glikoproteinave dhe glukozamino-glikanit në plazmë e sugjerojnë shkallën e ndërtimit, gjegjësisht të zbërthimit të indit lidhor. Përcjellja e ndryshimeve të përqëndrimit të këtyre bashkëdyzimeve pasqyron ecurinë e një varg sëmundjesh dhe suksesin e shërimit të tyre.

Ekzistojnë shumë defekte të lindura metabolike në metabolizmin e karbohidrateve (edhe kur e lëmë anash sëmundjen e sheqerit, e cila është më e shpeshta prej të gjitha sëmundjeve metabolike): glikogjenozat, galakto-zemia dhe mostolerimi i fruktozës. Ekzaminimi i këtyre sëmundjeve të pakta na ka ndihmuar dukshëm në kuptimin e metabolizmit normal të karbohidrateve.

8. Hipoglikemia

Me rastin e ekzaminimit të hipoglikemisë, qëllimi kryesor është që të konstatohet shkaku i saj. Nëse pacienti në momentin e ekzaminimit ka hipoglikemi, para dhënjes së glukozës duhet të merret mostra e gjakut për përcaktimin e përqëndrimit të glukozës, insulinës dhe C-peptidit në plazmë. Me rastin e shpjegimit të rezultateve, duhet të kihet parasysh raporti midis përqëndrimit të insulinës dhe glukozës.

Përqëndrimi i insulinës konsiderohet i ngritur në mënyrë jo të harmonizuar, kur në hipoglikemi është më i madh se 6 μU/ml. Raporti midis përqëndrimit të insulinës dhe glukozës mund të llogaritet sipas formulës:

$$\frac{\text{përqëndrimi i insulinës në plazmë (mU/ml)}}{\text{përqëndrimi i glukozës në plazmë (mg/dl)}}$$

Në rastin e tajimit të harmonishëm të insulinës, ky raport është më i vogël se 0,4. Më i madh është kur tajimi i insulinës është i rritur në mënyrë jo të harmonishme, psh. për shkak të insulinomës, për shkak të dhënies së preparateve të sulfoniluresë, apo kur insulina është dhënë si medikament. Përqëndrimi i C-peptidit, i cili shkëputet me rastin e kalimit të proinsulinës në insulinë, zbulon tajimin e insulinës. Përqëndrimi i tij është i rritur në rastin e tajimit të shtuar të insulinës, kurse normale apo e zvogëluar kur hipoglikemia është e shkaktuar me injektimin e insulinës.

Në rastin e dyshimit në hipoglikemi, aplikojmë urinë gjatë 72 orëve; nëse paraqiten simptomet e hipoglike-misë, e ndërprejmë më heret. Gjatë urisë, çdo 6 orë përcaktohet përqendrimi i glukozës, insulinës dhe kortizolit në plazmë.

Ç. METODAT E EKZAMINIMIT TË METABOLIZMIT TË LIPIDEVE

Në gjakun e pacientit, përcaktojmë holesterolin e lirë dhe atë të esterifikuar, fosfolipidet, triacil-glicerolet (trigliceridet) dhe acidet e paesterifikuara yndyrore. Të dhënat më të rëndësishme i jep përcaktimi i sasisë së gjithëmbarshme të holesterolit dhe estrit të tij. Në përqëndrimin e holesterolit në gjak, dukshëm ndikojnë ekluilibri endokrin. Të dhëna të dobishme të mëtejme jep matja e sasisë së fosfolipideve në serum, meqë sugjeron një varg gjendjesh të ndryshme patologjike. Ekzami-nohen edhe frakcionet e fosfolipideve.

Triacil-gliceroleve, sot u kushtohet kujdes më i madh, kështu që janë përmirësuar edhe metodat e përcaktimit të tyre. Rezultatet e matjeve tregojnë shkallën e ndryshimeve të lipideve në shumë sëmundje.

Lipidet shumë polare (glikolipidet), paraqiten në sasitë e dukshme në serum në sëmundjet autoimune dhe krahas reakcionit imunologjik të hudhjes së indit pas transplantimit të organit. Këto janë globozidet dhe gangliozidet (glikolipidet e tharta dhe neutrale).

Në gjak gjejmë edhe një varg lipidesh në komplekse me proteinat, kështu që në një begati të këtyre bashkëdyzimeve janë identifikuar lipoproteinat me dendësi, masë molekulare dhe përmbajtje të ndryshme (tab. 5-4). Tipi i hiperlipoproteinemisë përcaktohet, sipas klasifikimit të Fridricksonit, në pesë grupe themelore, sipas frakcionit elektroforetik të lipoproteinave që është rritur dhe përqëndrimit të holesterolit dhe triacil-glicerolit në plazmë (tab. 5-5). Dallohen hiperlipoproteinemitë parësore prej atyre dytësore, ndërsa grupet e veçanta ndahen në nëngrupe. Do të duhej në të vërtetë të bëhet fjalë për llojet e dislipoproteinemive, meqë pjesa e e lipoproteinave të veçanta nuk ndryshon vetëm përpjetë, por edhe në drejtim të kundërt. Ky klasifikim është zgjëruar ashtu që përcaktohet sasia e holesterolit në secilin lloj të grimcave lipoproteinike, e posaçërisht është me rëndësi të përcaktohet sasia e holesterolit në LDL dhe HDL,si dhe sasia e apolipoproteinave posaçërisht apo B, CIII, AI dhe AII. E gjithë kjo drejtpërdrejtë kontribuon në diagnozën e saktë dhe në mbikqyrjen më të sigurtë të mjekimit të aplikuar. Këtu janë të rëndësishme edhe mundësitë e hulumtimeve epidemiologjike, p.sh. zbulimin e personave me rrezikun e rritur për zhvillimin e sëmundjes koronare dhe zvogëlimit të mundshëm të frekuencës së saj në popullatë.

6

Çrregullimi i metabolizmit të substancave specifike metabolike

Përmbajtja

I. Etiopatogjeneza e përgjithshme e çrregullimeve të metabolizmit të substancavespecifike metabolike (V. Pavliniq-Diminiq) 178
A. MEKANIZMAT TË CILËT SHKAKTOJNË MUNGESËN E SUBSTANCAVE SPECIFIKE METABOLIKE 178
1. Mungesa e substancave specifike metabolike në ushqim 178
2. Çrregullimet e funksionit të aparatit tretës 178
3. Çrregullimet e transportit të substancave specifike metabolike 183
4. Çrregullimet e shfrytëzimit të substancave specifike metabolike 183
5. Rritja e harxhimit të substancave specifike metabolike 183
6. Humbja e shtuar e substancave specifike metabolike 183
B. ZHVILLIMI I ÇRREGULLIMEVE TË SHKAKTUARA NGA MUNGESA E SUBSTANCAVE SPECIFIKE METABOLIKE 183
1. Baraspesha negative 184
2. Varfërimi i indeve 184
3. Çrregullimet biokimike 184
4. Çrregullimet funksionale 185
5. Dëmtimi i strukturës së organizmit 185
II. Çrregullimet e metabolizmit të vitaminave (V. Pavliniq-Diminiq) 185
A. HIPOVITAMINOZAT 185
1. Shkaqet e hipovitaminozave 185
2. Fispatologjia e hipovitaminozave më të rëndësishme 185
a) Hipovitaminoza B_1 185
b) Hipovitaminoza B_2 188
c) Hipovitaminoza e niacinës 188
d) Hipovitaminoza e piridoksinës (vitaminës B_6) 189
e) Hipovitaminoza e acidit folik 190
f) Hipovitaminoza B_{12} 191
g) Mungesa e vitaminës C 194
h) Hipovitaminoza e biotinës 195
i) Hipovitaminoza e acidit pantotenik 196
j) Hipovitaminoza A 197
k) Hipovitaminoza K 198
l) Hipovitaminoza D 199
B. HIPERVITAMINOZAT 200
1. Hipervitaminoza D 200
2. Hipervitaminoza A 200
3. Efektet toksike të vitaminave të tjera 200
III. Çrregullimet e metabolizmit të elementeve në gjurmë (B. Momçilloviq) 200
A. VARSHMËRIA E EFEKTEVE BIOLOGJIKE TË ELEMENTEVE NË GJURMË NGA SASIA E TYRE 200
B. PASOJAT FISPATOLOGJIKE TË ÇRREGULLIMEVE TË METABOLIZMIT TË ELEMENTEVE NË GJURMË 202
1. Hekuri 202
a) Mungesa e hekurit 203
aa) Anemia për shkak të çrregullimit të metabolizmit të hekurit 203
b) Teprica e hekurit 203
2. Jodi 203
3. Elementet e tjera, të cilat në organizëm i gjejmë në gjurmë 205
IV. Çrregullimet e metabolizmit të bazave purine dhe pirimidine (Z. Domljan) 206
A. METABOLIZMI I PURINEVE 206
1. Rregullimi i sintezës së purineve 206
2. Katabolizmi i purineve 207
3. Çrregullimi i metabolizmit të purineve 207
a. Fispatologjia e hiperuricemisë 208
aa. Hiperprodukcioni i urateve 208
ab. Hiperuricemia për shkak të zvogëlimit të sekretimit renal 208
b. Sindromet klinike të lidhura me hiperuricemin 208
ba) Podrgra (gihti) 208
bb) Diateza e urolitiazës 209
bc) Pamjaftueshmëria e hipoksantinë-guaninë-fosforibozil-transferazës (HGPRT Sëmundja e Lesch-Nyhan-it) 209
bd) Zmadhimi i aktivitetit të PRPP-sintetazës 209
be) Pamjaftueshmëria e adeninë-fosforibozil-transferazës (APRT) 209
bf) Ksantinuria 209
bg) Çrregullimet imunologjike të shkaktuara nga çrregullimi i metabolizmit të purineve 209
bh) Hiperaktiviteti i adenozinë-dezaminazës (ADA) 209
bi) Mungesa e folateve ose vitaminës B_{12} 209
B. METABOLIZMI I PIRIMIDINEVE 209
1. Aciduria orotike e trashëguar 209
2. Mungesa e pirimidin-5-nukleotidazës 210
3. Aciduria orotike dhe orotidinuria e shkaktuar nga barërat 210
4. Mungesa e acidit folik dhe vitaminës B_{12} 210
V. Çrregullimet e metabolizmit porfirinik (Zh. Reiner) 210
A. SINTEZA E HEMIT 211
B. PORFIRITË 212
1. Llojet e porfirive 212
2. Pasojat e porfirive 212
VI. Testet e metabolizmit të elementeve në gjurmë (A. Stavljeniq dhe S. Vukiçeviq) 214
A. PROCEDURAT ANALITIKE PËR ZBULIMIN DHE MATJEN E PËRMBAJTJES SË ELEMENTEVE NË GJURMË 214
1. Kromi 214
2. Kobalti 214
3. Bakri 214
4. Mangani 214
5. Zhiva 214
6. Molibdeni 215
7. Nikli 215
8. Seleni 215
9. Zingu 215
10. Alumini 215
11. Antimoni 215
12. Arseni 215
13. Bromi 215
14. Ceziumi 215
B. TESTET E METABOLIZMIT TË VITAMINEVE 215

I. Etiopatogjeneza e përgjithshme e metabolizmit të substancave specifike metabolike

Për t`u mbajtur në mënyrë optimale gjendja fiziologjike dhe anatomike e organizmit, duhet që me ushqim të merren edhe shumë substanca esenciale, të cilat në organizëm nuk mund të sintetizohen. Përveç mineraleve, llogaritet se ekzistojnë 23 komponime organike esenciale (9 aminoacide, një acid yndyror dhe 13 vitamine, tab. 6-1). Këto komponime, janë më terpër të nevojshme për organizëm për nga ndërtimi i tyre kimik, sesa si burim i energjisë. Për ketë quhen substanca specifike metabolike.

Tabela 6-1. *Substancat esenciale specifike metabolike*

VITAMINAT	MINERALET	AMINOACIDET ESENCIALE
tiamina (B_1)	natriumi	Treonina
niacina (B_3)	kaliumi	valina
riboflavina (B_2)	kalciumi	izoleucina
piridoksina (B_6)	magnezi	leucina
kobalamina (B_{12})	klori	lizina
biotina	fosfori	triptofani
acidi pantotenik	hekuri	metionina
acidi folik	bakri	fenilalanina
acidi askorbik	zinku	histidina
vitamina A	kromi	
vitamina D	mangani	Acidi yndyror
vitamina K	seleni	Esencial
vitamina E	molibdeni	acidi linoleinik
	jodi	
	fluori	

Substancat, të cilat shërbejnë si burim i energjisë në organizëm, shndërrohen në komponimet elementare të përbashkta (acetil CoA, komponimet e ciklit të acideve trekarboksile, ATP), në mënyrë që në rast të mungesës është i mundshëm kompenzimi i pjesërishëm në mes veti. Për shembull, nëse mungojnë hidratet e karbonit, si burim i energjisë shërbejnë acidet yndyrore dhe aminoacidet, edhe pse zhvillohet ketoza dhe humbja e peshës trupore. Përkundrazi, nëse mungojnë substancat specifike metabolike, kompenzimi i tillë nuk është i mundur, sepse specificiteti i një komponenti kimik nuk mund të zëvendësohet me një tjetër.

A. MEKANIZMAT TË CILËT SHKAKTOJNË MUNGESËN E SUBSTANCAVE SPECIFIKE METABOLIKE

Mund t`i ndajmë në gjashtë grupe: 1. Mungesa e substancave specifike metabolike në ushqim, 2. Çrregullimet e funksionit të aparatit tretës, 3. Çrregullimet e transportit të substancave specifike metabolike, 4. Çrregullimet e shfrytëzimit të tyre, 5. Shpenzimi i shtuar i tyre dhe 6. Humbja e shtuar.

1. Mungesa e substancave specifike metabolike në ushqim

Rrethanat e posaçme, siç janë varfëria, pleqëria, izolimi, dieta për t'u dobësuar, ushqimi vegjetativ dhe mosnjohja e përbërjes dhe e përgatitjes së rregullt të ushqimit, mund të shkaktojnë mungesë të ndonjë substance specifike e metanolike në ushqim. Duke u ushqyer me ushqim të tillë, organizmi i shëndoshë futet në paushqyeshmëri të caktuar, edhe pse është i furnizuar me burime energjetike. Paushqyeshmëria për shkak të mungesës së substancave të caktuara në ushqim, quhet parësore dhe është forma më e shpeshtë e paushqyeshmërisë në vendet e pazhvilluara (shih tab. 6-2 dhe kapit. e 5-të, IV).

2. Çrregullimet e funksionit të aparatit tretës

Furnizimi i pamjaftuar i organizmit me disa substanca specifike metabolike, mund të fillojë për shkak të marrjes së zvogëluar ose çrregullimit të absorbimit, ose për të dyja arsyet (shih kapit. e 29-të).

Mungesa e oreksit për shkak të sëmundjeve të aparatit tretës (gastriti, ulçera, tumoret malinje), ose sëmundjeve të organeve dhe sistemeve të organeve të tjera (insuficienca e zemrës, insuficienca kronike e veshkëve, tumoret malinje), kushtëzon marrjen e zvogëluar të të gjitha llojeve të ushqimit dhe me këtë edhe të substancave specifike metabolike. Sëmundjet e ndryshme të aparatit tretës (inflamacionet, tumoret, fistulat, çrregullimi i sekretimit të lëngjeve tretëse dhe tëmthit), si dhe çrregullimet e qarkullimit në sistemin digjestiv (peritoniti konstriktiv), pastaj sëmundjet e enëve limfatike, e zvogëlojnë absorbimin e substancave specifike metabolike në zorrë.

Çrregullimi i absorbimit të mineraleve dhe vitamineve, mund të ndodhë edhe pa çrregullime të aparatit tretës. Për shembull, tiaminazat nga disa lloje të ushqimit (peshku i freskët, indi shtazor i pazier), ose nga mikroorganizmat e zorrëve shkatërrojnë tiaminën dhe mund të shkaktojnë mungesë të saj.

Në disa sëmundje të trashëguara është i ndryshuar receptori në qelizat epiteliale të zorrëve ose lukthit, apo është ndryshuar proteina bartëse për ndonjë mineral ose vitaminë, çka e zvogëlon absorbimin e tyre (tab. 6-2).

Tabela 6-2. *Faktorët, të cilët kushtëzojnë mungesën e substancave specifike metabolike*

GRUPI	FAKTORËT	MEKANIZMI I VEPRIMIT	PASOJA
1. DEFICITI NË USHQIM	Të ushqyerit me oriz të qëruar		Deficiti i tiaminës
	Ushqimi pa produkte qumshti		Deficiti i kalciumit, hiperpara-tireoza dytësore, osteoporoza
2. ÇRREGU-LLIMI I FUNKSIONIT TË ORGANEVE	Atrofia e mukozës së lukthit	Mungesa e faktorit "të brendshëm" për shkak të kundërtrupave kundër citoplazmës së qelizave parietale të lukthit	Deficiti i vitaminës B_{12}, anemia pernicioze, çrregullime neuro-logjike
	Largimi i lukthit	Mungesa e faktorit "të brendshëm"	Anemia megaloblastike, çrregulimet neurologjike
	Resekcioni i ileumit, inflamacioni	Largimi i vendit të absorbimit të vcitaminës B_{12}	Mungesa e vitaminës B_{12}, anemia megaloblastike, çrregullimet neurologjike
	Sindromi i lakut "të vërbër"	Shumëzimi i baktereve e shpenzon B_{12} për rritje	Anemia megaloblastike, çrregullimet neurologjike
	Aciditeti i rritur i përmbajtjës së zorrëve (Zollinger-Ellison)	pH e ulët e inkibon veprimin e proteazës së pankreasit, ashtu që është i zvogëluar zbërthimi i proteinës kobalofilinë. Kjo e zvogëlon lirimin e vitaminës B_{12} dhe lidhjen me faktorin "e brendshëm". pH e ulët e zvogëlon lidhjen e kompleksit vitamina B_{12}-faktori "i brendshëm" për receptorin në qelizat epiteliale të zorrëve (për lidhje nevojitet pH neutrale)	Mungesa e vitaminës B_{12}, anemia megaloblastike, çrregullime neurologjike
	Aciditeti i zvogëluar i përmbajtjes së zorrëve, resekcioni i lukthit	Ndarja e vështirësuar e hekurit nga komponimet me proteina dhe hekurit jonik jostabil (Fe^{++})	Zvogëlimi i absorbimit të heku-rit, sideropenia, anemia
	Resekcioni i zorrës dymbëdhjetëgishtore dhe pjesës së sipërme të jejunumit	Largimi i vendit të absorbimit të hekurit	Mungesa e hekurit, anemia
	Çrregullimi i funksio-nit të pankreasit	Mungesa e lipazës, zvogëlimi i absor-bimit të yndyrnave dhe vitaminave të tret-shme në yndyrna. Acidet yndy-rore të paabsorbuara i lidhin jonet e kalciumit, steatorea, zvogëlimi i abso-rbimit të kalciumit, magnezit, natriu-mit dhe kaliumit	Mungesa e vitaminave të tret-shme në yndyrna. Mungesa e kalciumit, osteoporoza, munge-sa e magnezit, tetania, mungesa e natriumit dhe kaliumit
	Obstrukcioni biliar	Mungesa e kripërave biliare në zorrë, zvogëlimi i absorbimit të yndyrnave dhe vitaminave të tretshme në yndyrna	Mungesa e vitaminave të tretshme në yndyrna
	Sindromi i lakut "të verbër"	Bakteret e shumëzuara i dekonjugojnë kripërat biliare, të cilat absorbohen lehtë dhe nuk bashkëveprojnë në formimin e "miceleve", yndyrnat absorbohen më pak si dhe vitaminat e tretshme në yndyrna	Mungesa e vitaminave të tretshme në yndyrna
	Fistulat (lidhja midis pjesëve të ndryshme të zorrëve apo zorrëve me sipërfaqen)	Përmbajtja e zorrëve anashkalon sipërfaqet absorbuese	Mungesa e shumë substancave ushqyese
	Diaretë me etiologji të ndryshme	Humbja e shumë substancave ushqyese	Mungesa përkatëse me varshmëri nga zgjatja

GRUPI	FAKTORËT	MEKANIZMI I VEPRIMIT	PASOJA
	Mungesa e vitaminës B_{12} dhe acidit folik	Qelizat epiteliale të zorrëve nuk piqen andaj në pikëpamje funksionale janë më pak të vlefshme, zvogëlohet absorbimi i shumë substancave	Paushqyeshmëria e shumëfishtë
	Çrregullimet e absorbimit për shkak të substancave të huaja në zorrë	Zbërthimi i tiaminës në njësi të pirimididinës dhe tiazolit	Mungesa e tiaminës
	Tiaminazat (peshku i freskët, indet e paziera shtazore, mikroorganizmat)	Zvogëlimi i absorbimit (gjatë marrjës së vogël me ushqim) të tiaminës, riboflavinës, piridoksinës, vitaminës B_{12} dhe acidit folik	Mungesa e vitaminave të përmendura
	Alkooli	Lidhin fosfatin e përmbajtjes së zorrëve, për çka zvogëlohet absorbimi i tij	Mungesa e fosfateve zvogëlimi i sintezës së 2,3-DPG, ATP, lirimi i zvogëluar i oksigjenit nga oksihemoglobina
	Hidroksidi i magnezit dhe aluminiumit	Lidhin hekurin e përmbajtjes së zorrëve, zvogëlohet absorbimi	Osteoporoza, mungesa e hekurit, anemia
	Anionet (karbonatet, fosfatet, oksalatet), konservuesit e ushqimit	I tresin vitaminat e tretshme në yndyrna dhe e pengojnë absorbimin	Mungesa e vitaminave të tretshme në yndyrna
	Vajërat minerale	Zvogëlohet endocitoza e vitaminës B_{12}	Anemia megaloblastike juve-nile
	Çrregullimet gjenetike – ndryshon receptori në qelizën epiteliale të zorrëve për kompleksin vitamina B_{12}-faktori "i brendshëm"	Zvogëlohet transporti i folateve	Anemia megaloblastike
	Ndryshimi i bartësit proteinik për folate në qelizën epiteliale të zorrës	Zvogëlohet transporti i bakrit në gjak	Mungesa e bakrit (sëmundja e Menkess-it: flokët e thyeshme, çrregullim në eshtra, retardim psikik
	Çrregullimi i funksionit të proteinës bartëse? (apo çrregullimi brenda-qelizor?) për bakër në duoden dhe jejunum	Zvogëlohet absorbimi i fosfateve	Rahiti familjar hipofosfatik
	Ndryshimi i bartësit proteinik për fosfatet inorganike në mukozën e jejunumit		
3. ÇRREGULLIMI I TRANSPORTIT TË SUBSTANCAVE SPECIFIKE METABOLIKE	Sindromi nefrotik	Humbja e proteinave (albuminës, trans-ferinës, proteinave për lidhjen e formës aktive të vitaminës D përmes veshkëve Lidhja e zvogëluar e kalciumit, zingut, hekurit dhe formës aktive të vitaminës D [$1,25(OH)_2D_3$]	Mungesa e hekurit, anemia, mungesa e enzimeve për të cilët është i nevojshëm hekuri Mungesa e zingut, kalciumit dhe vitaminës D (çrregullohet sinteza e metaloenzimeve, metabolizmi i kalciumit

GRUPI	FAKTORËT	MEKANIZMI I VEPRIMIT	PASOJA
	Dëmtimet e rënda kronike të mëlçisë (ciroza, hepatiti agresiv)	Zvogëlohet sinteza e proteinave traans-portuese për formën aktive të vitaminës A (retinolit), zvogëlohet transporti nga mëlçia	Mungesa e vitaminës A Verbërimi i natës
	Mungesa e zingut te alkooilikët kronikë	Zvogëlohet sinteza e proteinave transpor-tuese për formën aktive të vitaminës A (retinolit), zvogëlohet transporti nga mëlçia	Mungesa e vitaminës A Verbërimi i natës
	Çrregullimi gjenetik i sintezës së transferinës	Zvogëlimi i transportit të hekurit deri në qelizat e cakut	Anemia hipokrome
4. ÇRREGULLIMI I PËRDORIMIT TË SUBSTANCAVE SPE CIFIKE METABOLIKE	Çrregullimi i aktivizimit – mëlçia e dëmtuar	Zvogëlimi i sintezës së tiaminëdifosfatit. Zvogëlimi i hidroksilimit C-25 të vitami-nës D	Mungesa përkatëse e vitamina-ve
	Çrregullimi i aktivizimit – sëmundjet e veshkëve	Zvogëlimi i hidroksilimit të vitaminës D	Hiperparatireoza dytësore, osteodistrofia e veshkëve
	Çrregullimi i mekanizmit molekular të aktivizimit	Çrregullimi gjenetik (i pasqaruar) i sintezës së metil-kobalaminave. Çrregullimi i enzimit të mëlçisë 25-kalciferolhidroksi-lazës e kushtëzon zvogëlimin e aktivizimit	Mungesa funksionale e kobalamineve, zvogëlimi i aktivitetit të homocisteinë-metioninë-metil-transferazës, grumbullimi i homocisteinës dhe 5-metil-THF Mungesa e vitaminës D aktive (hipokalciemia, rahiti)
	Çrregullimi i hyrjes në qelizë	Zvogëlohet endocitoza e kompleksit transferinë-Fe Zvogëlohet endocitoza e kompleksit transkobalaminë II-kobalaminë	Mungesa e hekurit në qelizë, zvogëlohet sinteza e hemoglobinës dhe emoproteinave të tjera. Mungesa e koenzimit të kobalamineve, çrregullimi i shfrytë-zimit të folateve, pjekia e çrregulluar e qelizave
	Mungesa e apoenzimeve	Mungesa e apoenzimit piruvat-dehidro-gjenaza e zvogëlon shfrytëzimin e tiaminëdi-fosfatit. Çrregullimi i apoenzimit glutaminë-dekarboksilazës e zvogëlon afinitetin për koenzimin piridoksal-fosfatin	Mungesa funksionale e tiaminës, acidoza laktike. Mungesa e acidit γ-amino yndyror, i cili është inkibitor fiziologjik i aktivitetit nervor në tru
	Zvogëlimi i aktivitetit të substancave të tjera	Mungesa e metil-kobalamineve, çrregulli-mi i demetilimit të 5-metil THF, mungesa e THF	Mungesa funksionale e folateve
	Substancat e huaja në organizëm Hidrazina	Me piridoksal fosfatin formon hidrazone, të cilat e inkibojnë piridoksalkinazën, ashtu që nuk formohet piridoksal fosfati	Mungesa funksionale e piridok-sinës
	Metotreksati	Citostatiku metotreksat e inkibon enzimin dihidrofolat-reduktazën, ashtu që dihidro-folati nuk redukohet në tetrahidrofolat, me çka kontribuon në zhvillimin e mun-gesës së folateve, megjithatë koncentrimi i folateve në inde është normal	Mungesa funksionale e piridok-sinës
	Alkooli	E çrregullon kalimin e piridoksinës në piridoksalfosfat. Metaboliti i alkoolit, a-cetaldehidi kushtëzon ndarjen e piridoksal fosfatit nga apoenzimi dhe me këtë e zbërthen koenzimin në njësi përbërëse (pirimidinë dhe tiazol)	Mungesa funksionale e piridok-sinës

GRUPI	FAKTORËT	MEKANIZMI I VEPRIMIT	PASOJA
	Kontraceptivët oral	Zvogëlimi i përdorimit të folateve, ribo-flavinës, piridoksinës, acidit askorbik (ndoshta për shkak të çrregullimit të funk-sionit të mëlçisë?)	Mungesa funksionale e subs-tancave përkatëse
5. SHPENZIMI I SHTUAR I SUBSTAN-CAVE SPECIFIKE METABO-LIKE	Rritja e metabolizmit energjetik (aktiviteti fizik etj)	Shtimi i aktivitetit të piruvat-karbo-ksila-zës (koenzim i tiaminë-difosfa-tit), shpen-zimi i shtuar i tiamineve	Mungesa e vitaminave për shkak të mos zëvendësimit
	Rritja e metabolizmit të proteinave	Shtimi i aktivitetit të aminotransfera-zave (koenzimi piridoksalfosfati), shtimi i shpenzimit të piridoksinës	Mungesa e piridoksinës për shkak të zëven-dësimit të pamjaftueshëm.
	Antikonvulzivët	Indukcioni i monooksigjenazave poli-sub-strate, shkatërrimi i vitaminës D	Mungesa e vitaminës D
6. HUMBJA E SHTUAR E SUBSTANCA-VE SPECIFI-KE METABO-LIKE	Aparati tretës:		
	Vjellja dhe sonda na-zogastrike	Humbja e NaCl (së bashku me ujë)	Mungesa e substancave përka-tëse Çrregullimi acido-bazik
	Diaretë	Humbja e Na, K, Ca, Mg, vitaminave (tiaminës)	Mungesa e Na, Cl (në mënyrë dytësore K) Çrregullimi acido-bazik
	Çrregullimi i absorbi-mit të klorideve në i-leum dhe kolon (çrre-gullim gjenetik)	Kloridet nuk absorbohen por mbeten në fekalie, të cilat për këtë arsye janë masive dhe të lëngshme	Mungesa e klorideve, Na, K. Kloridemia familjare
	Steatorea	Acidete yndyrore të paapsorbuara e lidhin kalciumin në sapune dhe ky nuk apsorbohet Vitaminat e tretshme në yndyrna humbin me fekalie	Mungesa e kalciumit, hiperpa-ratireoza dytësore
	Veshkët:		
	Veshkët e ndryshuara	Zvogëlimi i aftësisë absorbuese nga lëngu tubular (Na, Cl, P, Mg)	Mungesa e substancave përka-tëse
	Faktorët tjerë që vep-rojnë në veshkë:		
	Acidemia	Zvogëlimi i reapsorbimit tubular të kalciumit e rritë kalciurinë	Përqëndrimi i kalciumit në serum mund të jetë normale për shkak të absorbimit të madh nga eshtrat, por zvogëlohet sasia e përgjithshme e kalciumit
	Hiperparatireoza	Rritja e kalciurisë dhe magneziurisë	Zvogëlimi i sasisë së përgjithshme të kalci-umit në organizëm, mungesa e magnezit
	Rritja e sekretimit të kalcitoninës	Rritja e magneziurisë	Mungesa e magnezit
	Çrregullimi gjenetik i reapsorbimit të tripto-fanit nga tubulet	Zvogëlimi i reapsorbimit të triptofanit nga tubulet e shkakton zvogëlimin e sasisë së triptofanit në inde, i cili është para-ardhës i nikotinamidit	Sëmundja e Hartnup-it Mungesa e nikotinamidit, kur është e pamjaftuar marrja e kësaj vitamine
	Barërat:		
	Diuretikët e tubuleve proksimale dhe anzës së Henle-ut	Zvogëlimi i reapsorbimit të kalciumit, zingut, fosforit dhe natriumit. iamina. Sekretimi i kaliumit i rritur	Mungesa e mineraleve përkatë-se
	Digitalisi	Rritja e kalciurisë dhe magneziurisë	Mungesa e Ca dhe Mg
	Acidi acetil-salicilik	Shtimi i sekretimit të acidit askorbik në veshkë	Mungesa e acidit askorbik
	Humbja e lëngjeve trupore:		
	Gjakderdhja	Humbja e hekurit (Hb), elektroliteve, vita-minave	Sideropenia, humbja e substancave të tjera.

GRUPI	FAKTORËT	MEKANIZMI I VEPRIMIT	PASOJA
	Djegiet dhe lëndimet e mëdha të indeve	Humbja e plazmës ose serumit me elektrolite dhe vitamine (acidi askorbik)	Mungesa përkatëse
	Hemodializa	Humbja e Ca dhe tiaminës	Mungesa e Ca dhe tiaminës
	Djersitja e sforsuar	Humbja e Mg, Na dhe Cl	Mungesa e Mg, Na dhe Cl

3. Çrregullimet e transportit të substabcave specifike metabolike

Pas absorbimit ose aktivizimit, disa minerale dhe vitamine lidhen për proteina dhe ashtu transportohen deri në inde. Shkaqet e mungesës së këtyre proteinave bartëse, mund të janë çrregullimet gjenetike të sintezës ose humbja nga organizmi. Gjatë sindromit nefrotik (shih kapit. e 28-të, II. C), përmes veshkëve humbet një sasi e madhe e proteinave me madhësi të ndryshme molekulare, ndër to janë edhe proteinat bartëse të substancave të ndryshme. Humbja e transferinës e cila transporton hekurin, mund të shkaktojë aneminë e cila është rezistente ndaj mjekimit me hekur. Humbja e proteinave, e cila e transporton vitaminën D shkakton mungesën e kësaj vitamine. Mungesa e bakrit dhe e zingut lajmërohen për shkak të humbjes së proteinave që transportojnë këto metale (ceruloplazmina dhe metalotioneina).

4. Çrregullimet e shfrytëzimit të substancave specifike metabolike

Substancat specifike metabolike, mund të shfrytëzohen kur është i mundur aktivizimi i tyre, bartja deri në qelizat e cakut dhe hyrja në to, si dhe kur është në rregull mekanizmi molekular.

Vitaminat aktivizohen në mëlçi, veshke dhe në qelizat tjera, ashtu që dëmtimi i këtyre indeve, gjegjësisht çrregullimi molekular i aktivizimit shkakton gjendje të mungesës së vitaminave. Për shembull, në insuficiencën e veshkëve është i zvogëluar hidroksilimi C-1 i vitaminës D dhe përkundër marrjes së mjaftuar dhe ekspozimit dritës së diellit, zhvillohet gjendja e mungesës së vitaminave (hiperparatireoza dytësore dhe osteodistrofia e veshkëve, shih kapit. e 28-të, IV. B4g).

Substancat e huaja (ksenobiotikët) në organizëm mund të reagojnë me substancat specifike metabolike dhe të ndërrojnë efikasitetin e tyre. Për shembull, hidrazina e çrregullon aktivizimin e piridoksinës. Kjo është e rëndësishme që të dihet, meqë tuberkulostatiku izoniazidi, në këtë mënyrë mund të shkaktojë hipovitaminozën B_6 (shih pjesën A2d). Kontraceptivët e zvogëlojnë shfrytëzimin e folateve, riboflavinës, piridoksinës, acidit askorbik dhe bakrit, me gjasë për shkak të çrregullimit të funksionit të mëlçisë.

5. Shtimi i shpenzimit të substancave specifike metabolike

Koenzimet futen në reakcion kimik me substrat në raport stehiometrik, bartin ndonjë grup, jon apo elektron dhe shpenzohen në atë reakcion. Për këtë arsye, edhe nevoja për vitaminë varet nga intenziteti i reakcionit në të cilin bashkëvepron koenzimi përkatës. Kështu, në rastin e ndërtimit intenziv të indeve dhe qelizave (rritja, shtatzënia, përmirësimi nga paushqyeshmëria e rëndë, eritropoeza e shpejtuar, indet e reja), është i shtuar shpenzimi i shumë substancave specifike metabolike.

Në gjendjet e metabolizmit të intensifikuar energjetik (aktiviteti fizik, temperatura, mjekimi i ketoacidozës), aktiviteti i piruvat dehidrogjenazës është i rritur (kalimi i piruvatit në acetil-CoA), me këtë shtohet edhe shpenzimi dhe nevoja për tiaminën, meqë tiaminë-difosfati është koenzim i enzimit piruvat-dehidrogjenazës. Në metabolizmin e intensifikuar të proteinave shtohet shpenzimi i piridoksal fosfatit, koenzimit të transaminazave.

6. Humbja e shtuar e substancave specifike metabolike

Substancat specifike metabolike, mund të humbin në mënyrë të shtuar përmes sistemit tretës, veshkëve dhe me djersë (rruga normale e ekskretimit të tyre), por mund të humbin edhe me daljen e lëngjeve nga organizmi (gjakderdhja, eksudatet). Në këtë drejtim veprojnë vjellja, aplikimi i sondës nazogastrike, diaretë dhe steatorea, ndryshimet në veshkë, barërat, hemodializa, gjakderdhja, djegiet dhe dëmtimet masive të indeve.

B. ZHVILLIMI I ÇRREGULLIMEVE TË SHKAKTUARA ME MUNGESËN E SUBSTANCAVE SPECIFIKE METABOLIKE

Patogjeneza e gjendjeve të shkaktuara me mungesën e substancave specifike metabolike, zhvillohet përmes pesë fazave të pakufizuara mirë, të cilat janë shprehje e shkallës së mungesës së asaj substance (tab. 6-3).

Tabela 6-3. Fazat e çrregullimeve metabolike për shkak të mungesës së substancave specifike metabolike

FAZA E ZHVILLIMIT TË ÇRREGULLIMIT METABOLIK	ÇRREGULLIMI NË MUNGESËN E SUBSTANCËS SPECIFIKE METABOLIKE		
	Hekuri	Tiamina	Acidi askorbik
1. BARASPESHA NEGATIVE	-	-	-
2. VARFËRIA E INDIT	Hekuri lirohet nga feritina dhe hemosiderina e mëlçisë, shpret-kës, palcës kockore dhe muskuj-të	Zbrazja e rezervave në mëlçi, zemër, muskuj dheveshkë	Zvogëlohet përqëndrimi i acidit askorbik në plazmë dhe në të gjitha qelizat
3. ÇRREGU-LLIMET BIOKIMIKE	Sinteza e zvogëluar e hemo-globinës dhe enzimeve që përmbaj-në hekur	Zvogëlim i aktivitetit të de-hidrogjenazave (i kufizuar dekarboksilimi oksidativ I piruvateve dhe acidit α ketogluta-rik) dhe për këtë shkak dobësimi i metabolizmit	Hidroksilimi i kufizuar i mbetjeve peptidike të prokolagjenit (indi li-dhor, kërci, ashti, dentina). Redukimi i kufizuar i Fe^{+++} në zorrë dhe në feritinë. Mbrojtja e zvogëluar e tetrahidrofolateve prej oksidantëve
4. ÇRREGULLIMI FUNKSIONAL	Kapaciteti i zvogëluar i lidhjes dhe përcjelljes së oksigjenit, vazodilatimi, rritja e vëllimit minu-tor dhe e shpejtë-sisë së qarkullimit	Vazodilatimi i fortë, rritja e vëllimit goditës, frekuencës së zemrës dhe shpejtësisësë qarku-llimit. Dobësimi i reflekseve të thella të tetivave, neuropatia sensitive.	Absorbimi i kufizuar I hekurit nga zorrët dhe lirimi i hekurit nga feritina Sasia e tetrahidroksifo-latit zvogëlohet
5. DËMTIMI I NDËRTIMIT TË ORGANIZMIT	Anemia mikrocitare, dëmtimi i miokardit	Hipertrofia e miokardit, insuficienca kongjestive e zemrës. Dëmtimi reversibil dhe ireversibil i sistemit nervor qendror dhe periferik	Thyeshmëria e kapilarëve, gjak-derdhjet, ndryshimet e dhëmbëve, gin-givave, eshtrave dhe nyjeve. Anemia

1. Baraspesha negative

Patogjeneza e çrregullimit për shkak të mungesës së cilësdo substancë specifike metabolike fillon me bilanc negativ, respektivisht me mospërputhjen në mes të furni-zimit dhe shpenzimit të asaj substance, qoftë për shkak të furnizimit të zvogëluar, apo shpenzimit të shtuar. (shih tab. 6-2). Bilanci negativ, zgjatë gjatë të gjitha fazave të zhvillimit të çrregullimit dhe është kusht për zhvillimin e gjendjes patologjike për shkak të mungesës së substancës specifike metabolike.

2. Varfërimi i indeve

Meqë proceset metabolike rrjedhin pandërprerë, vazhdimisht shpenzohen substancat përkatëse specifike metabolike dhe për shkak të mospërputhjes në mes të furnizimit dhe shpenzimit (baraspeshës negative), më së pari do të shpenzohen rezervat e këtyre substancave në inde. Rezervat e disa substancave, mund të janë të mja-ftuara edhe për disa vjet (vitamina B_{12}, A, D, kalciumi), kurse për disa substanca tjera rezervat mjaftojnë për disa javë ose muaj (tiamina, piridoksina, acidi askorbik, acidi folik dhe hekuri).

3. Çrregullimet biokimike

Pas shterrjes së rezervave të ndonjë substance specifike metabolike, zhvillohet mungesa e saj në organizëm, sepse sasia e asaj substance zvogëlohet nën kufijt fiziologjikë. Për këtë arsye, çrregullohen proceset përkatëse biokimike. Për shembull, mungesa e hekurit e kufizon sintezën e hemoglobinës dhe komponimeve të tjera që përmbajnë hekur, mungesa e tiaminës e kufizon dekarboksilimin oksidativ të piruvateve dhe acidit α-ketoglutarik (në metabolizmin energjetik); mu-ngesa e acidit askorbik e shkakton zvogëlimin e sinte-zës së kolagjenit për shkak të hidroksilimit të kufi-zuar të mbetjeve peptidike (propil, lizil) të prokolagjenit dhe veprimit të kufizuar redukues në proceset e ndryshme; mungesa e koenzimit të vitaminës B_{12} në qelizat e cakut e shkakton çrregullimin e sintezës së metioninës, regjene-rimin e tetrahidrofolatit, sintezën e pirimidinës, purinës

(e me ketë të ADN), si dhe metabolizmin e propionatit deri në sukcinil-CoA. Si pasojë, çrregullohet një varg i tërë i proceseve biokimike.

4. Çrregullimet funksionale

Çrregullimet biokimike të shkaktuara me mungesën e substabcave specifike metabolike, shkaktojnë çrregullime përkatëse funksionale. Për shembull, zvogëlimi i progreduar i sasisë së tiaminës në organizëm, shkakton çrregullim funksional të sistemit kardiovaskular dhe nervor. Vazodilatimi i shprehur periferik në atë gjendje është pasojë direkte e hiperenergozës në inde, për shkak të zvogëlimit të aktivitetit enzimatik të sistemit oksidativ dekarboksi-lues (piruvat-dehidrogjenazës) ose për shkak (në pikë-pamje patogjenike nuk është sqaruar ende plotësisht), të zvogëlimit të tonusit vazomotor. Si pasojë e zvogëlimit të madh të rezistencës periferike vaskulare, rriten vëllimi goditës dhe frekuenca e zemrës. Miokardi, i cili po ashtu gjendet në hipenergozë, gradualisht dështon dhe zhvillohet insuficienca e zemrës pran vëllimit më të madh minutor. Këto çrregullime mund të konsiderohen funksionale, sepse korigjimi ndodhë shumë shpejtë pas dhënies së tiaminës (12 - 14 orë). Çrregullimet neurologjike për shkak të mungesës së tiaminës, manifestohen me dobësimin e reflekseve të thella të tetivave, dobësimin e muskulaturës dhe neuropatinë senzitive.

5. Dëmtimi i ndërtimit të organizmit

Në patogjenezën e çrregullimeve për shkak të mungesës së substancave specifike metabolike, kjo fazë mund të ndahet nga faza e çrregullimit funksional vetëm për nga ndryshimet kuantitative në dëmtimin e ndërtimit të qelizave dhe të indeve. Shembullin e ndryshimit në ndërtimin qelizor e takojmë gjatë mungesës së hekurit, piridoksinës, kobalaminës, folatit dhe kobaltit. Në këtë fazë, mungesa e hekurit shkakton formimin e eritrociteve të vogla të varfëra me hemoglobinë (anemia mikrocitare). Mungesa e pirido-ksinës e çrregullon sintezën e porfirinës, e me ketë edhe të hemoglobinës dhe po ashtu formohen eritrocite të vogla (anemia mikrocitare). Mungesa e folateve dhe e kobalaminës e çrregullon sintezën e ADN, kështu që pjekja dhe ndarja e qelizave ngadalësohet dhe formohen qeliza të mëdha (megaloblastet dhe makrocitet). Në këtë çrregullim, më së shumëti atako-hen qelizat, të cilat ndahen shpejtë (qelizat e hematopo-ezës, epiteli i sistemit tretës), andaj zhvillohet anemia megaloblastike dhe epiteli megaloblastik i sistemit tretës.

II. Çrregullimet e metabolizmit të vitamineve

Vitaminat, kryesisht veprojnë si koenzime të sistemeve të ndryshme enzimatike, kurse vitamina D konsiderohet si prohormon. Vitaminet si koenzime shërbejnë si dhënës ose marrës të komponimeve kimike, joneve ose elektroneve, kurse në reakcionet kimike futen në raport stehiometrik me substratin, andaj konsiderohen si kosubstrate (tab. 6-4). Për këtë arsye, ato ndryshojnë në pikëpamje kimike dhe shpenzohen, andaj është e nevojshme që indet të furnizohen vazhdimisht me vitamine (tab. 6-5).

A. HIPOVITAMINOZAT

1. Shkaqet e hipovitaminozave

Çrregullimet e shkaktuara nga mungesa e vitamineve janë më të shpeshta sesa njihen klinikisht, meqë hipovitaminozat rrallë lajmërohen vetëm nga mungesa e një vitamine, ndërsa më shpesh janë pjesë e sindromit nga mungesa e shumë substancave ushyese, ose manifestohen gjatë ekzistimit të ndonjë sëmundje tjetër.

Në përgjithësi, shkaqet e hipovitaminozave janë mungesa në ushqim, çrregullimi i funksionit të sistemit tretës, çrregullimi i transportit, i shfrytëzimit dhe humbjes së shtuar. Duke u bazuar në absorbimin e vitamineve në zorrë, i cili varet nga tretshmëria e tyre, është me rëndësi të dallojmë vitaminet e tretshme në ujë dhe vitaminet e tretshme në yndyrna (tab. 6-4).

2. Fispatologjia e hipovitaminozave më të rëndësishme

a) Hipovitaminoza B_1

Tiamina ose vitamina B_1është e përbërë nga unaza e pirimidinës dhe e tiazolit (fig. 6-1), kurse sintetizohet nga mikroorganizmat dhe bimët. Në përqëndrimet e mëdha gjendet në shtresat e jashtme të drithërave, në groshë, bizele, tharmë (majë) dhe në indin shtazor. Largohet me anën e krundeve pas bluarjes së drithit. Në tretjen bazike është termolabil dhe jostabil. Tiamina hidrolizohet nga tiaminazat e organeve të brendshme të peshkut, të cilat janë të paziera. Absorbohet në pjesën e sipërme të zorrës së hollë në mënyrë aktive. Rezervat e saj në organizëm janë rreth 30 mg dhe përbëhen nga tiamina, tiamin-monofosfati, tiaminë-difosfati (pirofosfati) dhe tiaminë-trefosfati. Rreth 80% gjendet në formë të tiaminë-difosfatit, i cili në pikpamje biokimike është aktiv, kurse sintetizohet në mëlçi nga tiamina dhe ATP në prani të enzimit pirofosfat-kinazës. Pjesa më e madhe e tiaminë-difosfatit gjendet në muskulaturë, kurse pjesa tjetër gjendet në zemër, mëlçi, veshkë dhe në tru, në format tjera të tiaminës. Eliminohet me anë të veshkëve si tiaminë ose në formë të njësive të pirimidinës dhe tiazolit. Nëqoftëse çrregu-llohet marrja, shpejtë do të manifestohet mungesa e vitaminës.

Tiaminë-difosfati vepron si koenzim në sistemin enzimatik për dekarboksilimin oksidativ në metabo-lizmin energjetik dhe në enzimin transketolaza, i cili është i rëndësishëm për sintezën e pentozave të acideve nukleinike.

Për shkak të pjesëmarrjes saj specifike në metaboli-zmin energjetik, nevoja ditore për tiaminë varet nga lloji dhe sasia e ushqimit, si dhe nga aktiviteti fizik. Ushqimi i pasur me hidrate të karbonit dhe aktiviteti fizik shtojnë nevojat, kurse yndyrnat dhe proteinat i zvogëlojnë ato. Nevoja ditore arrinë rreth 0,12 mg/100 kJ ushqim.

Tabela 6-4. *Veprimi i vitaminave*

VITAMINA	FORMA AKTIVE	VEPRIMI
A. VITAMINAT E TRETSHME NË UJË		
Niacina	NAD dhe NADH	Bartja e H^+ në glukolizë, oksidimin aerob, oksidimin e acideve yndyrore dhe alkoolit, biosinteza e pirimidinës aminoacideve dhe steroideve
Tiamina	Tiaminë-difosfati	Zbërthimi i lidhjes C-C dhe bartja e grupit aldehid në koenzimin A (koenzimi i dehidrogjenazave dhe trans-ketolazave). Dekarboksilimi oksidativ i piru-vateve, α-keto-glutaratit dhe ketoanalogëve të leu-cinës, izoleu cinës dhe valinës, reaksioni i transke-tolazave në rrugën pentozo-monofosfate
Riboflavina	FMN (flavinë-mononukleotid) dhe FAD (flavinë-adenin-di-nukleotid)	Bartja e elektroneve (koenzim i flavoproteinave). Prodhimi i energjisë në ciklin e Krebs-it, fosforili-zimin oksidativ, β-oksidimin eacideve yndyrore, dezaminimin oksidativ të aminoacideve dhe redu-kimin e O_2 në peroksidin e hidrogjenit.
Piridoksina	Piridoksal-fosfati	Koenzimi i transaminazave, dekarboksilazave, ra-cemazave, hidroksilazave, sintetazave, aminooksi-dazave dhe desulfhidrazave. Në metabolizmin e proteinave, hidrateve të karbonit dhe yndurnave.
Kobalamina	Metilkobalamina	Bartja e grupit metil (koenzimi i homocisteinë-me-tioninë-metiltransferazës). Rimetilimi i homociste-inës në metioninë, sigurimi i grupeve metile për sintezën endogjene të kolinës, kreatininës dhe ka-mitinës, nukleotideve, kateholamineve, përtëritja e tetrahidrofolateve nga N-metil tetrahidrofolati.
	5-dezoksiadenozil-kobalamina	Bartja e H^+ dhe izomerizimi i metil-malonil CoA në sukcinil CoA në metabolizmin e yndyrnave dhe hidrateve të karbonit
Acidi folik	Tetrahidrofolati	Marrës dhe dhënës së njësive me një atom C (metil-, formil-, metilen-). Në rimetilimin e homocisteinës në metioninë, shndërrimin e glicinës, sintezën e pi-rimidinës (timidinës) dhe purinës, pastaj shndërri-min e histidinës në acidin glutaminik.
Biotina	Biotina	Bartja e CO_2 (koenzim i karboksilazave). Në bio-sintezën e acideve yndyrore, zbërthimin e leucinës dhe izoleucinës, oksidimin e acideve yndyrore, shndërrimin e piruvatit në oksalacetat.
Vitamina C	Acidi askorbik + acidi dehidroaskor-bik (në baraspeshë)	Tepër i nevojshëm në shumë procese oksido-redu-kuese (hidroksilimi i prolinës, mbajtja e hekurit në formën ferro në zorrë, duke e lehtësuar absorbimin e tij, etj).
Acidi pantotenik	Panteteina	Është pjesë përbërëse e koenzimit A, që e bartë grupin acetil. Vitamina nuk posedon grupin aktiv, por e lidhë grupin aktiv të tiolit me adenozinë. CoA është shumë i nevojshëm për formimin e estreve acile në katabolizmin e lipideve, hidrateve të karbo-nit dhe aminoacideve ketogjene.
B. VITAMINA E TRETSHME NË YNDYRNA		
Vitamina A	Retinoli, retinali, acidi retinoik	Retinoli dhe retinali bashkëveprojnë në formimin e pigmentit të të pamurit. Që të trija format marrin pjesë në rritje dhe reprodukim.
Vitamina K	Fitonadioni K_1, Menakinoni K_2	Karboksilimi i mbetjeve glutaminike të faktorëve të koagulimit II, VII, IX dhe X dhe proteinave të tjera, kurse kjo e shton aftësinë e lidhjes së joneve të kal-ciumit
Vitamina D	$1,25(OH)_2D_3$	Vepron në bërthamën e qelizave epiteliale të mukozës së zorrëve, duke indukuar sintezën e proteinave, të cilat lidhin kalciumin.
Vitamina E	α-tokoferoli (nuk dihet a vepron si koenzim)	Mbron nga veprimi oksidues të peroksidit (acidet yndyrore, vitamina A, etj.)

Mungesa e tiaminës ndodhë për shkak të të ushqyerit jo të plotë. Në vendet e zhvilluara është e lidhur me alkoolizmin kronik: alkoolistët një pjesë të nevojave energjetike i mbulojnë me marrjen e etanolit, dhe hanë më pak ushqim, i cili për nga përbërja shpesh është i varfër. Përveç kësaj, etanoli shpesh e pengon absorbimin e tiaminës.

Përkundër faktorëve favorizues për zhvillimin e mungesës së tiaminës, vetëm një numër i vogël i alkoolistëve kronikë sëmuret nga hipovitaminoza e dukshme. Kjo dukuri, shpjegohet me veprimin e kombinuar të faktorëve gjenetikë dhe ushqimorë. Andaj, te alkoolistët me hipovitaminozë të theksuar të tiaminës,

Tabela 6-5. Nevoja ditore për marrjen e vitaminave

Tia-mina	Ribo-flavina	Nia-cina	Pirido-ksina	Ac.pan totenik	Biotina	B_{12}	Acidi folik	C	A	D	K	E
mg	mg	mg	mg	mg	µg	µg	µg	mg	µg	µg	µg	mg
1-1,5	1,2-1,7	13-18	1,8-2,2	4-7	100-200	3,0	400	60	800-1200	5-10	7-40	8-10

Nevojat ditore për marrjen e mineraleve

Ca	P	Mg	Fe	Zn	J	Cu	Cr	Se	Mn	F	Na	K	Cl
mg	mg	mg	mg	mg	µg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
800-1200	800-1200	300-400	10-18	15	150	2,0-3,0	0,05 -0,2	0,05 -0,2	2,5-5,0	1,5-4	1100-3300	1800-5600	1700-5100

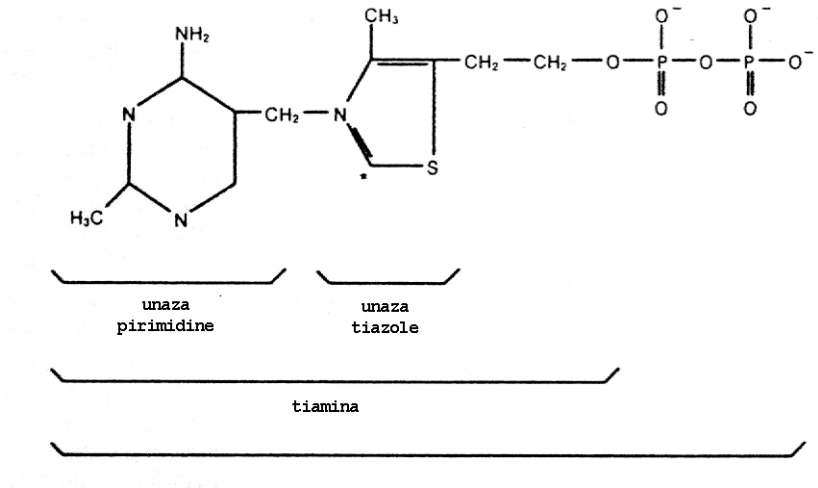


Figura 6-1. *Struktura e tiaminës. Ylli tregon pozitën e qendrës aktive.*

në të njejtën kohë është i zvogëluar afiniteti i transketolazave për tiaminën. Çrregullimi i tillë me gjasë ka origjinë gjenetike, por nuk manifestohet derisa në ushqim ka mjaftë tiaminë.

Çrregullimet në organizëm për shkak të mungesës së tiaminës, janë pasojë e çrregullimit të metabolizmit energjetik. Më së tepërmi atakohen indet, të cilat i shfrytëzojnë hidratet e karbonit si burim të energjisë (muskulatura dhe sistemi nervor). Metabolizmi i miokardit nuk atakohet aq shumë, sepse miokardi i shfrytëzon kryesisht acidet yndyrore. Çrregullimi metabolik (mungesa e energjisë, shih kapit. e 4-të, III. B3), në indet periferike shkakton vazodilatimin e fuqishëm, për të cilin supozohet se ndoshta është pasojë e zvogëlimit të tonusit vazomotorik. Për shkak të vazodilatimit rritet vëllimi goditës dhe frekuenca e zemrës, kurse kjo e ngarkon miokardin, i cili hipertrofon dhe pastaj bëhet insuficient. Lajmërohet dispnea dhe edema e këmbëve, të cilat janë të ngrohta dhe me perfuzion të mirë të gjakut. Çrregullimi i tillë i sistemit kardiovaskular quhet "beri-beri" i njomë.

Çrregullimi i sistemit nervor, shprehet si neuropatia periferike ("beri-beri" i thatë), encefalopatia e Wernick-ut dhe psikoza e Korsakoff-it (shih kapit. e 33-të, VI). Për neuropatinë periferike, është karakteristik zvogëlimi simetrik i funksioneve senzitive, motorike dhe refleksive të pjesës së poshtme të ekstremiteteve. Çrregullimi i funksionit të simpatikusit, shkakton hipotensin ortostatik me sinkopa.

Encefalopatia e Wernick-ut e përfshinë çrregullimin e funksionit të muskulaturës së syrit me nistagmus dhe parezë, ataksi me gjendje të hutueshmërisë. Në pikëpamje histopatologjike, ekzistojnë ndryshime në talamus, hipotalamus dhe në trurin e vogël.

Çrregullimet për shkak të mungesës së tiaminës janë reverzibile, përveç ndryshimeve mentale në shumicën e të sëmurëve me psikozë të Korsakoff-it. Përmirësimi i ndryshimeve kardiovaskulare ndodhë brenda 12-18 orëve, pas fillimit të mjekimit me tiaminë. Kur miokardi është rëndë i dëmtuar, zhvillimi i shpejtë i vazokonstrikcionit për shkak të ngarkimit nga shtypja, mund ta keqësojë gjendjen. Neuropatia dhe encefalopatia e Wernick-ut gradualisht zhduken për 14 ditë, kurse ndryshimet mentale gjatë psikozës së Korsakoff-it ndodhin vetëm në 20% të të sëmurëve, që flet për dëmtimet ireverzibile të bërthamave mediale të brendshme të talamusit.

b) Hipovitaminoza B_2

Riboflavina ose vitamina B_2 përbëhet nga unaza e izolaksinës dhe e ribozës-D (fig. 6-2). Në sasi të madhe gjendet në produkte të qumështit, në mish, vezë, në perimet gjethore, majë dhe në embrionin e grurit. Absorbohet në pjesën e sipërme të zorrës së hollë me ndihmën e sistemit të posaçëm transportues. Në plazmë qarkullon e lirë, kurse në inde gjendet në sasi të vogël.

Në citoplazmën e indeve të ndryshme, në radhë të parë në epitelin e zorrës së hollë, mëlçi, zemër dhe në veshkë bëhet fosforilimi i riboflavinës në koenzimin flavinë-mononukleotid (FMN) në prani të enzimit flavokinazës dhe ATP-së FMN, mund të kalojë në koenzimin flavinë-adeninë-dinukleotid (FAD) në prani të enzimit FAD-sintetazës dhe ATP-së (fig. 6-2). Hormonet e tiroides e nxisin sintezën e koenzimit. Për shkak të vetive në bartjen e elektroneve, FMN dhe FAD veprojnë si koenzime ose si grupe prostetike të flavoproteinave në proceset metabolike oksido-reduktuese të ciklit të Krebsit, në β-oksidimin e acideve yndyrore, fosforilimin oksidativ, katabolizmin e purineve, dezaminimin oksidativ të aminoacideve ose në formimin e peroksideve. Kështu, riboflavina merr pjesë në metabolizmin e hidrateve të karbonit, yndyrnave, proteinave dhe acideve nukleinike.

Nevoja ditore për riboflavinë është 0,14 mg/1000 kJ të ushqimit, por marrja nuk guxon të jetë më e vogël se 1,2 mg, pa marrë parasysh vlerën energjetike të ushqimit. Nga organizmi ekskretohet përmes veshkëve si riboflavinë. Meqë nuk formohen rezerva të mëdha të saj, ekskretimi varët nga marrja e vitaminës. Normalisht ekskretohet më shumë se 120 μg në ditë.

Hipovitaminoza zhvillohet shpejtë, kur ekziston çrregullimi në furnizimin e indeve me riboflavinë për shkak të rezervave të saj shumë të kufizuara. Për shkak të mungesës së konzimit FMN dhe FAD, zvogëlohet veprimi oksido-redukues i sistemit enzimatik dhe kështu çrregullohen proceset përkatëse metabolike. Me eksperimente në shtazë mungesa e vitaminës shkakton rritje të ngadalësuar dhe ndryshime në lëkurë. Në njerëz vërehen ndryshime në lëkurë (dermatitis), ndryshime të mukozave (gjuhë, buzë dhe këndet e gojës), anemia normokrome, neuropatia dhe ndryshime në korne. Ekskretimi i riboflavinës me urinë është i zvogëluar (më pak se 5o μg/ditë), si dhe efikasiteti i glutation-reduktazës në eritrocite. Të gjitha ndryshimet humbin shpejtë pas futjes së riboflavinës në organizëm.

c) Hipovitaminoza e niacinës

Niacina është emri i përbashkët për acidin nikotinik dhe nikotinamidin, të cilët në pikëpamje biologjike janë njësoj efikas (fig. 6-3). Në natyrë, më shpesh është në formë të acidit nikotinik, i cili kalon lehtë në nikotinamid. Në organizëm futet me ushqim (mëlçi, mish, peshk) dhe absorbohet në tërë gjatësinë e zorrës së hollë. Burim tjetër i niacinës është aminoacidi triptofani nga ushqimi, prej të cilit në mëlçi sintetizohet acidi nikotinik (1 mg acid nikotinik nga 60 mg triptofan). Për këtë sintezë është i domosdoshëm piridoksal-fosfati. Përqëndrimi i madh i leucinës në ushqim e frenon kalimin e triptofanit në acidin nikotinik, ose ndoshta kalimin e nikotinamidit në nikotinamid-mononukleotid, paraardhësin e koenzimit.

Niacina në organizëm është efikase si nikotinamid-adeninë-dinukleotid (NAD) dhe nikotinamid-adeninë-dinukleotid fosafat (NADP) (fig.6-3). Acidi nikotinik kalon në nikotinamid, kurse prej nikotinamidit dhe fosforibozil-pirofosfatit sintetizohet nikotinamid-mononukleotidi, i cili në prani të ATP-së) Mg^{++}, K^{+}, glutaminës dhe sintetazës së NAD-it) kalon në NAD dhe NADP. NAD dhe NADP veprojnë si koenzime në shumë oksido-reduktaza për shkak të aftësisë së tyre për bartjen e hidrogjenit (tab. 6-6)

Nevojat ditore për niacinë, varen nga marrja e kalorive me ushqim, për 1000 kJ është e nevojshme 1,6 mg vitaminë ose sasi përkatëse e triptofanit. Nga organizmi, vitamina ekskretohet përmes veshkëve në formë të metaboliteve N-metil-nikotinamidit, piridonit dhe acidit nikotinurik.

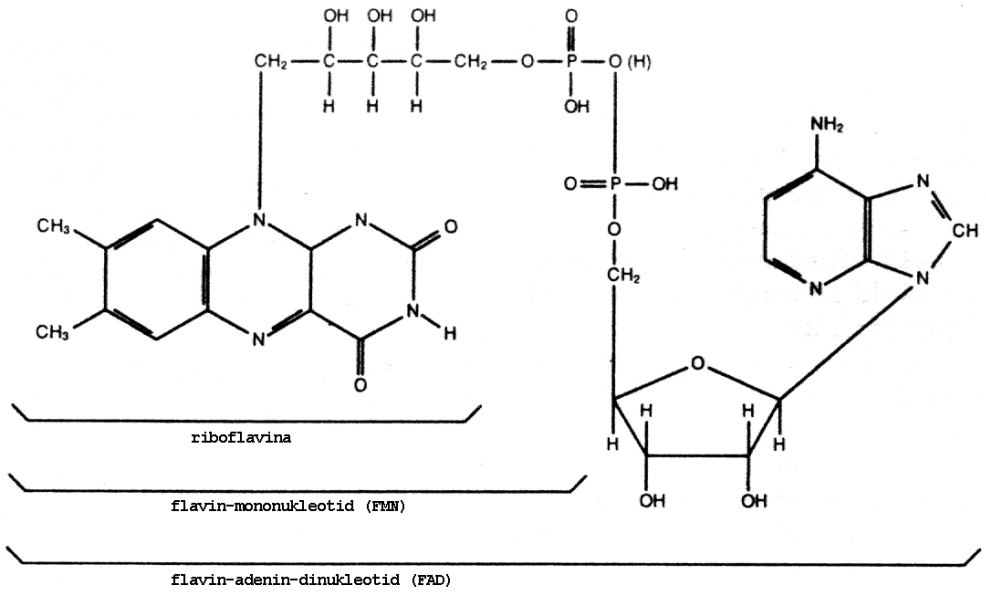


Figura 6-2. *Struktura e riboflavinës dhe e koenzimit FMN dhe FAD. Në FAD nuk ka hidrogjen të shënuar në kllapa.*

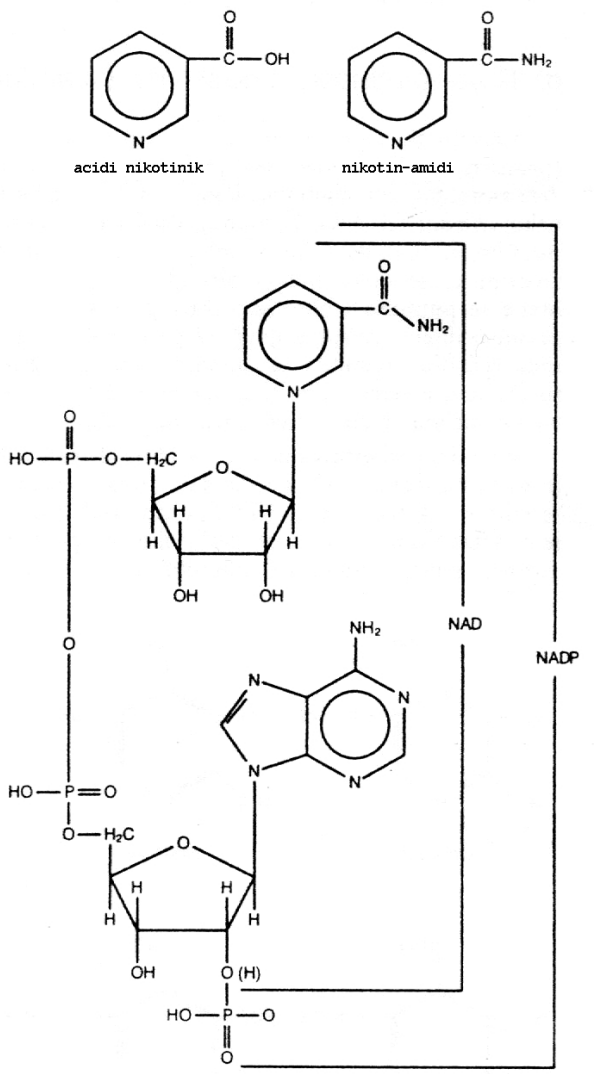


Figura 6-3. *Struktura e niacinës dhe koenzimit nikotinamid-adeninë nukleotidit (NAD) dhe nikotinamid-adeninë-dinukleotid-fosfatit (NADP). NADP, nuk e posedon hidrogjenin e shënuar në kllapa.*

Tabela 6-6. *Enzimet me koenzimin NAD ose NADP*

ENZIMET	KOENZIMET
Dehidrogjenaza alkoolike	NAD
Glicerolfosfat dehidrogjenaza	NAD
Dehidrogjenaza laktike	NAD
Gliceraldehid-3-fosfat dehidrogjenaza	NAD
Dehidrogjenaza izocitrike	NAD apo NADP
Dehidrogjenaza glutaminike	NAD apo NADP
Glukoza-6-fosfat dehidrogjenaza	NADP

Mungesa e vitaminës në organizëm i shkakton një grup ndryshimesh të njohura me emërin *pelagra*. Ky sindrom përbëhet prej ndryshimeve simetrike të lëkurës së ekspozuar diellit (hiperkeratoza, hiperpigmentimi, deskuamimi), ndryshimeve inflamatore në tërë sistemin tretës (glositis, stomatitis, diarea) dhe të çrregullimeve mentale deri në hutueshmëri, mosgjindshmëri dhe humbje të kujtesës. Për shkak të çrregullimeve kryesore, dermatiti, diarea dhe demencia - gjendja quhet sindromi 3 D.

Pelagra lajmërohet në mënyrë sporadike në varshmëri nga faktorët e ndryshëm, të cilët mund të shkaktojnë hipovitaminozën, ose edhe në mënyrë endemike në regjionet ku si i vetmi burim i proteinave përdoret misri (alkooli nuk është faktor etiologjik si te hipovitaminozat tjera). Në misër (amerikan), përmbajtja e niacinës dhe triptofanit nuk është më e vogël se në drithëra, por misri përmban sasi më të madhe të aminoacidit leucinë, i cili e çrregullon sintezën e acidit nikotinik nga triptofani dhe (me gjasë) sintezën e koenzimit.

Patogjeneza e çrregullimeve të numruara nuk është sqaruar, por për shkak të pjesëmarrjes së rëndësishme dhe të shumëfisht të vitaminës në metabolizëm, pasojat e mungesës së saj janë të shumëfishta.

Në hipovitaminozën e niacinës, zvogëlohet ekskrertimi i metabolitit të niacinës dhe triptofanit me urinë, kurse përqëndrimi i NAD dhe i NADP në eritrocite është më i vogël, dukuri kjo e cila shërbenë për vlerësimin e gjendjes.

Ndryshimet për shkak të mungesës së niacinës janë reverzibile dhe humbin gjatë kompenzimit me doza të vogla të vitaminës.

d) Hipovitaminoza e piridoksinës (vitaminës B_6)

Vitamina B_6 në natyrë gjendet në tri forma: piridoksinë (alkool parësor), piridoksal (aldehid) dhe piridoksaminë (e përmban grupin aminometil), të cilat në pikëpamje biologjike janë njësoj të vlefshëm për njeriun (fig. 6-4). Në ushqimin bimor (bishtajat, patatet, drithërat, maja, embrioni i grurit) mbisundon piridoksina, ndërsa në indin shtazor (mëlçi), piridoksali dhe piridoksamina. Nga ushqimi absorbohet shpejtë dhe në mënyrë të plotë në pjesën e sipërme të zorrës së hollë me difuzion pasiv. Në plazmë është e lidhur për albuminë. Pjesa më e madhe e vitaminës në organizëm është e lidhur me fosforilazën glikogjenike në mëlçi dhe muskuj, por jo si koenzim, tani vepron në enzim duke e stabilizuar ndërtimin e tij.

Vitamina është aktive si piridoksal fosfat, që në prani të një oksidaze, kinaze dhe magnezit sintetizohet nga të tria format dhe ATP-a. Piridoksal fosfati merr pjesë në metabolizmin e shumë aminoacideve (sidomos të triptofanit, glicinës, serinës, glutamatit dhe të aminoacideve, të cilat përmbajnë sulfur), duke vepruar si koenzim i shumë aminotransferazave (bartja reverzibile e grupit aminë nga aminoacidet në ketoacide), dekarboksilazave të aminoacideve, racemazave (shndërrimi i formës D të aminoacidit në formën L), amino-oksidazave, dehidrazave, dezaminazave, desulfhidrazave, hidroksilazave dhe i sintetazave. Në të gjitha reakcionet, piridoksal fosfati

vepron ashtu që grupi i tij aldehid lidhet për grupin aminë të aminoacidit, në të cilin vepron enzimi (baza e Schiff-it). Kjo e dobëson lidhjen e atomit të karbonit në pozitën α dhe e lehtëson ndarjen e tij. Si koenzim i sintetazës së acidit δ-amino-levulinik piridoksal fosfati bashkëvepron në sintezën e hemit nga sukcinil-CoA dhe glicina, kurse si koenzim i dekarboksilazës së acidit glutaminik merrë pjesë në sintezën e acidit γ-amino yndyror, inkibitorit fiziologjik të aktivitetit nervor në tru. Në një transaminazë e rregullon në mënyrë indirekte sintezën e acidit oksalik.

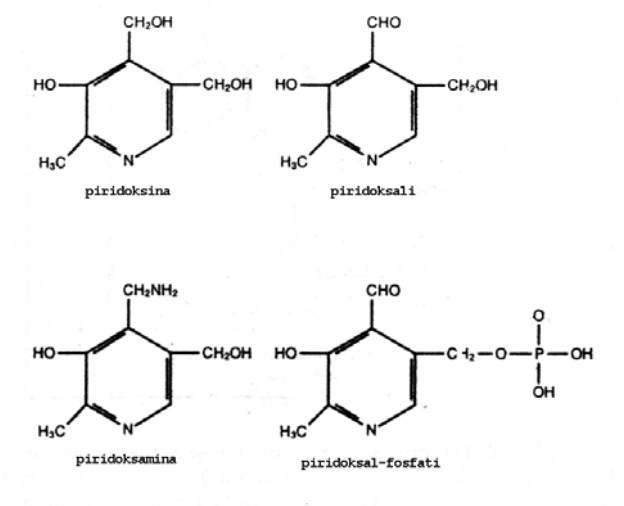


Figura 6-4. *Struktura e piridoksinës dhe derivateve të saj.*

Metabolizmin e piridoksinës e çrregullojnë hidrazinet dhe alkooli. Hidrazinet e çrregullojnë aktivimin e piridoksinës, meqë me piridoksal fosfatin formojnë hidrazone, të cilat e inkibojnë piridoksal-kinazën, ashtu që frenohet formimi i mëtejmë i piridoksal-fosfatit, i cili është forma aktive e vitaminës B_6. Andaj, marrja e tuberkulostatikut izoniazid (hidrazid i acidit izonikotinik), mund të shkaktojë shenja të mungesës së piridoksinës. Hipovitaminoza mund t`i shkaktojë shenjat e mungesës së piridoksinës. Hipovitaminoza mund të pengohet kur në të njëjtën kohë merret medikamenti dhe piridoksina. Alkooli vepron ashtu që metaboliti i tij, acetaldehidi e shkëput koenzimin piridoksal fosfat nga apoenzimi, me çka shpejtohet metabolizmi i piridoksal-fosfatit dhe eliminimi i tij nga organizmi.

Çrregullimi i lindur i apoenzimit të dekarboksilazës së acidit glutaminik e zvogëlon tendencën e tij, për tu lidhur me piridoksal-fosfatin, për çka zvogëlohet sinteza e acidit γ-amino-yndyror, inkibitorit të aktivitetit nervor në tru. Çrregullimi i tillë në moshën fëmijërore, shkakton shtangime të gjeneralizuara, por mund të zërë fill edhe dëmtimi i rëndë i trurit dhe vdekja, nëse në kohën e duhur nuk jepen doza të mëdha të piridoksinës.

Në metabolizmin e triptofanit deri në acidin nikotinik, piridoksal-fosfati është koenzim i kinureninazës (hidrolazës). Zvogëlimi i lindur i afinitetit të enzimit për lidhjen e koenzimit e zvogëlon aktivitetin e tij, andaj metabolizmi i triptofanit kthehet në drejtim të acidit ksanturenik, i cili eliminohet nga organizmi në mënyrë të sforcuar.

Në metabolizmin e metioninës mund të lajmërohet një çrregullim i ngjashëm i lindur, kështu që cistationina nuk kalon në cisteinë (çrregullim i enzimit cistatinazës), por eliminohet me urinë në sasi të madhe.

Çrregullimi i një aminotransferaze e rritë sintezën e acidit oksalik në mënyrë indirekte, që favorizon krijimin e konkrementeve oksalate në veshkë (fig. 6-5). Dozat e larta të vitaminës e përmirësojnë efikasitetin e enzimeve të çrregulluara.

Nevoja ditore e organizmit për piridoksinë është 2,0 mg, ndërsa me marrjen e proteinave kjo nevojë rritet (1,5 mg/100 mg proteinë), pastaj në shtatzëni dhe gjatë kohës së mbajtjes së fëmijës në gji.

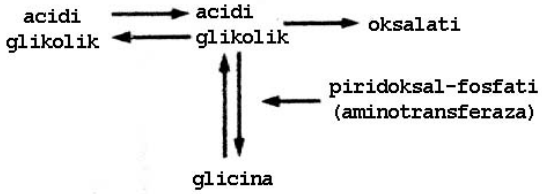


Figura 6-5. *Roli i vitaminës B_6 gjatë sintezës së oksalateve.*

Piridoksina gjendet në shumë prodhime ushqimore, kështu që hipovitaminoza lajmërohet kur ajo shkatërrohet gjatë përgatitjes së ushqimit, ose kur në organizëm ekzistojnë antagonistët e tij (hidrazinat, penicilamina ose alkooli).

Në hipovitaminozë gjejmë ndryshime në lëkurë dhe mukoza (dermatitis, stomatitis), aneminë mikrocitare, neuropatinë periferike, çrregullimin e elektro-encefalogramit, ndonjëherë shtangime të gjeneralizuara (demijelinizimi i sistemit nervor periferik dhe qendror), pastaj përqëndrim më të madh të oksalateve në urinë me mundësi të formimit të konkrementeve (fig. 6-5).

e) Hipovitaminoza e acidit folik

Acidi folik është shumë i nevojshëm për jetë, andaj gjendet në të gjithë organizmat e gjallë. Është i ndërtuar nga unaza pteridinike, acidi p-aminobenzoik dhe mbetjet e acidit glutaminik, të cilat mund të janë prej 1 deri në 7 (poliglutamati) (fig. 6-6). Vitamina paraqitet si poliglutamat në shumë produkte ushqimore, posaqërisht në mëlçi, majë, perime të freskëta të gjelbërta dhe në pemë. Përgatitja e gjatë e ushqimit me nxehtësi e shkatërron pjesën më të madhe të vitaminës. Nuk absorbohet si poliglutamat, të cilin e zbërthejnë në monoglotamat dhe diglutamat konjugazat e qelizave sipërfaqësore të epitelit të zorrëve. Monoglotamati dhe diglutamati absorbohen mirë në pjesën e sipërme të jejunumit (fig. 6-7,A). Nevoja ditore për acidin folik, varet nga mosha dhe gjendja e organizmit, kështu që në moshën e fëmijërisë nevojiten 30-300 μg, kurse te të rriturit 400 μg. Nevoja rritet në hipermetabolizëm (infekcionet, hipertireoza), gjatë formimit të shpejtë të qelizave (rritja e fetusit, eritrocipeza e shpejtuar, tumoret malinje) dhe në alkoolizëm, i cili e çrregullon shfrytëzimin e vitamineve. Në epitelin e zorrëve, monoglutamati i absorbuar reduktohet dhe metilohet në N^5-metil-tetrahidrofolat (N_5-metil THF), i cili kalon në plazmë, e pastaj përmes bartësve në qelizë (fig. 6-7, A dhe B).

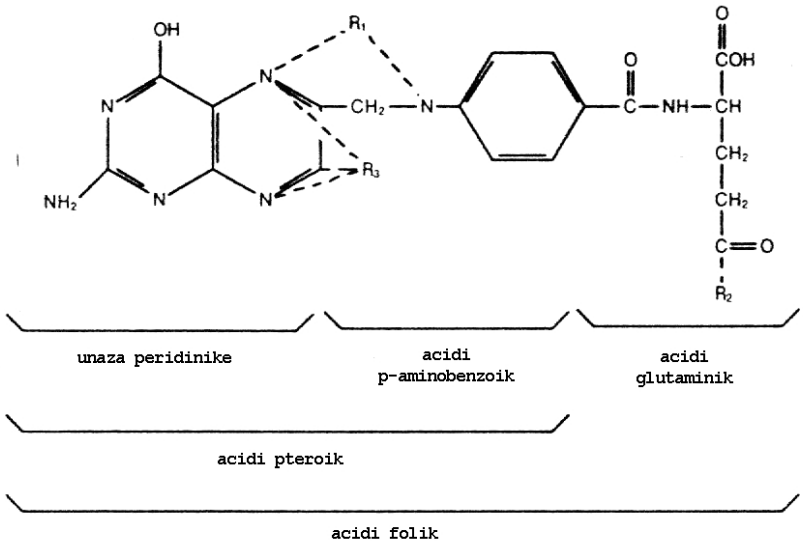


Figura 6-6. *Struktura e acidit folik. R_1 tregon njësitë me një atom të karbonit (metil-, formil-, formimino-, metenil-, metilen-), R_2 paraqet mbetjen e glutaminës (formimi i glutamatit), R_3 është vendi i reduktimit të unazës pteridinike.*

Tetrahidrofolati (THF) si marrës dhe dhënës (transportues) i njësive me një atom të karbonit (metil-, formil-, formino-), të cilët lidhen në unazën pteridinike (fig. 6-6). Rezervat në organizëm janë 5 -10 mg, prej të cilave gjysma janë në mëlçi. Gjatë ditës përmes tëmthit sekretohen në zorrë rreth 100 mg folate dhe sërish absorbohen nga zorrët (qarkullimi enterohepatik, të cilin e çrregullon alkooli). Rezervat janë të mjaftueshme për 3 deri 6 muaj.

Mungesa e acidit folik në organizëm, më së shpeshti është pasojë e marrjes së pamjaftuar, posaçërisht kur nevoja për të është e madhe, pastaj zvogëlimi i absorbimit në zorrë për shkak të marrjes së alkoolit ose sëmundjeve të zorrëve. Citostatiku metotreksat dhe substanca antibakteriale trimetoprim, shkaktojnë mungesë funksionale të folateve, kështu që e frenojnë dihidrofolat reduktazën, andaj dihidrofolati nuk kalon në THF. Në mungesën e kobalamineve po ashtu ndodhë mungesa funksionale e folateve: për shkak të mosaktivitetit të enzimit N^5-metil-THF-homocisteinë-metiltransferazës, i cili kishte për t`i bartur njësitë në një atom të karbonit.

Mungesa e folateve, ngjashëm me mungesën e vitaminës B_{12} (shih pjesën e ardhshme) e çrregullon sintezën e ADN. Kjo inkibon ndarjen dhe pjekjen e qelizave, të cilat bëhen megaloblaste. Ndryshimet ekzistojnë në të gjitha qelizat, por më të dukshme janë në ato qeliza që ndahen shpejtë (qelizat e hematopoezës dhe qelizat epiteliale të sistemit tretës), për çka zhvillohet anemia megaloblastike (shih kapit. e 24-të, I.A2b) dhe çrregullimi i funksionit të sistemit tretës.

f) Hipovitaminoza B_{12}

Në natyrë vitamina B_{12} gjendet në produktet shtazore (në qumësht, vezë) dhe mish. Kafshët e fitojnë me sintezën bakteriale në zorrë (e vetmja vitaminë të cilën e sintetizojnë vetëm bakteret). Te njeriu, vitamina e sinteti-zuar nga bakteret në zorrë nuk absorbohet.

Është e ndërtuar nga dy pjesë (fig. 6-8), bërthama e ngjashme me porfirinën me një atom të kobaltit në mes dhe nukleotidi 5,6-dimetil.benzimidazolit. Për kobalt është i lidhur një nga katër grupet anionike, sipas të cilave dallohen disa forma të vitaminës, cianoko-balamina, hidroksi.kobalamina, metil-kobalamina dhe 5-dezoksi-adenozinë-kobalamina. Emërtimi kobalaminë e paraqet molekulën pa grup anionik.

Ciankobalamina në pikëpamje farmakoterapeutike është formë stabile e vitaminës, metil-kobalamina dhe 5-dezoksi-adenozil-kobalamina gjenden në natyrë, por janë jostabilë dhe kalojnë në hidroksikobalaminë: format aktive të vitaminës në organizëm veprojnë si koenzime.

Nevoja ditore për vitaminën B_{12} është 2-3 μg, kurse nga zorrët absorbohet 1-5 μg. Rezervat në organizëm (kryesisht të 5-dezoksi-adenozil-kobalaminës), janë 1-10 mg, prej të cilave 90% gjenden në mëlçi. Vitamina humb nga organizmi vetëm përmes mëlçisë, por pjesa më e madhe absorbohet sërish në ileum. (qarkullimi enterohepatik), i cili mund të jetë 3-8 μg në ditë.

Në lukth, gjatë tretjes së polipeptideve të ushqimit lirohet vitamina, e cila lidhet pjesërisht për proteinën kobalofilinën, e pjesërisht për "faktorin e brendshëm", i cili është glikorpoteinë që e sekretojnë qelizat parietale të fundusit të lukthit dhe korpusit të lukthit. Kobalofilina gjendet më shumë në pështymë, në lëngun e lukthit, qumësht, bilë, granulocite dhe plazmë (është identik me transkobalaminën I).

Proteazat e pankreasit e lirojnë vitaminën B_{12} nga lidhja me kobalofilinën në zorrën dymbëdhjetëgishtore, e cila e formon kompleksin me faktorin e brendshëm. Kompleksi përmes faktorit të brendshëm, lidhet për receptorin në sipërfaqën e qelizave epiteliale të ileumit dhe futet në qelizë.

Përqëndrimi i vitaminës B_{12} në plazmë është 200-900 pg/ml (kryesisht metilkobalamina) dhe është e lidhur me tri proteina, transkobalaminat I, II dhe III (TC I, II, III). TC I dhe III janë glikoproteina me masë relative molekulare 60.000 kobalofilë. Pjesa më e madhe e vitaminës është e lidhur për TC I. Proteina

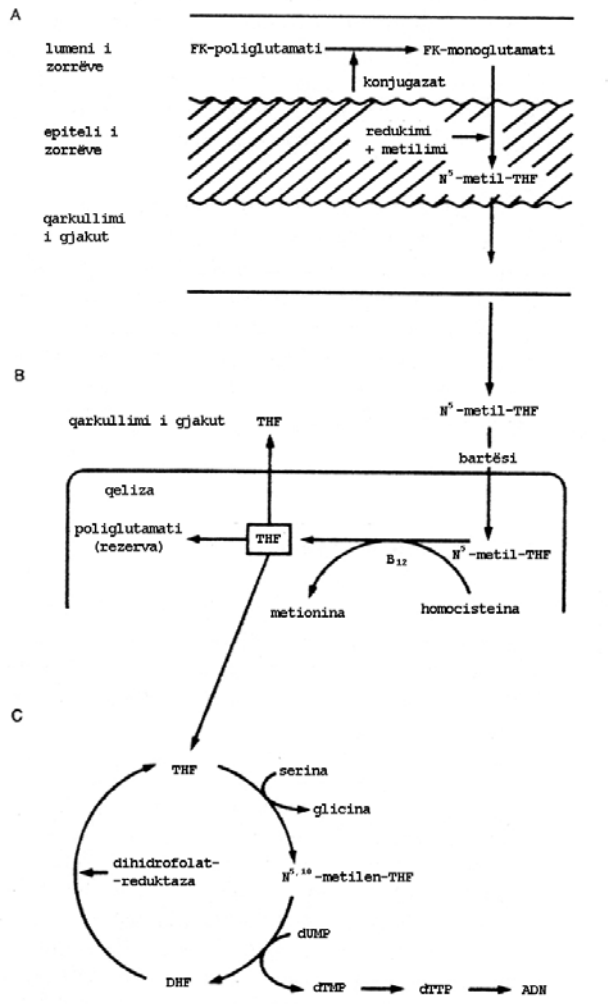


Figura 6-7. *(A) Absorbimi në zorrë i acidit folik (AF). (B) Metabolizmi i folateve në zorrë. Pas hyrjes në qelizë N^5-metil-THF (tetrahidrofolati) bashkvepron në sintezën e metioninës nga homocisteina, ashtu që homocisteinës ia dorzon grupin metilik (CH_3) nën veprimin katalitik të enzimit metil-THF-homocisteinë-metiltransferaza, koenzim i të cilit është kobalamina, kurse vet kalon në THF, i aftë për marrje të grupit CH_3 ose kalon në poliglutamat, formën e përshtatshme për ruajtjen e vitaminës.*
(C) Folati në sintezën e ADN. Gjatë kalimit të serinës në glicinë, THF e merrë grupin CH_3 dhe kalon në $N^{5,10}$-metilen-THF. Ky komponim e jep grupin CH_3 në dezoksiuridin-monofosfat (dUMP), i cili kalon në dezoksitimidin-monofosfat (dTMP), kurse vet kalon në dihidrofolat.me katalizimin e dihidrofolat-reduktazës, dihidrofolati kalon në THF, i cili është i aftë që sërish të lidh një grup CH_3. DTMP pastaj kalon në dezoksitimidinë-trefosfat (dTTP), i cili inkuadrohet në ADN (gjatë kalimit të histidinës në acidin glutaminik THF e merrë grupin formimino-). Në sintezën e purineve merr pjesë N^{10}-formil THF.

e vërtetë transportuese për vitaminën B_{12} është TC II, e cila është β-globulinë me masë relative molekulare 38.000, të cilën e sintetizon mëlçia, qelizat epiteliale të ileumit dhe makrofagët. TC II e bartë vitaminën deri në qelizat e cakut të mëlçisë, palcës ashtnore, qelizat proliferative dhe indin nervor dhe është shumë e nevojshme për futjen e vitaminës në qelizë. Kompleksi vitamina B^{12}-TC II futet në qelizë përmes receptorëve me piknocitozë. Në qelizë, TC II zbërthehet me enzimet e lizozomeve, kurse vitamina inkuadrohet në procese metabolike.

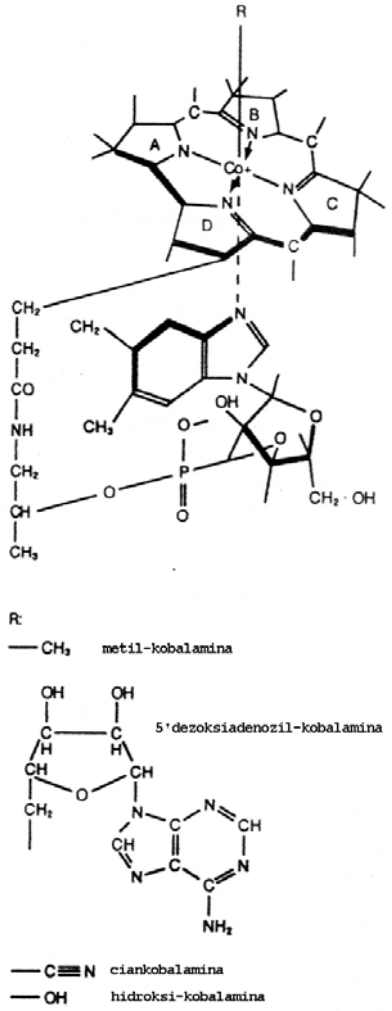


Figura 6-8. *Struktura e vitaminës B_{12}*

Format aktive metabolike në vitaminën B_{12} në organi-zëm janë koenzimet metil-kobalamina dhe 5-dezoksi-adenozil-kobalamina. Cianokobalamina dhe hidroksi-kobalamina në pikëpamje biologjike, nuk janë aktive, andaj në organizëm duhet të shndërrohen në metil-kobalaminë dhe 5-dezoksi-adenozil-kobalaminë. Metil-kobalamina pranë folatit është shumë e nevojshme për sintezën e bazave të pirimidinës dhe purinës dhe me këtë edhe për sintezën e acideve nukleinike (shih kapit. e 24-të, I.A2b). Vepron si koenzim i homocisteinë-metioninë-metiltransferinës, e cila ndërmjetëson në transportin e grupit metil nga 5-metil tetrahidrofolati (5-metil-THF) në homocisteinë (fig. 6-7, C). Në këtë reakcion, homociste-ina kalon në metioninë, kurse 5-metil-THF shndërrohet (ripërtrihet)

në formën aktive THF të aftë për bartjen e njësive të karbonit. Si 5,10-metilen-THF është i nevoj-shëm për metilimin e dUMP dhe dTMP, i cili pas kalimit në dTTP, futet në ndërtimin e ADN. 5-dezoksi-adenozil-kobalamina është koenzim i metil-malonil-CoA mutazës e cila ndërmjetëson në shndërrimin e metil-malonil-CoA në sukcinil-CoA. Ky është reakcioni themelor në metabolizmin e proprionatit deri në sukcinil-CoA, i cili hyn në ciklin e Krebsit. Përmes këtyre reakcioneve, metabolizohen përfundimisht acidet yndyrore teke (jo çifte), kolesteroli, disa aminoacide (valina, izoleucina, metionina, treonina) dhe timina. Efekti i këtill metabolik i vitaminës B_{12} është i rëndësishëm për ndërtimin dhe funksionin e përshtatshëm të sistemit nervor.

Mungesa e vitaminës B_{12}, në organizëm mund të ndodhë për shkak të mungesës në ushqim, zvogëlimit të absorbimit nga zorrët (fig. 6-9) dhe çrregullimit të shfrytëzimit.

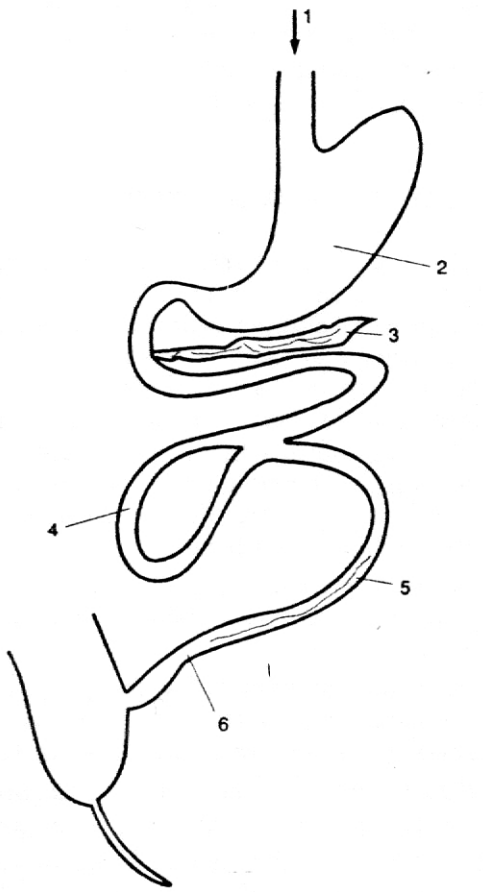


Figura 6-9. *Shkaktarët e hipovitaminozës B_{12}. 1. Mungesa e vitaminës në ushqim. 2. Gastrektomia ose gastriti atrofik (mungesa e faktorit të brendshëm); 3. Mungesa e proteazave të pankreasit; 4. Shpenzimi i madh i vitaminës B_{12} nga numri i madh i baktereve të shumëzuara (sindromi i lakut të verbër), ose nga (5) paraziti Botriocephalus latus; 6. Çrregullimet e ileumit - resekcioni, sëmundjet ose mungesa e receptorit për kompleksin e faktorit të brendshëm dhe vitaminës B_{12}.*

Meqë rezervat e vitaminës B_{12} janë të mëdha dhe qarkullimi enterohepatik i saj është voluminoz, hipovitaminoza B_{12} manifestohet pas 10-12 vjet, prej që ka filluar marrja joadekuate e saj me ushqim. Për këtë arsye, te vegjetarianët hipovitaminoza e vitaminës B_{12} është e rrallë. Mirëpo, nëse është i çrregulluar absorbimi dhe i zvogëluar qarkullimi enterohepatik i vitaminës B_{12}, do të lajmërohet hipovitaminoza pas pesë deri në gjashtë vjet nga fillimi i çrregullimit.

Gastrektomia totale dhe parciale e zvogëlojnë absorbimin e vitaminës B_{12}. Pas gastrektomisë totale nuk ka faktor të brendshëm, andaj absorbimi i vitaminës bëhet i pamundur. Mirëpo, pas gastrektomisë parciale, nuk zvogëlohet absorbimi për shkak të mungesës së faktorit të brendshëm, sepse pjesa e mbetur e mukozës së lukthit mund të prodhojë deri në njëqind herë më shumë faktor të brendshëm, por për shkak të tretjes së kufizuar të ushqimit dhe lirimit të kufizuar të vitaminës, lidhjes së kufizuar me faktorin e brendshëm për shkak të zbrazjes së shpejtë të lukthit. Prodhimi i faktorit të brendshëm mund të ndërpritet për shkak të formimit të kundërtrupave, kundër qelizave parietale, ose kundër vet faktorit të brendshëm, që vërehet te gastriti (shih kapit. e 29-të, II. B2). Kundërtrupat, kundër vet faktorit të brendshëm e pengojnë lidhjen e vitaminës B_{12} dhe formimin e kompleksit ose absorbimin e kompleksit vitaminë B_{12}-faktori i brendshëm. Rrallëherë ekziston çrregullim i lindur i sekretimit të faktorit të brendshëm. Gjatë çrregullimit të funksionit të pankreasit (pankreatiti kronik), zvogëlohet ndarja proteolitike e vitaminës nga kobalofilina në duoden, me çka kufizohet lidhja me faktorin e brendshëm. Në sindromin e Zollinger-Ellisonit, për shkak të aciditetit të përmbajtjes së zorrëve, po ashtu zvogëlohet ndarja proteolitike e vitaminës nga kobalofilina. Çrregullimet e ileusit terminal, si enteriti regjional, resekcioni i ileumit, spru tropikale e jotropikale dhe mungesa e rrallë kongjenitale e receptorëve për kompleksin e faktorit të brendshëm dhe vitaminës B_{12}, i zvogëlojnë mundësitë për absorbimin e vitaminës. Bakteret e shumëzuara në "lakun e verbër" dhe paraziti Botricephalus latus, e shfrytëzojnë vitaminën për metabolizmin e vet (shih kapit. e 29-të, III). Shfrytëzimet e kufizuara të vitaminës janë çrregullime të rralla kongjenitale. Këto janë mungesa e TC II, e cila e kufizon shfrytëzimin e vitaminës për shkak të çrregullimit të transportit dhe hyrjes në qelizë, mungesës së enzimit për sintezën e koenzimit metil-kobalaminës dhe 5-dezoksi-adenozil-kobalaminës.

Hipovitaminoza B_{12}, karakterizohet me çrregullime hematologjike, gastrointestinale dhe neurologjike. Si shenjë tipike janë megaloblastet, qelizat me bërthama të mëdha. Në numër më të madh janë në palcën kockore në brezin eritropoetik, por edhe në brezat tjerë (mielocitar, trombocitar) dhe në epitelin e sistemit tretës. Mekanizmi i zhvillimit të megaloblasteve, nuk është sqaruar plotësisht. Supozohet se në prapavijë ekziston çrregullimi i vendosjes së dezoksi-timidilatit në ADN, për shkak të mungesës funksionale të folatit aktiv - THF. Për

shkak të mungesës së koenzimit të metilkobalaminave, folati mbetet "i burgosur" në formë të 5-metil-THF joaktiv, çka e kufizon kalimin e dUMP në dTMP, e në këtë mënyrë edhe inkuadrimin e dezoksi-timidilatit në ADN (fig. 6-7,B). Dyfishimi i ADN dhe ndarja e qelizave janë të çrregulluara, ndërsa citoplazma pjeket normalisht, meqë sinteza e proteinave është në rregull (qelizat bëhen më të mëdha). Anemia (shih kapit. e 24-të, I. A2b), shkaktohet me shkatërrimin e parakohshëm të paraardhësve të eritrociteve që në palcën kockore (eritropoeza joefikase). Anemia megaloblastike për shkak të kundërtrupave, kundër qelizave parietale ose faktorit të brendshëm, quhet anemia pernicioze. Për shkak të ndryshimeve megaloblastike të epitelit të sistemit tretës, ndryshon funksioni i zorrëve, kështu që zvogëlohet absorbimi i vitamineve dhe mineraleve (acidi folik, hekuri).

Çrregullimi neurologjik në hipovitaminozën B_{12}, quhet degjenerimi i kombinuar subakut i palcës kurrizore. Ndryshimet së pari dhe më së shumëti shprehen në brirët e pasëm dhe lateral të palcës. Ndryshimet degjenerative fillojnë në mbështjellësit e mielinës, e pastaj edhe në aksone dhe kjo në pjesën e sipërme torakale dhe pjesën e poshtme cervikale, e pastaj zgjerohen lartë dhe poshtë. Përveç palcës së kurrizit, mund të përfshihen truri, nervi optik dhe nervat periferikë. Simptomet e ndryshimeve neurologjike janë parestezitë, dobësia, çrregullimi i reflekseve të tetivave dhe spasticiteti.

Prapavija fispatologjike e çrregullimeve neurologjike lidhet me veprimin metabolik të koenzimit 5-dezoksi-adenozil-kobalaminës. Për ndërtimin e mbështjellësave të mijelinës janë të nevojshëm acidet yndyrore. Gjatë mungesës së koenzimit të përmendur kufizohet kalimi i metil-malonil-CoA në sukcinil CoA. Metil-malonil-CoA, grumbullohet dhe e çrregullon sintezën e acideve yndyrore. Kështu sintetizohen acidet yndyrore jo fiziologjike, që futen në mijelinë dhe në membranat e qelizave nervore.

g) Mungesa e vitaminës C

Njeriu, majmuni dhe kavia, nuk mund të sintetizojnë acidin askorbik (vitaminës C) (fig. 6-10) për shkak të mutacionit të gjenit për enzimin L-glukonolakton-oksidaza, i cili e katalizon kalimin e L-glukonogama-laktonit në acidin L-askorbik. Andaj, acidi askorbik është shumë i nevojshëm për këto lloje si faktor i jashtëm. Vitamina C, gjendet në sasi të madhe në pemë dhe perime, kurse më pak në mëlçi, veshkë dhe peshk. Gjatë ruajtjes së gjatë dhe përgatitjes jo të mirë të ushqimit, një pjesë e vitaminës humbet. Vitamina A absorbohet në jejunum. Ekziston në të gjitha qelizat dhe në plazmë (gjithësej 1,5-3 g). Në kushte të qetësisë, nevoja ditore është 60 mg, por ajo rritet për dy deri tri herë në stres, infekcin, pas intervenimit kirurgjik, në shtatzëni, laktacion dhe në hipertireozë. Rezerva është e vogël, andaj shpenzohet shpejtë. Sekretohet prej organizmit me veshkë si oksalat ose sulfat.

Acidi askorbik, ka veti të oksidimit dhe të reduktimit reverzibil, në të cilin bazohet veprimi i tij. Në organizëm gjenden në baraspeshë forma e redukuar (acidi L-askorbik) dhe e oksiduar (acidi L-dehidroaskorbik):

$$\text{Acidi L-askorbik} \underset{\leftarrow}{\overset{\rightarrow}{}} \text{Acidi dehidro-L-askorbik} + 2H^+ + 2e$$

Ky sistem është i lidhur për oksidues dhe redukues të tjerë. Kështu, glutationi e ndihmon redukimin e acidit L-dehidro-askorbinik në acidin L-askorbinik, kurse acidi L-askorbik i mbronë substancat tjera redukuese (psh. vitaminën E). Vitamina C vepron në sintezën e kolagjenit si koenzim i hidroksilazës e cila i hidrolizon mbetjet e aminoacideve (prolil dhe lizil) të prokolagjenit, që është kusht për stabilizimin e molekulës së kolagjenit. Po ashtu merr pjesë në sintezën e noradrenalinës nga 3,4-dihidroksifenil-etilamina, karnitinës nga butirobetaina dhe 5-hidroksi-tripatimës nga triptamina. Absorbimi i hekurit në zorrë është më i mirë në prani të acidit askorbik, meqë forma feri e hekurit redukohet në formën fero. Acidi askorbik e mbron tetrahidrofolatin nga veprimi i substancave oksiduese.

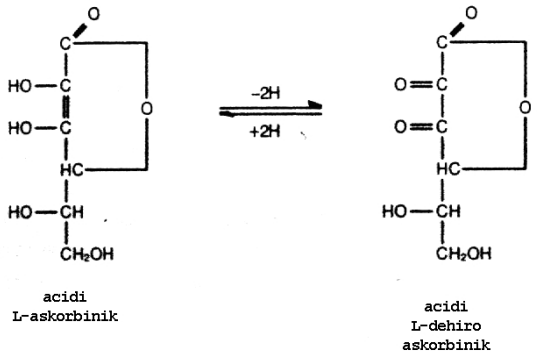


Figura 6-10. *Struktura e vitaminës C.*

Mungesa e vitaminës C në organizëm e shkakton skorbutin, gjendjen e cila karakterizohet me çrregullimin e sintezës së kolagjenit (shih kapit. e 23-të, I. A1b). Kolagjeni i tillë, nuk është i hidroksiluar, është jostabil dhe nuk e krijon formën e spiralës së trefishtë, e cila është e nevojshme për ndërtimin normal të indit lidhor. Kjo manifestohet me dobësim të murrit të kapilareve dhe me gjakderdhje, me shërimin e dobët të plagëve, ndryshime në dhëmb, gingiva, gjuhë, eshtra dhe nyje. Gjakdedhjet mund të janë shumë të mëdha në të gjitha indet, andaj për shkak të gjakderdhjeve intrakraniale, mund të ndodhë vdekja. Anemia e shkallëve të ndryshme është pasojë e gjakderdhjes, zvogëlimit të lirimit të Fe nga feritina, zvogëlimit të absorbimit nga zorrët dhe zvogëlimit të sasisë së folateve aktive për shkak të oksidimit ireverzibil të N^{10}-formil-THF në metabolitet joaktive. Në varshmëri nga ajo se cili prej këtyre çrregullimeve është më i shprehur, anemia mund të jetë normocite dhe normokrome, mikrocite dhe normokrome ose megaloblastike.

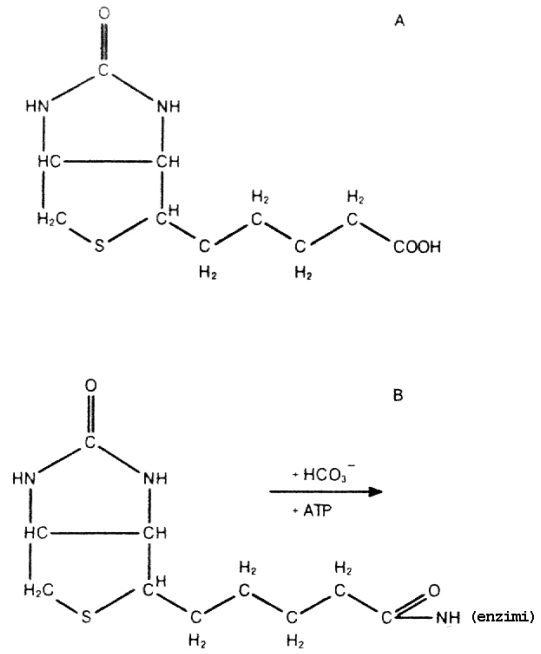


Figura 6-11. *(A) Biotina, (B) Kompleksi biotinë-enzim.*

h) Hipovitaminoza e biotinës

Biotina është vitaminë e grupit B. Gjendet në shumë produkte (mëlçi, mish, kokrra të drithërave, perime, majë), por e sintetizojnë edhe bakteret në aparatin tretës. Është e tretshme në ujë dhe deri diku rezistent në nxehtësi dhe në kushtet e deponimit. Nga ushqimi absorbohet në zorrën e hollë me ndikimin e bartësit proteinik në qelizën epiteliale. Nevoja ditore për biotinën është 150 mg, me ushqim merren deri në 300 mg, kurrse në zorrë e sintetizojnë bakteret. Nga organizmi, vitamina eliminohet përmes veshkëve si biotinë dhe në sasi më të vogël në formë të metabolitit biotinë sulfidit.

Biotina është e ndërtuar nga unaza ureidinike, në të cilën gjendet atomi i sulfurit dhe vargu anësor i acidit valerianik (fig. 6-11, A).

Në organizmin e sisorëve, biotina vepron si koenzim i një varg karboksilazave në metabolizmin e acideve yndyrore, aminoacideve dhe hidrateve të karbonit, pastaj të një karboksi-traansferaze (tab. 6-7).

Meqë biotina gjendet në shumë produkte dhe sintetizohet nga bakteret në zorrë, rrallëherë zhvillohet hipovitaminoza. Simptomet e saj janë dermatiti i thatë deskuamativ, me deskuamim, ndryshimet në mukoza, lodhja, dhembja në muskuj, të pështjellët në lukth, ndryshimet e mukozës, lodhja, muskujt e dhembshëm, tuga dhe ndryshimet e elektrokardiogramit. Në plazmë dhe në urinë është i zvogëluar përqëndrimi i biotinës. Çrregullimi i lindur i bartësit proteinik në epitelin e zorrëve çrregullon absorbimin, kështu që këta fëmijë vuajnë nga hipovitaminoza e cila manifestohet me ketoacidozë dhe me ndryshime në lëkurë. Në prapavijën e këtyre ndryshimeve është çrregullimi i funksionit të karboksilazës.

Tabela 6-7. *Enzimet në të cilët biotina është koenzim*

acetil-CoA-karbo-ksilaza	kalimi i acetil-CoA në malonil-CoA (sinteza e acideve yndyrore)
β-metilkrotonil-CoA-karboksilaza	zbërthimi i leucinës në acetoacetat (metabolizmi i aminoacideve)
propionil-CoA-karboksilaza	kalimi i propionil-CoA në metil-malonil-CoA (zbërthimi i izoleucinës)
piruvat-karboksilaza	kalimi i piruvateve në oksalacetat (metabolizmi i karbohidrateve)
metilmalonil-CoA-piruvat-karboksi-transferaza	këmbimi i grupit karboksil mes metilmalonil-CoA dhe piruvateve

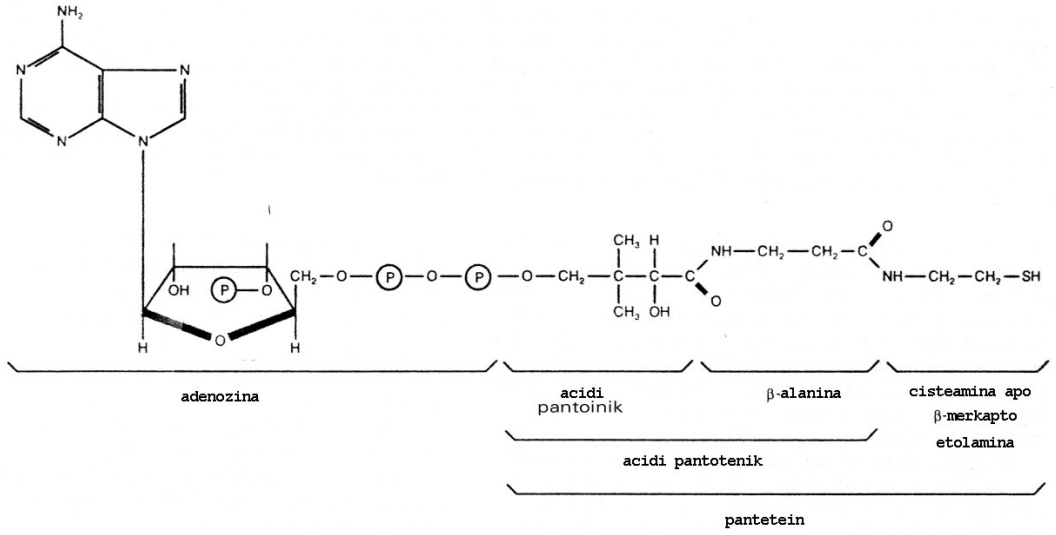


Figura 6-12. *Koenzimi A dhe pjesët përbërëse të tij.*

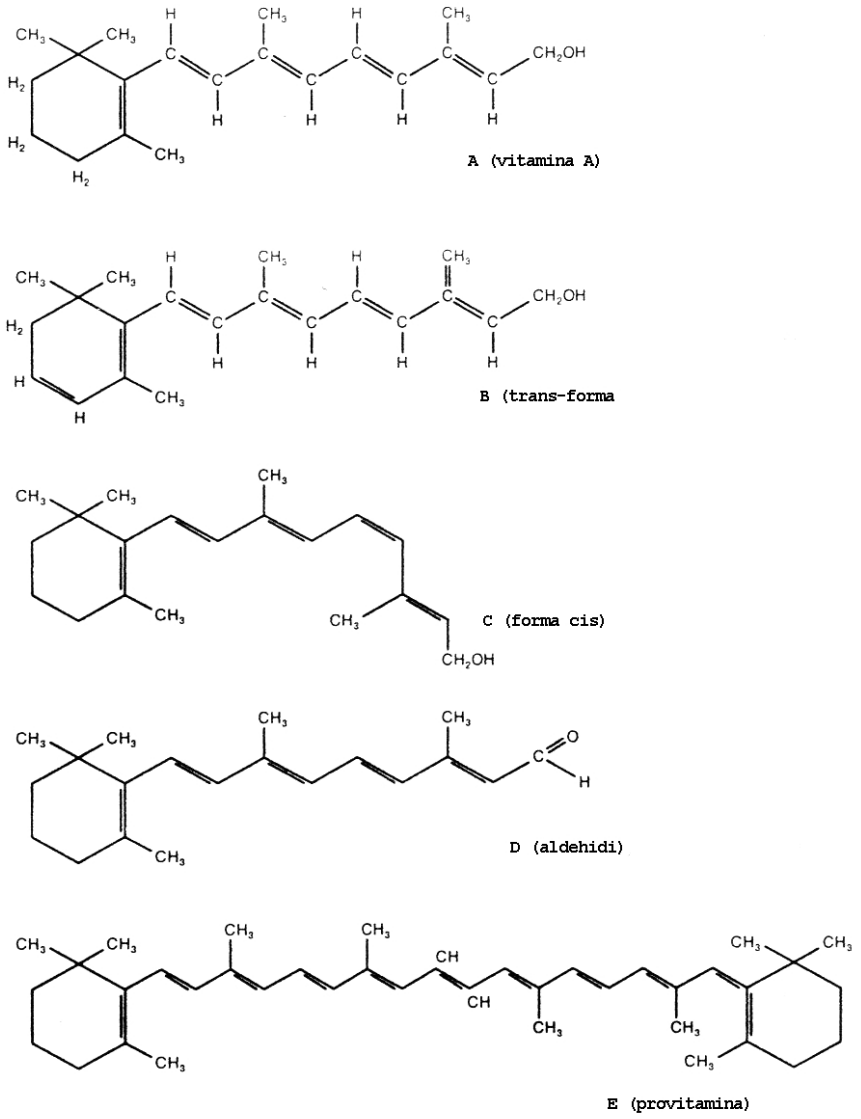


Figura 6-13. *Format e ndryshme natyrore të vitaminës A. Vitamina A gjendet në natyrë si A_1 ose retinol në indet e sisorëve dhe shpezëve (A), vitamina A_2 ose 3-dehidro-retinoli në indin e peshkut (B), pastaj si provitamina β–karoteni në perimet me ngjyrë të verdhë në të gjelbërt (D). Retinoli është alkool parësor i ndërtuar nga unaza e benzolit, në të cilën për tre atome të karbonit janë të lidhura grupet metile, kurse për një atom të karbonit është i lidhur vargu anësor i pangopur, i përbërë nga 9 atome të karbonit (A). 3-dehidro-retinoli në unazë e ka një lidhje të dyfishtë më tepër (B). Në natyrë gjenden izomeret cis dhe trans të vitaminës A, prej të cilave janë më stabile format trans (A, B, C), për ketë, këto forma janë më të shpeshta dhe më aktive. Me dehidrimin e grupit alkoolik, në fund të vargut anësor retinoli kalon në retinaldehid (retinal) (D). Provitamina A, β-karoteni, është i ndërtuar nga dy molekula të retinolit, të lidhura me lidhje të dyfishta në mes atomeve terminale të karbonit të vargjeve anësore (E).*

i) Hipovitaminoza e acidit pantotenik

Acidi pantotenik me β-merkaptoetol-aminën formon panteteinën, e cila me adenozinën e jep CoA (fig. 6-12). Kjo vitaminë, kryesisht gjendet me shumicë në indet shtazore (mëlçia, veshkët), në të kuqët e vesë, drithëra dhe në majë. Zierja e gjatë, ngrirja dhe përpunimi i ushqimit e dëmtojnë vitaminën.

Në zorrë, CoA nën veprimin e fosfatazave hidrolizohet, kështu që panteteina e liruar absorbohet shpejt dhe arrinë në qarkullim. Në plazmë, vitamina lajmërohet si pantotenat dhe panteteinë, kurse në rezerva 80% e vitaminës është në formë të CoA, ndërsa pjesa tjetër si fosfopanteteinë dhe fosfopantotenat. Nevoja ditore për vitaminë është 5 - 10 mg. Nga organizmi ekskretohet me veshkë si pantotenat, pas zbërthimit të CoA.

Acidi pantotenik, nuk vepron si koenzim, sepse nuk e posedon vendin reaktiv, por në molekulën e CoA lidhë β-merkaptoetol-aminën me adenozinën (fig. 6-12). β-merkaptoetol-amina e posedon grupin SH reaktiv me ndihmën e të cilit CoA formon tioestre acile të pasura me energji që mundëson acilimin , hidrolizën dhe kondenzimin në katabolizmin e hidrateve të karbonit, yndyrnave dhe aminoacideve ketogjene.

Përveç asaj që është pjesë e koenzimit A, acidi pantotenik si fosfopantoteinë është pjesë e një bartësi proteinik të grupit acil në sintezën e acideve yndyrore.

Vitamina gjendet në shumë produkte, andaj hipovitaminoza te njeriu nuk lajmërohet spontanisht. Mund të shkaktohet me dhënien e antagonistit të acidit pantotenik, acidit ω-metil-pantotenik, gjatë marrjes së ushqimit të varfër me vitaminë. Atëherë, te njerëzit lajmërohet lodhja, mundimi, kokëdhembja, vjellja dhe shtangimet në abdomen.

j) Hipovitaminoza A

Vitamina A (fig. 6-13) është e patretshme në ujë, kurse tretet në yndyrna, vaj dhe në tretës organik. Në prani të oksigjenit molekular, oksidohet lehtë në formën joaktive.

Më të pasurit me vitaminën A janë qumështi, tlyni, djathi i yndyrshëm, mëlçia, truri, të kuqët e vesë dhe peshku, ndërsa β-karoteni gjendet në perimet me ngjyrë të verdhë në të gjelbërt: karrotë, domate, bizele dhe në misër. Në ushqim, vitamina është në formë të estreve të acideve yndyrore, të cilat në lumenin e zorrëve të holla hidrolizohen nga hidrolazat e pankreasit, kurse vitamina përmes bartësit kalon në qelizën epiteliale. Meqë vitamina është e tretshme në yndyrna, absorbimi i saj varet nga absorbimi i yndyrnave. Në epitel, prapë esterifikohet dhe me hilomikrone kalon në ductus thoracicus dhe në gjak. β-karoteni futet nga lumeni i zorrëve në epitel në të cilin me ndihmën e enzimit dioksigjenaza dhe të oksigjenit, ndahet në dy molekula të retinaldehidit. Retinaldehidi në pjesën më të madhe kalon në retinol, i cili esterifikohet dhe po ashtu me hilomikrone kalon në ductus thoracicus e pastaj në gjak. Një pjesë më e vogël e retinaldehidit metabolizohet në acidin joaktiv retinoik (fig. 6-14).

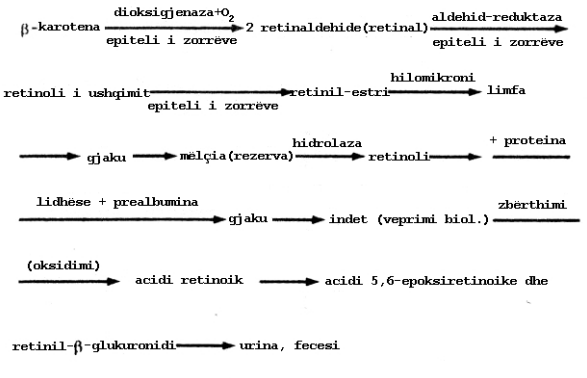


Figura 6-14. *Rruga metabolike e vitaminës A.*

Esteret retinile, të cilësdo origjinë qofshin, shkojnë në mëlçi, ku formojnë rezerva (pranë rezervave në veshkë, retinë dhe në gjëndrën mbiveshkore), të cilat arrijnë sasinë prej 300 deri 900 mg (fig. 6-14). Kur në përmbajtjen e zorrëve ka shumë β-karoten, në gjak kalojnë molekula të tëra, të cilat ngjyrosin indet në të verdhë. Kjo dukuri, dallohet nga verdhëza për shkak të mosngjyrosjes së sklerave.

Koncentrimi i vitaminës A në plazmë është 30 deri 70 μg/dl dhe mbahet i tillë, derisa ka vitaminë në rezerva. Rezervat janë të mjaftuara për më tepër se një vit. Vitamina zbërthehet me oksidimin ireverzibil në acidin retinoik, i cili pjesërisht kalon në acidin 5,6-epoksire-tinoik dhe retinolin-β–glukuronid. Që të tri format, eliminohen njësoj nga organizmi me urinë dhe fekalie (fig. 6-14). Një pjesë e retinolit të konjuguar, mund të absorbohet nga zorrët.

Prej efekteve të vitaminës A te njeriu, më së miri është i njohur roli i saj në procesin e të pamurit. Pigmenti i syrit rodopsina është një lidhje e konjuguar e proteinës opsinë dhe grupit prostetik 11-cisretinal (retinaldehid). Në ciklin e të pamurit, vitamina merr pjesë në formë të aldehidit, i cili nga forma trans ndërron në formën cis dhe anasjelltas.

Vitamina A vepron në rritjen e eshtrave, epitel dhe në qelizat gjerminative, por mekanizmi molekular i këtyre efekteve nuk është i qartë. Supozohet se vitamina A inkuadrohet në formimin e ashtit, duke e frenuar sintezën e hondroitinë sulfatit, kurse në qelizat epiteliale e frenon sintezën e keratinës. Në sintezën e glukoproteinave, vitamina A merrë pjesë ashtu që kompleksi retinol-fosfat-mantoza-lipid e sjell manozën (hidrat i karbonit) nga membrana e qelizave.

Hipovitaminoza zhvillohet kur me ushqim nuk merren sasitë e mjaftueshme të vitaminës ose provitaminave, ose kur në ushqim nuk ka yndyrna ose vajëra. Vitamina nuk absorbohet nga ushqimi, kur është i çrregulluar asorbimi i yndyrnave.

Prej të gjitha çrregullimeve, vetëm çrregullimi i të pamurit (verbërimi i natës ose niktalopia), mund të vihet në raport të padyshimt me mungesën e vitaminës A. Mungesa e vitaminës e shkakton zvogëlimin e sasisë së rodopsinës në qelizat cilindrike dhe konike, që kupton zvogëlimin e numrit të molekulave fotosenzitive, të cilat ndërmjetësojnë në shndërrimin e energjisë së dritës në energji kimike dhe në energji elektrike. Vërbërimi i natës, manifestohet më parë dhe me intensitet më të madh kur syri i ekspozohet dritës së fortë, dhe në këtë mënyrë rodopsina shkatërrohet. Njerëzit të cilët nuk i ekspozohen dritës së fortë shikojnë natën shumë më mirë.

Ndryshimi tjetër i shpeshtë dhe i rëndë në hipovitaminozën A është *xerophtalmia* (“syri i thatë”). Epiteli i kornesë dhe i konjuktivave keratinizohet për shkak të sintezës së keratinës, e cila me gjasë është pasojë e oksidimnit të sforcuar të cisteinës në cistinë në mungesë të vitaminës A. Gjendjen e syrit e vështirëson edhe keratinizimi i kanalit të syrit. Epiteli i lëkurës dhe i mukozës së aparatit respirator, tretës dhe urinar po ashtu keratinizohet. Hiperkeratoza e folikuleve të qimeve e mbyllë daljen nga gjëndrat dhjamore, andaj lëkura bëhet e thatë. Në mukozat e ndryshuara zë fill infekcioni.

Diagnoza e hipovitaminozës A, caktohet me matjen e adaptimit në terr dhe funksionit të retinës me elektroretinografi. Rezerva në mëlçi është e zbrazët, kurse përqën-

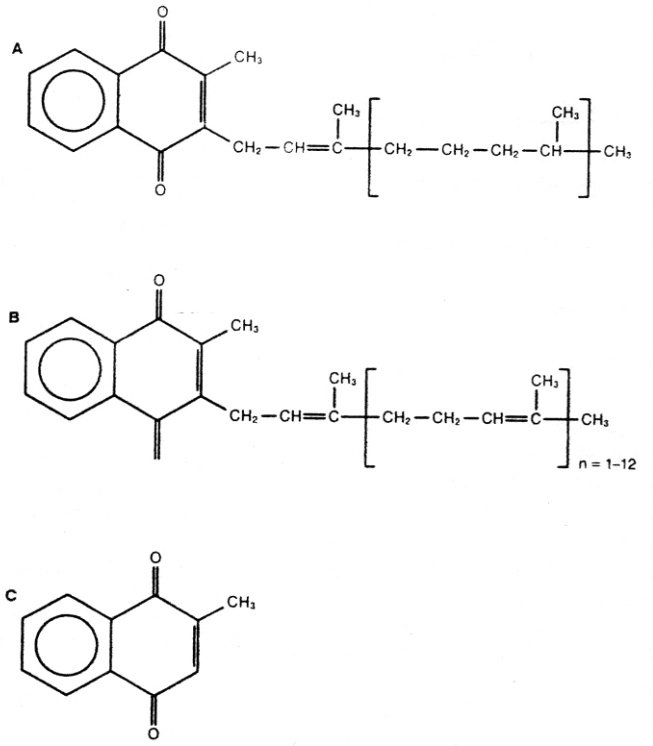


Figura 6-15. *Vitamina K (prej "koagulantëve") (A) vitamina K_1 (fitonadioni), (B) vitamina K_2 (menakinoni), (C) vitamina K_3 (menadinoni).*

drimi i vitaminës në serum mund të jetë normal. Pas dhënies së vitaminës A (30.000 IU/7 ditë për verbërimin e natës dhe 20.000 IU/5 ditë për keratomalacion), ndryshimet humbin shpejtë.

k) Hipovitaminoza K

Janë të njohura tri forma të vitaminës K prej të cilave vitamina K_1 (fitonadioni) dhe vitamina K_2 (menakinoni) janë natyrore dhe të tretshme në yndyrna, kurse vitamina K_3 është artificiale dhe e tretshme në ujë. Vitamina K_1 dhe K_2 janë të ndërtuara nga unaza kinonike dhe vargu anësor i acideve yndyrore me gjatësi të ndryshme, kurse vitamina K_3 nuk ka varg anësor (fig. 6-15). Vitamina K_1 gjendet në sasi të madhe në gjethin e gjelbërt, kurse vitaminën K_2 e sintetizojnë bakteret e zorrëve, të cilat janë burim kryesor i vitaminës për organizëm. Vitamina K_1 dhe K_3 janë të përshtatshme për mjekim. Meqë format natyrore janë të tretshme në yndyrna, absorbimi i tyre varet nga absorbimi i yndyrnave. Vitamina K_1 absorbohet në pjesën e poshtme të zorrës së hollë me transport aktiv, kurse vitamina K_2 dhe K_3 në pjsën e poshtme të zorrës së hollë dhe në zorrën e trashë me difuzion pasiv. Format e tretshme në yndyrna kalojnë prej epitelit të zorrëve me hilomikrone në duktusin torakal, gjak dhe mëlçi, kurse vitamina K_3 (menadioni) shkon në mëlçi me qarkullimin portal. Kjo formë në mëlçi shndërrohet në menakinon dhe bëhet aktive. Rezerva e saj kryesisht është e vogël dhe gjendet në mëlçi, kështu që mungesa e vitaminës zë fill brenda tri javësh prej zvogëlimit të theksuar të saj. Te njerëzit e rritur dhe të shëndoshë, marrja e vitaminës me ushqim nuk është e nevojshme, sepse bakteret e zorrëve sintetizojnë sasi të mjaftuara. Tek i posalinduri, nevojitet marrja e vitaminës K, meqë në javën e parë të jetës, zorrët janë sterile ndërsa qumështi i nënës është i varfër me vitaminën K. Te njerzit me çrregullim të absorbimit nevojiten 300 - 500 μg vitaminë në ditë.

Vitamina qarkullon me gjak e lidhur me lipoproteinën β. Vitamina K_1 shkatërrohet shpejtë, kurse metabolitet e saj eliminohen nga organizmi me bilë dhe urinë. Vitamina K_3 konjugohet dhe ekskretohet në bilë si glukuronid ose fosfat.

Efekti biologjik i vitaminës K është i lidhur me sistemin enzimatik të rrjetës endoplazmatike të mëlçisë, sepse është koenzim i tij. Me ndërmjetësimin e saj (fig. 6-16) kryhet γ–karboksilimi i mbetjeve glutaminike të shumë proteinave të plazmës pas translacionit të tyre, duke përfshirë këtu edhe faktorët e koagulimit II (protrombinën), VII (prokonvertinën), IX, X, me gjasë edhe faktorin V si dhe proteinën C dhe S, të cilat janë pjesë e sistemit të fibrinolizës. Faktorët e koagulimit që sintetizohen në prani të vitaminës K në molekulë, përmbajnë 10 mbetje të acidit γ-karboksilglutaminik, të cilët kanë tendencë për tu lidhur me jonet e kalciumit, përmes të cilave faktorët e koagulimit lidhen me sipërfaqën e membranës trombocitare. Në mungesë të vitaminës K, prodhohen në mëlçi faktorët e koagulimit të cilët nuk janë aktiv. Gjatë procesit të γ–karboksilimit vitamina K-hidrokinon kalon në vitaminën K-epoksid, e cila në pranin e një reduktaze dhe NADH reduktohet sërish në vitaminën K-hidrokinon (fig. 6-17). Substancat

antikoagulanse të tipit të kumarinës veprojnë në koagulim për shkak të redukimit të përmendur.

Hipovitaminoza K, nuk do të zhvillohet për shkak të marrjes së zvogëluar me ushqim, por për shkak të çrregullimit të absorbimit të vitaminës në zorrë dhe dëmtimit të florës bakteriale. Absorbimi i vitaminës K varët nga absorbimi i yndyrnave, çrregullimi i të cilit (dëmtimi i rëndë i mëlçisë, obstrukcioni biliar, fistuila biliare, inflamacioni kronik i pankreasit, sëmundjet e zorrëve), do të shkaktojë mungesën e vitaminës K. Antibiotikët peroralë, posaçërisht ata që absorbohen dobët i dëmtojnë bakteret e zorrëve. Laksantët e tipit të vajrave të parafinës e tretin edhe vitaminën K, andaj vitamina K largohet nga zorrët. Mungesa funksionale e vitaminës K, zë fill gjatë përdorimit të preparateve të kumarinës në mjekimin e trombozave. Për shkak të frenimit të redukcionit të epoksidit në vitaminën K, në organizëm grumbullohet epoksidi, kurse zvogëlohet sasia aktive e vitaminës K.

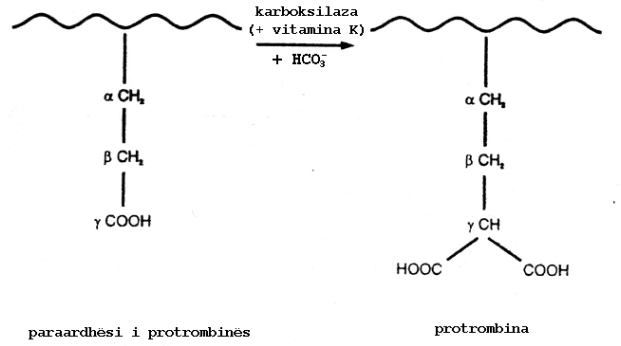


Figura 6-16. *Efekti biologjik i vitaminës K rrjedhë nga funksioni i saj koenzimatik në enzimin karboksilaza, i cili e bënë karboksilimin pas translacionit të proteinave të ndryshme.*

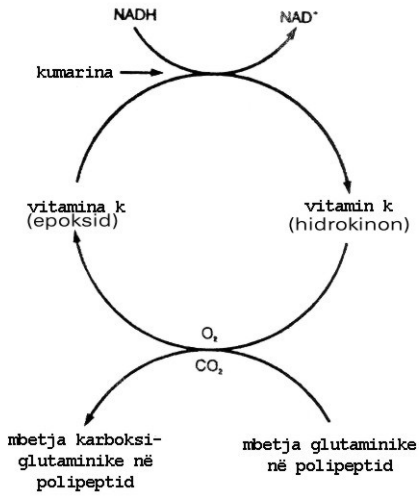


Figura 6-17. *γ-karboksilimi i proteinave. Është shënuar vendi i veprimit të kumarinës.*

Si pasojë e hipovitaminozës është çrregullimi i sintezës së faktorëve të koagulimit. Kjo manifestohet me tendencë të gjakderdhjes në inde dhe organe të ndryshme (lëkurë, mukoza, sy, veshkë, tru), e cila mund të rrezikon jetën. Testet e koagulimit të gjakut janë të çrregulluara (koha e protrombinës, etj.).

I) Hipovitaminoza D

Vitamina D në natyrë gjendet si provitaminë joaktive, 7-dehidrokolesterol në indin shtazor dhe në ergosterol në bimë, në këpurdhëzat e majës dhe këpurdha, që me rrezatim ultraviolet kalon në kolekalciferolin aktiv (vitaminën D_3). Në indet dhe produktet shtazore (mëlçi, vaj të peshkut, vezë, peshk të ndryshëm, tëlyen), gjendet forma aktive D_3. Në bimë nuk është gjetur forma D_2, por ajo lajmërohet në ato pas rrezatimit. Në lëkurë nga rrezet e diellit bëhet kalimi i 7-dehidrokolesterolit joaktiv në vitaminën D_3. Vitamina D_2 dhe D_3 janë njësoj të vlefshme për njeriun, kurse për disa kafshë forma D_2 është më pak e vlefshme.

Vitamina D, absorbohet nga ushqimi në zorrën e hollë dhe varësisht nga absorbimi i yndyrnave dhe hilomikroneve kalon në limfë, gjak dhe në mëlçi. Nevoja ditore për vitaminën D, varet nga mosha dhe gjendja e organizmit. Për fëmijët deri në gjashtë muaj, për shtatzëna dhe gratë gjatë laktacionit nevojiten 400 IU (unitete internacionale). Në moshën e rritur nevojiten deri në 100 IU, por në gjendjet e posaçme siç është osteodistrofia e veshkëve (hiperparatireoza dytësore), merren deri në 2.000 IU në ditë.

Vitamina D_2 dhe D_3, mund të veprojnë në qelizat e cakut tek pas transformimit në organizëm, i cili konsiston në hidroksilimin e dyfishtë. Për shkak të ndryshimit të tillë metabolik dhe rregullimit të këtyre proceseve, vitaminat D_2 dhe D_3 konsiderohen si prohormone, kurse forma e hidroksiluar aktive si hormon.

Hidroksilimi i parë i vitaminës ndodhë në mëlçi, ku formohet 25-OH-holekalciferoli (25-OHD_2 dhe 25-OHD_3). Në veshkë bëhet hidroksilimi i dytë i vitaminës D në $1.25(OH)_2D_3$. Hidroksilimi në veshkë është i rregulluar me përqendrimin e vitaminës D të hidroksiluar, me përqëndrimin e kalciumit dhe fosfatit në plazmë, pastaj me përqëndrimin e kalcitoninës dhe parathormonit. Ndikimin stimulator më të rëndësishëm e përbën zvogëlimi i përqëndrimit të kalciumit dhe fosforit dhe rritja e përqëndrimit të parathormonit.

Vitamina D merrë pjesë në mbajtjen e përqëndrimit të kalciumit dhe fosforit në plazmë, duke ndikuar në absorbimin e kalciumit në zorrë. Mekanizmi molekular i veprimit është i ngjashëm me hormonet steroide. Në receptorët e bërthamave të qelizave epiteliale në zorrë lidhet $1,25(OH)_2D_3$ dhe indukon sintezën e proteinave, të cilat e lidhin kalciumin (angl. calcium binding protein - CBP). Në gjëndrat paratiroide $1,25(OH)_2D_3$ e ndrydh ekspresionin e gjeneve për HTP.

Vitamina D në plazmë është e lidhur për globulinën α, kryesisht në formë 25-OH. Provitamina D e rezervuar në indin dhjamor qëndron më shumë se 6 muaj.

Në veshkë, përveç formës $1,25(OH)_2D_3$ sintetizohen edhe vitaminet $1,24,25(OH)_3D_3$, $24,25(OH)_2D_3$ dhe $25,26(OH)_2D_3$. Rëndësia biologjike e këtyre metaboliteve të vitaminës D nuk është sqaruar. Duket se forma $24,25(OH)_2D_3$ është aktive në indin kockor.

Mungesa e vitaminës D në organizëm, ndodhë kur është e pamjaftuar marrja e vitaminës dhe provitaminës

në moshën fëmijënore, ekspozimi i pamjaftuar në diell, zvogëlimi i absorbimit të yndyrnave në zorrë dhe çrregullimi i hidroksilimit në mëlçi dhe në veshkë.

Si pasojë e mungesës së vitaminës D në moshën fëmijënore zhvillohet rahiti, kurse në moshën e rritur osteomalacioni (shih kapit. e 23-të, II. A).

B. HIPERVITAMINOZAT

Tretshmëria e ndryshme e vitaminave në ujë dhe në yndyrna, kushtëzon mundësi të ndryshme për zhvillimin e hipervitaminozave. Vitaminat e tretshme në ujë, kryesisht eliminohen shpejtë nga organizmi dhe nuk grumbullohen me gjithë marrjen më të madhe të tyre dhe përveç kësaj ato janë jotoksike. Vitaminat e tretshme në yndyrna eliminohen më ngadalë dhe formojnë rezerva të mëdha, andaj gjatë marrjes së shtuar të tyre zë fill hipervitaminoza.

1. Hipervitaminoza D

Ndodhë për shkak të marrjes së tepërt të vitaminës D gjatë mjekimit të rahitit ose osteoporozës (50.000 - 100.000 IU), për shkak të formimit të shtuar të formës aktive të vitaminës gjatë sëmundjes së granulomatozës, sepse në indin e tillë gjenden hidroksilazat dhe për shkak të rritjes së ndjeshmërisë së epitelit të zorrëve ndaj vitaminës D me rastin e përmirësimit të disa çrregullimeve të zorrëve. Për shkak të hipervitaminozës, zhvillohet absorbimi i shtuar i kalciumit dhe fosforit, që shkakton hiperkalcemi dhe hiperkalciuri. Poliuria dhe etja janë pasojë e hiperkalciurisë. Zhvillohet kalcifikimi i veshkëve (nefrokalcinoza dhe nefrolitijaza), enëve të gjakut, zemrës dhe mushkërive.

2. Hipervitaminoza A

Nevoja ditore për vitaminën A është 5.000 IU. Kur për një kohë të gjatë (tre ose më shumë muaj), merren brenda 24 orëve 50.000 IU ose më shumë, zhvillohet sindromi nga veprimi toksik i vitaminave. Ndryshimet janë: lëkura e thatë, fisurat, kruarja, rënia e flokëve, ndryshimet inflamatore në hapësirën e gojës dhe rritja e shtypjes intrakraniale; rritet mëlçia dhe nyjet limfatike, mund të zhvillohet fibroza dhe ciroza e mëlçisë.

3. Veprimet toksike të vitaminave të tjera

Acidi askorbik në dozën ditore prej 2 g mund të shkaktojë diarenë osmotike dhe krijimin e shtuar të metaboliteve oksalate; gurët e oksalateve nuk janë të shpeshtë. Nëse veshkët nuk e eliminojnë urinën e thartë, mund të zhvillohet acidoza metabolike. Me siguri është i rritur edhe absorbimi i metaleve të rënda nga zorrët për shkak të pranisë së përqëndrimit të madh të acidit askorbik.

Me rastin e dhënies së dozave të larta të piridoksinës (2 g ose më shumë), zhvillohet neuropatia, por realisht nuk ekziston nevoja për doza të tilla.

Në rastin e mjekimit të hiperlipidemisë me doza të larta të niacinës, mund të lajmërohet dëmtimi reverzibil i funksioneve të mëlçisë, vazodilatacioni dhe pigmentimi i shtuar i lëkurës.

III. Çrregullimi i metabolizmit të elementeve në gjurmë

A. VARSHMËRIA E EFEKTEVE BIOLOGJIKE TË ELEMENTEVE NË GJURMË NGA SASIA E TYRE

Në mesin e elementeve në gjurmë, mund të radhitet çdo element, pjesëmarrja e të cilit në ndërtimin e organizmit normal të njeriut nuk e kalon të njëmijtën pjesë të masës së organizmit. Këto elemente, janë shumë të nevojshme për të gjitha proceset biokimike dhe fiziologjike në organizëm, pikërisht në këto përqëndrime "homeopatike". Elementet në gjurmë, nuk mund

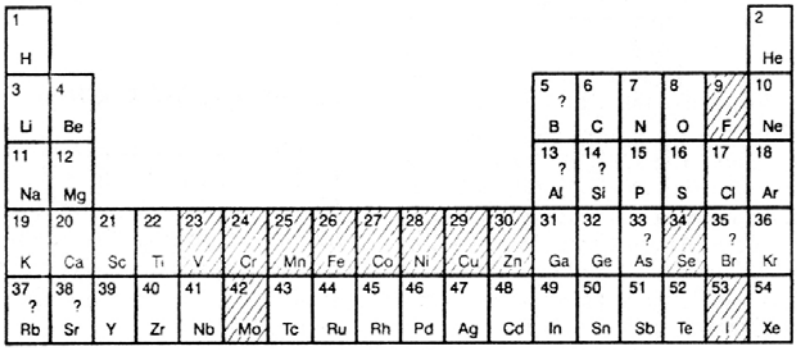


Figura 6-18. *Elementet e jetës: "makroelementet" esenciale (të tonuara), elementet esenciale në gjurmë (EGj) (vijëzuar), Egj pa rol të njohur fiziologjik (shpesh toksik) (fushat e bardha) dhe Egj potencialisht esencial (të shenuar me pikëpyetëse).*

të sintetizohen në organizmin e njeriut, por duhet të merren në përqëndrime dhe formë përkatëse kimike me ushqim dhe ujë.

Elementet në gjurmë, rëndom ndahen në tri grupe - esenciale, potencialisht esenciale dhe në ato pa rol fiziologjikisht të njohur (fig. 6-18). Elementet esenciale në gjurmë, janë ato pa të cilat organizmi nuk mund të ekzistojë. Organizmi pa këto elemente nuk mund të arrijë rritje optimale, shëndet dhe jetë të gjatë. I ndihmojnë funksionet e dëshiruara fiziologjike dhe pa to lajmërohet dukuria e sëmundjes. Çrregullimet korrigjohen kur futet në organizëm elementi i cili mungon.

Kur të plotësohen vetëm disa prej këtyre kritereve, bëhet fjalë për elementet potencialisht esenciale në gjurmë. Në organizmin e njeriut ekzistojnë edhe rreth 30 elemente në gjurmë, të cilat as pjesërisht nuk i plotësojnë kriteret e esencialitetit. Përqëndrimi i tyre në organizëm varet nga përfaqësimi i tyre në ambientin përreth. Këto janë elemente, të cilat kanë rol të dobët homeostatik në organizëm dhe që quhen elemente në gjurmë pa rol të dobët homeostatik në organizëm dhe janë Al, Sb, Ge, Rb, Au, Ag, Bi, Ti, Hg, Cd, Pb.

Veprimi i çdo elementi në gjurmë varet nga doza e marrë, kështu që secili tregon veprim biologjik, farmakologjik dhe toksik. Për këtë arsye, mund të flitet për mungesën dhe tepricën (toksicitetin) e elementit të njëjtë. Marrja e elementit në gjurmë që është deficitar, së pari e normalizon aktivitetin biologjik të organizmit, në mënyrë që për çdo përqendrim specifik të secilit element në gjurmë të arrihet optimumi për kryerjen e funksioneve biologjike. Pas kësaj, në varshmëri nga aktiviteti i rregullimit homeostatik dhe mekanizmave kompenzator, rritja e dozës nuk do të shkaktojë ndryshime të aktivitetit biologjik të organizmit. Varshmëria nga doza e shtimit specifik të disa funksioneve biologjike na orienton se gjendemi në diapazonin ose hapësirën e përqëndrimeve farmakologjike të këtij elementi. Kur doza e elementit në gjurmë rritet ende, organizmi nuk mund ta eliminojë më. Nga zhvillimi i bllokadës së funksioneve metabolike dhe shkatërrimit të mekanizmave kompenzatorë, lajmërohen shenjat e helmimit e pastaj edhe vdekja (fig. 6-19). Ndieshmëria e secilit proces metabolik, veç e veç nga teprica ose nga mungesa e elementit në gjurmë është e varshme nga mosha, gjinia dhe shpejtësia e zhvillimit të mungesës, apo tepricës së elementit në gjurmë. Përveç kësaj, veprimi i elementit në gjurmë nuk karakterizohet vetëm si ndryshim i ndërtimit trupor apo të funksionit, por edhe si gjendje e interakcionit të pandërprerë dinamik me elemente të tjera në gjurmë. Kështu, teprica ose mungesa e ndonjë elementi në gjurmë mund të ndikojë me të madhe në mundësinë e përdorimit të ndonjë elementi në gjurmë ose shumë prej tyre. Kjo është përfshirë me nocionin e interakcionit midis elementeve në gjurmë (fig. 6-20).

Elementet esenciale në gjurmë, më së shumti janë komponente aktive të enzimeve dhe proteinave esenciale. Elementet në gjurmë i katalizojnë reakcionet e oksidimit, redukimit, hidrogjenimit, dehidrogjenimit, dezaminimit, formimit të unazave dhe hidroksilimit. Ato formojnë komplekse të forta me ligande, ose me grupe molekulare, të cilat gjenden në vargjet anësore të proteinave. Enzimet, në të cilët elementet në gjurmë janë të lidhur fortë në mënyrë kovalente dhe pa të cilët proteina e humb aftësinë e vet të veprimit enzimatik quhen *metaloenzime.* Ekziston edhe grupi i enzimeve, në të cilat jonet metalike janë të lidhura dukshëm më dobët, por megjithatë janë të domosdoshëm për aktivitetin normal enzimatik. Ato i quajmë "enzime të aktivuara me jonet metalike". Në të dyja grupet, roli i joneve metalike konsiston në mbajtjen e konformacionit përkatës të molekulës proteinike, në lidhjen e substratit (gjegjësisht molekulës në të cilën vepron enzimi në proteinën e cakut) dhe në pranimin e elektroneve në reakcionet në të cilat substrati redukohet ose oksidohet.

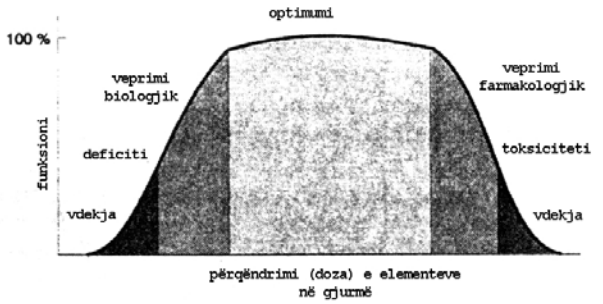


Figura 6-19. *Varshmëria e funksionit biologjik nga doza (përqëndrimi) i elementeve në gjurmë.*

Metaloproteinat janë grup i posaçëm i proteinave, të cilat përmbajnë jone metalike; përkujtojnë në metaloenzimet, pos që u mungojnë aftësitë katalizatore (hemoglobina, hemocianina dhe metalotioneina, të cilat përmbajnë Fe, Cu gjegjësisht Zn).

Te njerëzit, sëmundja mund të shkaktohet nga mungesa dhe teprica e elementeve esenciale në gjurmë dhe elementeve në gjurmë potencialisht esenciale. Me grumbullimin e elementeve në gjurmë, pa rol të njohur fiziologjik në organizëm për shkak të kontrollit të dobët homeostatik zë fill helmimi (Pb, Cd, Hg). Format e paraqitura të mungesës ose të tepricës së elementeve në gjurmë, posaçërisht janë të shprehura në rini, kur mbizotërojnë proceset intensive metabolike dhe në gjendjet tjera të ngarkimit fiziologjik të organizmit, siç janë shtatzënia dhe laktacioni.

Mungesa e elementeve në gjurmë, mund të jetë *parësore* për shkak të mungesës së tyre në ushqim dhe ujë, përpunimit industrial të gjërave ushqimore, shprehive të këqija ushqyese, ose defekteve të lindura metabolike (shih paragrafin B2 dhe 3). Deficiti *dytësor* i elementeve në gjurmë, lajmërohet në kuadër të ndryshimeve patologjike të shkaktuara me malabsorbim, me eliminimin e shtuar ose humbjen e bartësve proteinikë. Tepricën (toksicitetin), mund ta shkaktojnë gabimet në të ushqyer (sideroza - Bantu), ose zvogëlimi i ekskrecionit (obstrukcioni biliar), insuficienca e veshkëve, dëmtimi lokal i aparatit tretës, interakcioni me komponimet tjera të ushqimit. Në mes elementeve në

gjurmë pa kurrfarë efekti, ose me efekt të dobët në rregullimin homeostatik, të cilët (në varshmëri nga mosha) grumbullohen në organizëm, mund të shkaktohet rishpërndarja e brendshme dhe ngarkimi kritik i disa organeve. Këtu, në radhë të parë bëjnë pjesë metalet e rënda, si plumbi, kadmiumi dhe zhiva, si përcjellës të drejtpërdrejtë të zhvillimit industrial.

B. PASOJAT FISPATOLOGJIKE TË ÇRREGULLIMEVE METABOLIKE TË ELEMENTEVE NË GJURMË

1. Hekuri

Hekuri është një prej elementeve esencial në gjurmë. Ka vend qendror në eritrocpoezë dhe frymëmarrjen qelizore, kurse është i inkuadruar edhe në proceset tjera qelizore, në të gjitha indet dhe organet. Te njerëzit, çrregullimet e metabolizmit të hekurit janë të shpeshta, kështu që anemia e shkaktuar me mungesën e hekurit në ushqim është çrregullimi më i shpeshtë i shëndetit në tërësi i njohur deri më sot.

Apsorbimi i hekurit fillon në lukth, ku hekuri që gjendet në ushqim redukohet ($Fe^{+++} \rightarrow Fe^{++}$) (fig. 6-21) Prej 12 deri 20 mg hekur, që rëndom gjinden në ushqimin e njeriut, apsorbohet 0,6-2,0 mg/ditë dhe kjo më së shumti në duoden. Kontrolli fiziologjik i baraspeshës së hekurit, mbahet me rregullimin e absorbimit të tij në aparatin tretës. Epiteli i zorrëve është matësi më i ndieshëm i nevojës së organizmit për hekur dhe rregullatori parësor homeostatik i absorbimit të tij. Hekuri më së miri absorbohet në esëll. Përzierja me ushqim e zvogëlon absorbimin e tij, në varshmëri nga sasia e racionit. Më së miri absorbohet hekuri nga hemoglobina (Hb), gjegjësisht nga mioglobina dhe mishi. Fitatet, fosfatet dhe tanina nga çaji e zvogëlojnë absorbimin e hekurit, për shkak të formimit të kompleksëve të cilat treten vështirë, kurse vitamina C dhe fruktoza e lehtësojnë absorbimin për shkak të redukimit të Fe^{+++} në Fe^{++}. Në mukozën e lukthit, hekuri sërish oksidohet në Fe^{+++} dhe pjesërisht deponohet duke u lidhur për apoferitinë në feritinë. Një pjesë humb me deskuamimin e epitelit të zorrëve. Hekuri në formën e redukuar futet në plazmë ku oksidohet dhe lidhet për ceruloplazminën e pastaj redukohet dhe lidhet për transferinën. Transferina është bartësi kryesor i hekurit në organizëm. Ajo, një pjesë të hekurit ua dorëzon indeve ku ai deponohet si feritinë, kurse një pjesë palcës kockore. Atje Fe^{++} lidhet me protoporfirinën IX, në mitohondriet e eritrociteve me ndihmën e enzimit ferohelataza. Katër molekula të hemit të formuara në këtë mënyrë lidhen me globinën dhe e formojnë hemoglobinën. Çrregullimet e lindura metabolike, mund të pengojnë formimin e unazës së porfirinës (porfiritë), kurse substancat e ndryshme e zvogëlojnë lidhjen e hekurit për hem (plumbi) (shih pjesën V). E gjithë kjo shprehet edhe në metabolizmin jonormal të hekurit.

Pjesa më e madhe e hekurit në organizëm, gjendet në hemoglobinë në eritrocite (3 g). Në procesin e shkatërrimit të eritrociteve të vjetra në sistemin retikuloendotelial, ndahet hemi nga globina. Globina përdoret sërish për sintezën e hemoglobinës, kurse hemi

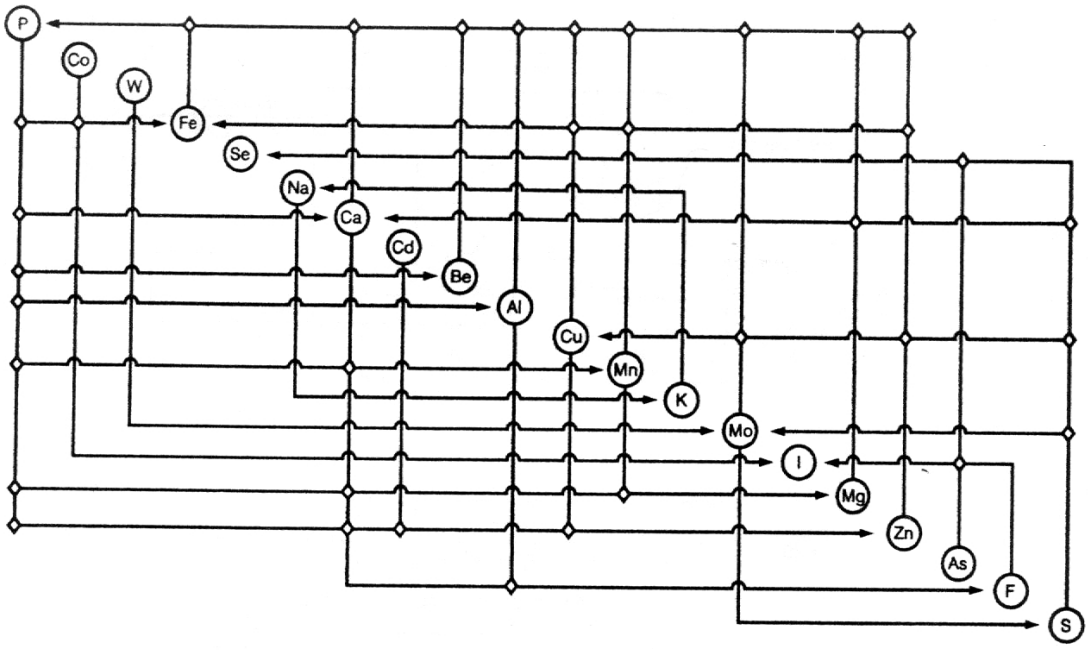


Figura 6-20. *Interakcionet midis elementeve (të shënuara me romb).*

zbërthehet më tej në biliverdinë dhe Fe^{++}. Hekuri i liruar në këtë mënyrë, deponohet pjesërisht si feritinë dhe hemosiderinë, kurse pjesa më e madhe kthehet në plazmë dhe cikli përsëritet.

a) Mungesa e hekurit

aa) Anemitë për shkak të çrregullimit të metabolizmit të hekurit

Mungesa e hekurit, mund të zërë fill për shkak të disa arsyve, nga të cilat më e rëndësishme është humbja e shtuar e hekurit gjatë gjakderdhjeve kronike. Gjakderdhjet për shkak të të cilave më së shpeshti zënë fill anemitë sideropenike janë ato nga sistemi tretës ose gjatë menstruacioneve masive. Nëse gjakderdhjet e tilla nuk e kalojnë kufirin e caktuar (p.sh. 6 mg hekur në ditë me jashtëqitje), humbja e hekurit do të kompenzohet me absorbim të shtuar të hekurit nga zorrët. Anemia do të zhvillohet vetëm atëherë kur kompenzimi bëhet i pamjaftuar; aq më tepër anemia mund të jetë edhe shenja e parë e gjakderdhjeve të tilla të padukshme (okulte). Deficiti i hekurit mund të ndodhë edhe për shkak të çrregullimit të absorbimit të tij. Meqë HCl i lukthit është i nevojshëm për absorbimin e hekurit me prejardhje bimore (për shkak të veprimit të HCl, hekuri i tillë kalon në $FeCl_3$, i cili mund të redukohet lehtë në formën fero), gjendjet në të cilat nuk sekretohet HCl, si dhe gjendja pas gastrektomisë e vështirësojnë absorbimin e tij. Edhe gastroenterostomia e vështirëson absorbimin e hekurit; pas ndërhyrjes së tillë, himusi nuk kalon nëpër duodenum, në të cilin apsorbohet normalisht shumica e hekurit. Marrja e pamjaftuar e hekurit me ushqim, gati asnjëherë nuk është shkak i mungesës së hekurit, pos kur nevojat për hekur janë më të mëdha se rëndom, p.sh. në kohën e rritjes, në shtatzëni dhe gjatë kohës së laktacionit. Mungesa e hekurit, nuk do të shkaktojë vetëm aneminë sideropenike, por edhe çrregullime në funksionin e substancave të tjera, të cilat përmbajnë hekur (citokromet, citokrom-oksidaza, mioglobina).

Në zhvillimin e mungesës së hekurit dallohen disa faza. Në fillim zbrazen rezervat trupore të hekurit. Kjo hetohet nga zvogëlimi i përqëndrimit të feritinës në serum dhe hemosiderinës në qelizat e palcës kockore. Kur kjo përcillet me mungesën e sideroblasteve në palcën kockore, flasim për aneminë "para-latente". Në këtë fazë, ende nuk ka çrregullime të funksionit të metaloenzimeve me hekur (citokrom-oksidazave, peroksidazave), por absorbimi i hekurit nga zorrët është i rritur. Në fazën e ardhshme, përfshihen sistemet transportuese kështu që zvogëlohet përqëndrimi plazmatik i hekurit dhe ngopshmëria e transferinës me hekur (hipoferemia latente), kurse rriten përqëndrimet e transferinës së përgjithshme dhe asaj të pangopur në plazmë. Nëse furnizimi me hekur nuk përmirësohet, atëherë ndryshon përmbajtja e tij në eritrocite. Kështu zvogëlohet vëllimi mesatar qelizor (VMQ) dhe i hemoglobinës mesatare në qeliza (HMQ), e pastaj i hemoglobinës dhe përqëndrimit mesatar të hemoglobinës në qeliza (PMHQ) ("eritropoeza në mungesë të hekurit"). Në aneminë "klasike", në pamjen periferike të gjakut, nuk gjejmë mikrocite hipokrome si manifestim i çrregullimit të metabolizmit të hekurit. Jetëgjatësia e eritrociteve është e shkurtuar, andaj zvogëlohet numri i tyre në qarkullim. Përmirësimi pas zëvendësimit të hekurit bëhet me rrjedhën e kundërt, kështu që në fillim rritet përqëndrimi i hemoglobinës, kurse pas saj edhe i treguesve të tjerë të përmbajtjes së hekurit në eritrocite (VMQ, HMQ, PMHQ). Pastaj normalizohet edhe përqëndrimi i hekurit në serum, ngopja e transferinës me hekur dhe koncentrimi i feritinës në serum, ngopja e transferinës me hekur dhe koncentrimi i feritinës në serum, në mënyrë që në fund të normalizohet absorbimi i hekurit (shih kapit. 24-të, I. A).

b) Teprica e hekurit

"Mbingarkesa" e organizmit me hekur manifestohet si hemokromatozë. Hemokromatoza parësore u përket gabimeve të lindura të metabolizmit të hekurit. Çrregullimi gjenetik, në mënyrë të panjohur e çrregullon absorbimin e hekurit nga zorrët. Për këtë, hekuri deponohet në qelizat parenkimatoze, veçanërisht të mëlçisë dhe SRE. Mirëpo, përfshihen të gjitha organet, meqë grumbullimi fokal i hekurit është i rrallë. Për shkak të dëmtimit të pankreasit në 80% të rasteve lajmërohet diabeti. Në serum gjendet sasia e madhe e hekurit. Gjatë mjekimit me komponime kelatogjene (dezferoksamina), të cilat e lidhin hekurin, eliminohen me urinë sasi shumë herë më të mëdha të hekurit, e kjo e shpejton largimin e tij nga organizmi.

Hemokromatoza dytësore mund të shkaktohet kur ofrohen sasira shumë të mëdha të hekurit për absorbim. Edhe pse përqindja e absorbimit zvogëlohet në raport me përqëndrimin e hekurit në zorrë, sasia e gjithëmbarshme e absorbimit është e shtuar. Kjo tregon për efikasitetin relativ të mekanizmave homeostatik për absorbimin e hekurit nga zorrët; nuk ka mundësi për të penguar grumbullimin e sasirave toksike në organizëm, kur marrja e hekurit është mjaft e lartë dhe i tejkalon mundësitë e largimit të tij me rrugë tjera (veshkë, lëkurë, mushkëri). Në hemokromatozën dytësore bëjnë pjesë "sideroza Bantu", e cila shkaktohet nga marrja e ushqimit dhe produkteve alkoolike të përgatitura në enë të hekurit dhe hemokromatoza, pas marrjes parenterale të preparateve të hekurit ose pas marrjes së transfuzioneve të shpeshta të gjakut.

2. Jodi

Jodi është elementi më i rëndë esencial në gjurmë. Karakteristikë kryesore metabolike e tij është shpërndarja fokale në kuptimin e përqëndrimit aktiv në gjëndrën e tiroides nën ndikimin e hormonit tireotrop (TSH). Jodi,

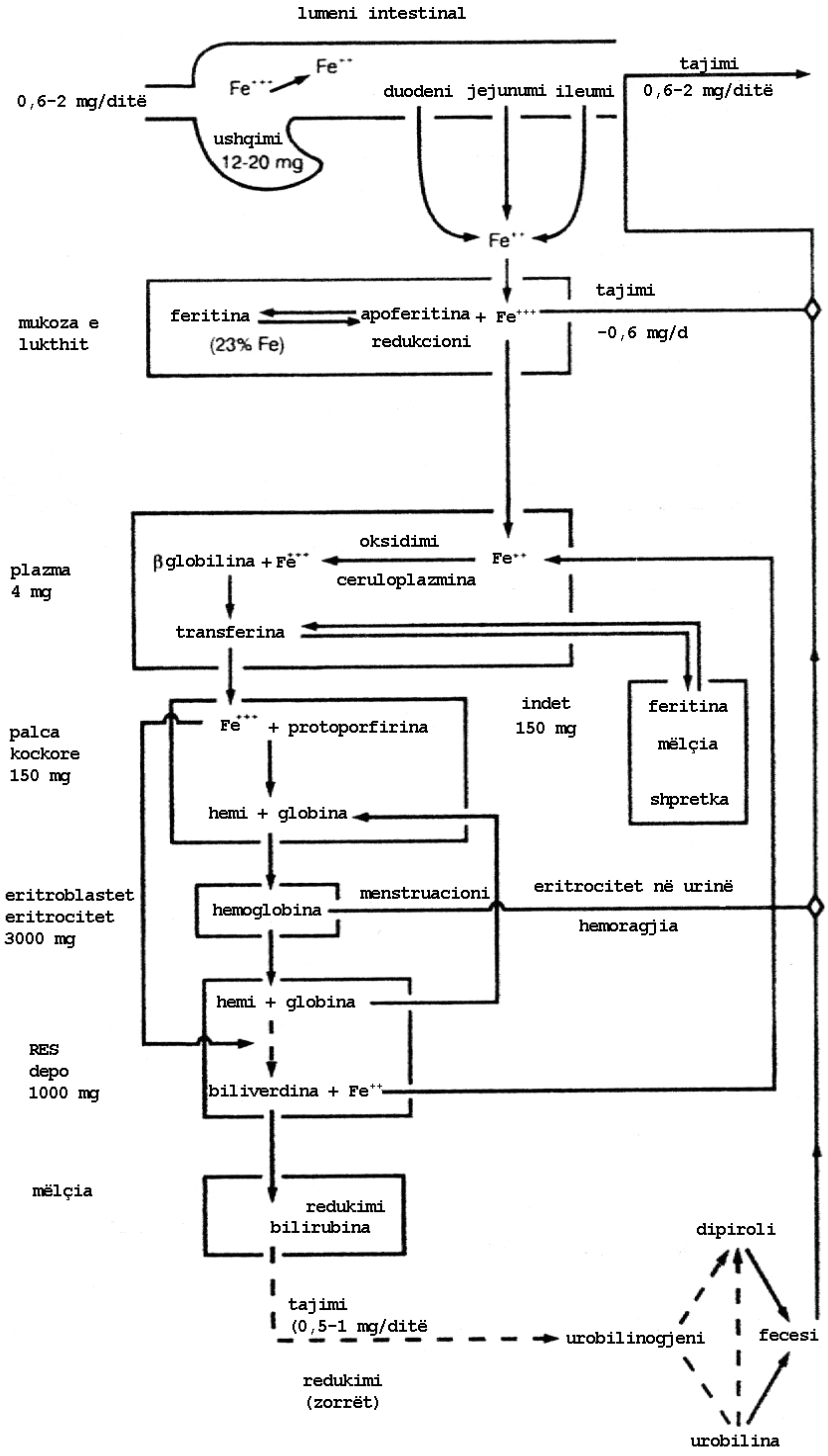


Figura 6-21. *Metabolizimi i hekurit te të rriturit. Trashësia e shigjetes simbolizon intenzitetin e procesit në hapsirat metabolike.*

deri diku mund të koncentrohet edhe pa ndikimin e TSH, dhe ate në placentë, trupin ciliar, mukozën e lukthit, pleksusin e korioidesë dhe në gjëndren e qumështit.

Mungesa e jodit në ushqim (<100 μg në ditë), e kufizon biosintezën e hormoneve të tiroidesë. Kjo e nxitë hipotalamusin në sekretimin e sasisë më të madhe të

TRH, i cili e nxitë hipofizën për të sekretuar më tepër TSH. Mirëpo, meqë nuk ka në dispozicion mjaft jod, atëherë shkaktohet hipertrofia e tiroidesë (gusha). Duke marrë parasysh se dukuritë e hipotireozës në të sëmurit e tillë janë të pakta, duket se gusha paraqet kompenzimin e mjaftuar të mugesës së jodit. Hipertrofia kompenzatore e tiroidesë mund të shkaktohet edhe në mënyrë sporadike, në regjionet ku ekziston mungesë relative e jodit në ushqim. Mund të shkaktohet edhe me shprehi të papërshtatshme ushqyese, pubertetit, shtatzënisë, menstruacionit, bile edhe menopauzës. Në rast të mungesës së jodit, tiroidea e shfrytëzon jodin në mënyrë më ekonomike. Ajo sekreton sasi më të mëdha të formës T_3 të hormonit, i cili jo vetëm që është më aktive se forma T_4, por përmbanë edhe një atom më pak të jodit. Kur mungon jodi gjatë zhvillimit intrauterin, është e mundur dukuria e hipotireozës infantile gjegjësisht e kretenizmit endemik.

Hipertrofinë e tiroidesë, mund ta shkaktojnë edhe substancat të cilat e pengojnë lidhjen e jodit në tiroide ose që e frenojnë sintezën e T_3 dhe T_4 (tiouracili, karbamizoli, perklorati, cianati, litiumi, kobalti, PAS, rezorcinoli dhe preparatet e sulfoniluresë). Këtu bënë pjesë edhe "struma lakërore" për shkak të pranisë së cianideve organike në perime të llojit Brassica.

Teprica e jodit, poashtu mund të shkaktojë hipertrofinë e tiroidesë. Përqëndrimi i madh i jodit në tiroidë e frenon lidhjen e jodit me tirozinë dhe kështu e zvogëlon sintezën e hormoneve të tiroidesë. Te të sëmurit zhvillohet "gusha jodike", kurse mund të zhvillohet edhe miksedema.

Hipertrofitë e tiroidesë, mund të zhvillohen për shkak të gabimeve të lindura të metabolizmit, të cilat lajmërohen për shkak të mungesës së pjesërishme të një apo më shumë enzimeve, të cilat janë të lidhura me biosintezën e hormoneve të tiroidesë. Çrregullimet enzimatike mund të ndikojnë në aftësinë e tiroidesë për koncentrimin e jodit nga serumi dhe lidhjen e tij me tirozinën. Mund të dëmtojnë dehalogjenimin e jod-tirozinës, e pamundësojnë lidhjen e jod-tirozinës ose e shkaktojnë sintezën abnormale të proteinave të jodit (shih kapit. e 9-të, VI).

3. Elementet tjera të cilat në organizëm i gjejmë në gjurmë

Enzimet, të cilat përmbajnë *zink* bashkëveprojnë në kontrollin e formimit të CO_2 dhe në proteinat tretëse. *Bakri* është i pranishëm në më shumë se dhjetë enzime të ndryshme, roli i të cilave sillet prej përdorimit të hekurit në proceset metabolike e deri te pigmentimi i lëkurës. *Kobalti* është pjesë përbërëse e vitaminës B_{12}, por gjindet edhe në enzimet që lidhen me sintezën e ADN dhe metabolizmin e aminoacideve. Enzimet të cilat përmbajnë *mangan,* janë të inkuadruara në proceset e formimit të karbamidit dhe në metabolizmin e piruvateve, ndërsa enzimet që përmbajnë *molibden* marrin pjesë në metabolizmin e purineve dhe gjatë përdorimit të azotit.

Përqëndrimet tepër të vogëla të *fluorit* në ujin e pijshëm e shpejtojnë formimin e kariesit të dhëmbëve, kurse përqëndrimet e mëdha shkaktojnë ndryshime në skelet dhe në zmaltin e dhëmbëve. Mungesa e *zinkut* shkakton humbjen e ndiesisë së shijes dhe aromës, humbje të oreksit, opstipacion, rritje shkurtabiqe dhe ngecje në zhvillimin seksual. Përkundër kësaj, në industri janë të njohura "ethet e shkrirësit", të cilat janë pasojë e thithjes

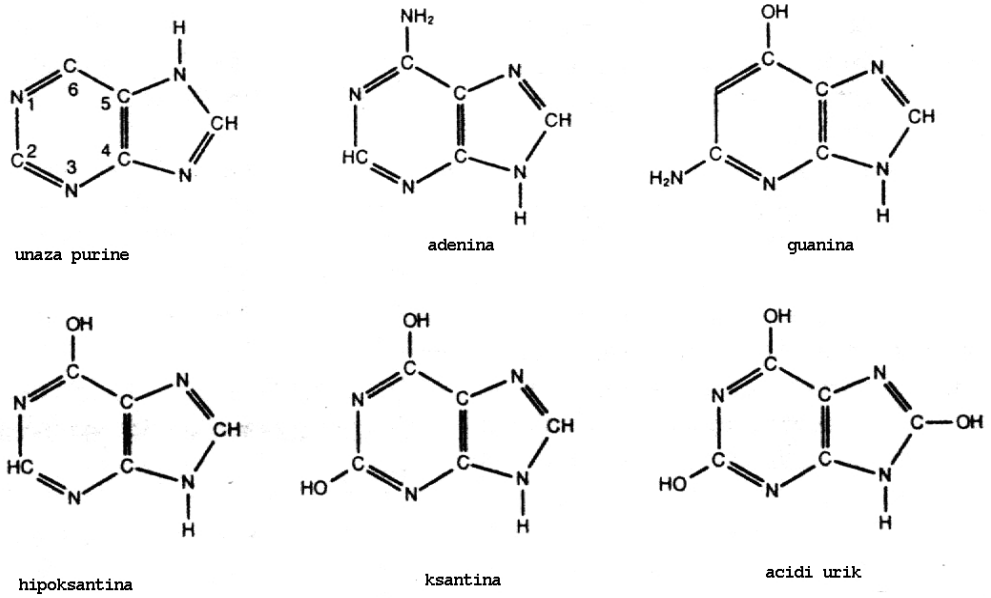


Figura 6-22. *Unaza e purinës, bazat purine dhe acidi urik, i cili është produkti përfundimtar i zbërthimit të tyre.*

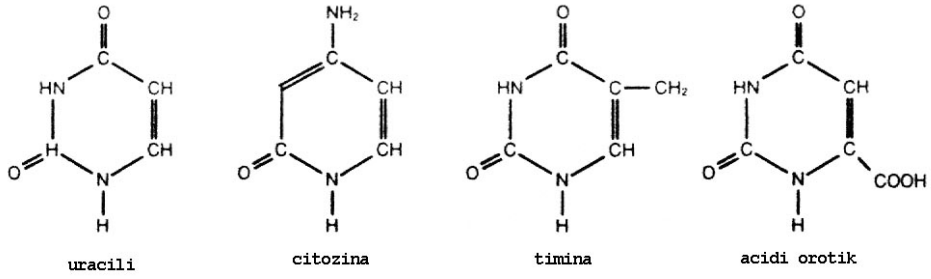


Figura 6-23. *Pirimidinet.*

së avujve të zinkut. Zënë fill shtangimet e muskulaturës dhe temperaturat e larta, rëndom pasi shkrirësi të kthehet në shtëpi nga puna. Simptomet qetësohen gradualisht natën, ashtu që puntori ditën tjetër, edhe pse i dobësuar, mund të shkon në punë. Çrregullim i ngjashëm është përshkruar edhe te punëtorët që i janë ekspozuar avujve të bakrit dhe kadmiumit. Futja e përqëndrimeve të mëdha të *kobaltit* në organizëm shkakton kardiomiopati. Në rajonet me marrje të vogël të kromit, është vërejtur një incidencë e shtuar e sëmundjeve kardiovaskulare. *Bakri* është element themelor në mbajtjen e elasticitetit të mureve arteriale. Për shkak të mungesës së tij, ngec sinteza e elastinës, por mund të shkaktohet edhe ruptura e aortës.

Janë të njohura disa çrregullime parësore kongjenitale të metabolizmit të elementeve në gjurmë. Në *acrodermatitis enterohepatica*, e cila është sëmundje e trashëguar në mënyrë autosome recesive, zënë fill ndryshimet karakteristike në lëkurë, alopecia dhe distrofia në kohën kur ekzistojnë përqëndrime të vogla të zingut në serum, urinë dhe në flokë. *Sëmundja e Kinnier-Wilsonit* (degjenerimi hepatolentikular), është çrregullim i trashëguar autosom-recesiv i metabolizmit të bakrit. Ekziston absorbimi normal i bakrit nga zorrët, por zvogëlim i përqendrimit të ceruloplazminës në plazmë, zvogëlim i përqëndrimit të përgjithshëm të bakrit në plazmë gjatë rritjes relative të bakrit të lirë plazmatik, zvogëlim i ekskretimit të bakrit me bilë dhe rritje të ekskretimit të tij me urinë. Për shkak të baraspeshës pozitive të bakrit, ky deponohet në organet parenkimatoze, posaçërisht në mëlçi, por kjo shkakton cirozë edhe në tru, posaçërisht në globus palidus, që përcillet me ataksi dhe çrregullime psikike. Në veshkë, teprica e bakrit i dëmton tubulet, që përcillet me humbjen e aminoacideve, fosfateve, bikarbonateve dhe urateve me urinë. Është karakteristik grumbullimi i bakrit në membranën descemete të syrit, më mirë e njohur si unaza e Kayser-Fleischerit. Gabimi tjetër i lindur në metabo-lizmin e bakrit është *tricho-poly-distrophia* (sindromi i Menkesit), në të cilin ekzistojnë malabsorbimi i bakrit në zorrë dhe përqëndrimet e vogla të ceruloplazminës në serum.

Janë zbuluar edhe çrregullimet metabolike dytësore të selenit dhe zingut, të cilat ndodhin gjatë mjekimit dietal të disa defekteve të lindura metabolike, ose si pasojë e ushqimit parenteral, gjegjësisht hemodializës.

IV. Çrregullimi i metabolizmit të bazave purine dhe pirimidine

Bazat purine dhe pirimidine janë pjesë përbërëse e nukleotideve, kurse për nga ndërtimi janë komponime organike ciklike. Nukleotidet janë pjesë përbërëse të acideve nukleinike, kurse marrin pjesë në pranimin dhe përcjelljen e energjisë, pastaj në përcjelljen e sinjalit përfundimtar të mesazhit hormonal.

Bazat purine krijohen nga unaza e purinës, e cila është e ndërtuar nga unaza e pirimidinës dhe imidazolit. Më të rëndësishme janë purina adenina dhe guanina, të cilat janë pjesë përbërëse e ADN dhe ARN. Prej këtyre formohen purinet tjera: hipoksantina, ksantina dhe acidi urik (fig. 6-22). Bazat pirimidine janë: citozina (gjendet në ADN dhe ARN), uracili (gjendet vetëm në ARN) dhe timina (gjendet vetëm në ADN) (fig. 6-23).

A. METABOLIZMI I PURINËS

Pjesa më e madhe e purineve sintetizohet në organi-zëm për herë të parë ("de novo"), në sasi prej 4 mmol/ditë dhe sasia e njëjtë shkatërrohet në forma të cilat nuk mund të shfrytëzohen sërish për sintezë; ky është kryesisht acidi urik, i cili është produkti kryesor sekretues. Rreth 2/3 – 3/4 acidit urik eliminohet me veshke, kurse pjesa tjetër me zorrë. Përveç sintezës rishtas, bazat purine arrijnë në organizëm me ushqim, kurse mund të formohen edhe në procesin e risintezës ("shpëtueshmërisë"), kur bazat purine, të formuara nga shkatërrimi i nukleotideve, përdoren sërish për sintezën e nukleotideve.

1. Rregullimi i sintezës së purinës

Rregullimi i sintezës së purinës, realizohet me një varg të lidhjeve kthyese kontrolluese. Gjatë kësaj, janë qenësore sasia e substratit të formuar në shkallën para-prake të sintezës dhe ndikimi në radhitjen tredimenzio-nale të proteinave enzimatike (kontrolli alosterik).

Hapi i parë në sintezën e purineve është sinteza e fosforibozil-pirofosfati (PP-riboza-P) nga ribozë-5-fosfati dhe ATP të katalizuar nga enzimi PP-ribozë-P-sintetaza. Nga PP-ribozë-P dhe glutamina me ndërmjetësimin e enzimit specifik

amidofosforibozil-transferazës formohet fosforibozil-amina. Hallka e ardhshme është formimi i inozin-monofosfatit (IMP), nga i cili formohet adenozinë-trefosfati dhe guaninë-trefosfati (fig. 6-24).

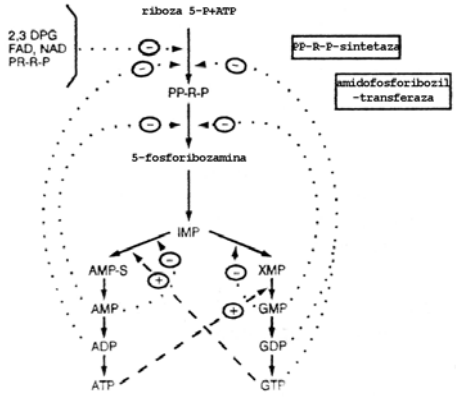


Figura 6-24. *Rregullimi i sintezës "de novo", të nukleotideve të purineve. Është e dukshme rrjedha e formimit të nukleotideve dhe vendi i rregullimit kthyes pozitiv apo negativ. PP-R-P është 5-fosforibozil-1-pirofosfati, IMP është inozinë-monofosfati, kurse XMP është ksantinë-monofosfati.*

Në rregullimin e procesit të "shpetueshmërisë" adenina e formuar nga shkatërrimi i nukleotideve futet në ndërtimin e AMP me ndihmën e adeninë-fosforibozil transferazës (APRT), kurse hipoksantina në IMP dhe GMP me ndihmën e hipoksantinë-guaninë-fosforibozil-transferazës (HGPRT). Përveç bazave purine, edhe nukleotidet si adenozina, inozina dhe guanozina mund të fosforilohen në nukleotide përkatëse me ndihmën e kinazave përkatëse (fig. 6-25).

2. Katabolizmi i purineve

Produkti përfundimtar i zbërthimit katabolik të purineve të njeriut (si dhe të disa primateve të larta, shpezët dhe zvaranikët), është acidi urik (fig. 6-26). Acidi urik, më lëngjet trupore gjendet në formë të urateve të natriumit, kurse vetëm 5% e tij është e lidhur për albuminë dhe globulinet α–1 dhe α–2. Te njeriu i rritur, rezervat e përgjithshme të urateve jashtëqelizore arrijnë 600-1200 mg pranë qarkullimit metabolik ditor prej 2/3. Praktikisht, të gjitha uratet e plazmës filtrohen në glomerule. Në pjesën proksimale të tubuleve reapsorbohen, por njëkohësisht në tubule bëhet secernimi i urateve, në mënyrë që sërish një pjesë e tyre të reapsorbohet. Përfundimisht, klirensi i urateve është vetëm 6-8% e klirensit të inulinës.

3. Çrregullimet e metabolizmit të purinës

Pasoja kryesore e shumë çrregullimeve të metabolizmit të purinës është rritja e përqëndrimit të acidit urik në plazmë (hiperuricemia).

Mundësia e lajmërimit të hiperuricemisë, është pasojë e dy proceseve evolutive: humbjes së urikazës, enzimit i cili acidin urik mund ta zbërthejë deri në alantoinë dhe dukurisë së reapsorbimit të urateve nga filtri glomerular.

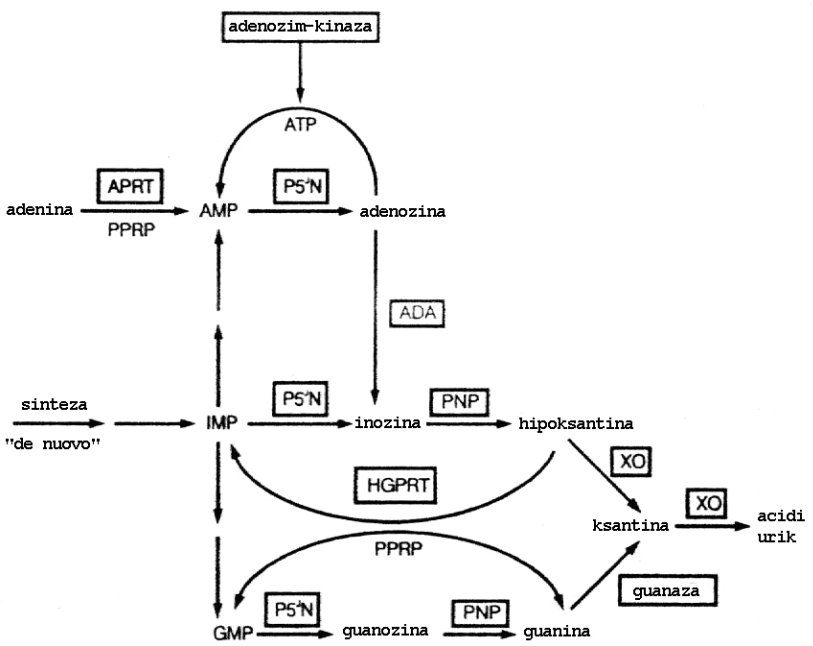


Figura 6-25. *Rrugët e sintezës së nukleotideve purine, me sintezën e "shpëtueshmërisë" nga purina dhe nukleozidet e purineve të formuara nga shkatërrimi i nukleotideve. HGPRT-hipoksantinë-guaninë-fosfo-ribozil-transferaza, APRT-adeninë-fosforibozil-transferaza, N5'P-nukleotidaza 5' purinike, PNP-purinë-nukleozid-fosforilaza, ADA-adenozinë-dezaminaza, OX-oksidaza e ksantinës, PPRP-5-fosforibozil-1-pirofosfati.*

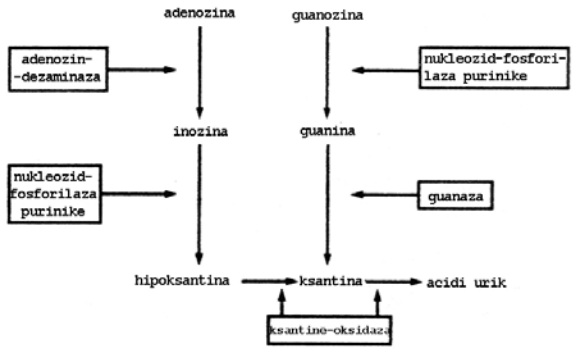


Figura 6-26. *Katabolizmi i nukleotideve purine dhe i bazave purine. Janë treguar enzimet që marrin pjesë në atë dhe vendi i veprimit të tyre. Adenozina përmes enzimit, dezaminaza e adenozinës zbërthehet në inozinë, e cila nën ndikimin e enzimit fosforilaza e nukleozidit purinik shndërrohet në hipoksantinë. Guanozina përmes enzimit fosforilaza e nukleozidit purinik shndërrohet në guaninë, e cila me ndërmjetësimin e guanazës kalon në ksantinë. Kalimi i hipoksantinës në ksantinë dhe më pas në acidin urik e katalizon oksidaza e ksantinës.*

a) Fispatologjia e hiperuricemisë

Hiperuricemia, mund të jetë pasojë e prodhimit të shtuar të urateve ose e zvogëlimit të ekskretimit të tyre përmes veshkëve.

aa) Hiperprodukcioni i urateve

Është pasojë e shtimit të sintezës "de novo" të purineve nukleotide dhe zbërthimit të tyre deri në acidin urik. Më së shumti, pacientët me hiperuricemi janë hiperproduktor parësorë, të kushtëzuar gjenetikisht ose dytësor, për shkak të formimit të shtuar apo të shkatërrimit të disa qelizave (sëmundjet mieloproliferative ose limfoproliferative, mieloma multiple, policitemia dytësore, disa hemoglobinopati, talasemia, anemia pernicioze, psoriaza, sarkoidoza, uria) (tab. 6-8).

ab) Hiperuricemia për shkak të ekskretimit të zvogëluar të veshkëve

Mund të jetë parësore dhe dytësore (tab. 6-8). Forma parësore është pasojë e zvogëlimit të klirensit të urateve, e shkaktuar me gjasë me çrregullimin e pasçaruar gjenetik. Njerëzit e shëndoshë pas ngarkimit peroral me purine, eliminojnë sasi më të madhe të acidit urik sesa të sëmurit me podagër (giht). Hiperuricemia renale dytësore është pasojë e sëmundjeve kronike të veshkëve, të cilat e dëmtojnë sekretimin e urateve në tubule. Me gjasë, hiperuricemia gjatë helmimit me plumb e ka mekanizmin e njëjtë. Sekretimin në tubule e frenojnë disa barëra (salicilatet, pirazinamidi), acidet organike, për shembull acidi laktik (është shkaktar i hiperuricemisë në etilizëm dhe gjatë marrjes së furosemidit). Diuretikët e shkaktojnë hipouriceminë me reabsorbimin e shtuar tubular.

Tabela 6-8. *Klasifikimi dhe patogjeneza e hiperuricemisë*

METABOLIKE (krijimi përherë i tepërt i purineve)
parësore
- e shkaktuar me çrregullim gjenetik (< 5%)
- deficiti i hipoksantinë-guaninë- fosforibozil transferazës
- variantet e shkaktuara nga çrregullimi i fosforibozë-pirofosfat sintetazës
- deficiti i glukoza-6-fosfatazës
dytësore
- e shkaktuar me formimin dhe shkatërrimin e shtuar të nukleotideve (proliferimi limfatik dhe mieloid, psoriaza, etj.)
RENALE (zvogëlim i përhershëm i aftësisë ekskretuese të veshkëve)
parësore
- për shkak të çrregullimit gjenetik të pasçaruar
dytësore
- e shkaktuar nga sëmundjet e veshkëve, me ndikimin e barërave ose metaboliteve në eliminimin e urateve,
- sëmundjet e veshkëve, kryesisht ato që shkaktojnë insuficiencën e veshkëve, nefropatia nga plumbi
- metabolitet: laktati, β-hidroksibutirati
- medikamentet: pirazinamidi, tiazidi, salicilatet, etj.

b) Sindromet klinike që janë të lidhura me hiperuriceminë

ba) Podagra (gihti)

Përfshijnë shumë gjendje me përqëndrim përhershëm të ngritur të acidit urik në plazmë (hiperuricemi). Klinikisht manifestohen me artritin akut kristalinik, grumbullimin fokal të urateve (tofeve), si dhe me kalkulozën dhe insuficiencën renale. Simptomet e podagres janë pasojë e tejngopshmërisë së lëngjeve të trupit me urate dhe urinës me acidin urik dhe e fundrimit të kristaleve të tyre. Kur kjo ndodhë në lëngun sinovial, zhvillohet artriti akut kristalinik (arthritis urica). Kristalet e urateve të mononatriumit e shkaktojnë lizën e leukociteve përmes labilizimit të lizozomeve (shih kapit. e 3-të, III. C). Në të njëjtën kohë, e aktivizojnë faktorin e Hagemanit dhe sistemin e komplementit. Me fundrimin e urateve në indin lidhor, formohen tofet, kurse nga depozitimi i tyre në palcën veshkëve, shkaktohet nefriti kronik intersticial, i cili mund të shkaktojë insuficiencën

kronike të veshkëve. Fundrimi i kristaleve të acidit urik në urinë, shkakton formimin e gurëve në veshkë.

bb) Diateza e urolitiazës

Mund të ekzistojë si shenjë e vetme klinike e hiperuricemisë, edhe pa simptome tjera të gihtit. Shkaqet më të rëndësishme të saj janë eliminimi i shtuar i acidit urik dhe zvogëlimi i aciditetit të urinës.

bc) Pamjaftueshmëria e hipoksantinë-guaninë-fosforibizil-transferazës (HGPRT) (Sëmundja e Lesch-Nyhane-it)

Sëmundja përcillet në mënyrë recesive, e lidhur për gjini dhe karakterizohet me hiperprodukcionin e urateve dhe sindromin neurologjik, i cili përbëhet nga ngecja psikike, spasticiteti, koreoatetoza dhe vetëgjymtimi i dhunshëm. Për shkak të mungesës së HGPRT, për sintezën e sërishme të purineve, nuk mund të shfrytëzohen hipoksantina dhe guanina të cilat formohen gjatë katabolizmit të purineve (dështon sinteza e "shpëtimit"), por shndërrohen në acidin urik. Për t'u kompenzuar kjo, shtohet shumë sinteza "de novo" e purineve dhe kjo rezulton me formimin e shtuar të acidit urik (fig. 6-25). Edhe mungesa e pjesërishme e HGPRT shkakton gihtin e rëndë me tofe dhe gurë në veshke.

bd) Aktiviteti i shtuar i sintetazës PRPP

Janë përshkruar disa familje me shumë të sëmuër me podagër dhe gurë në veshkë, në të cilët hiperuricemia ka qenë pasojë e ndryshimeve të vetive kinetike të PP-ribozë-P sintetazës së tepërt të PP-ribozë-pirofosfatit. Si pasojë e këtij çrregullimi është sinteza e shtuar "de novo" e acidit urik. Enzimi gjendet i koduar në kromozomin X, andaj në familje sëmuren anëtarët e gjinisë mashkullore, kurse femrat janë bartëse asimptomatike.

be) Mungesa e adeninë-fosforibozil-transferazës (APRT)

Lajmërohet si sëmundje familjare, e cila përcillet në mënyrë autosome recesive. Të sëmurit nuk mund të e përdorin sërish adeninën e formuar gjatë katabolizmit të purineve, e cila sekretohet në urinë në sasi të madhe ose së bashku me ksantinë-oksidazën oksidohet në 8-hidroksi-adeninë dhe 2,8-hidroksi-adeninë. Komponimi i fundit tretet për 50 herë më dobët sesa acidi urik dhe mund të shkaktojë formimin e gurëve në veshkë.

bf) Ksantinuria

Mungesa e ksantinë-oksidazës, e pamundëson ose e zvogëlon shumë oksidimin e hipoksantinës në ksantinë dhe në acidin urik. Çrregullimi trashëgohet në mënyrë autosome recesive. Ekziston hipouricemia, kurse të sëmurit eliminojnë sasi më të mëdha të hipoksantinës dhe ksantinës në urinë, andaj ekziston rreziku për formimin e gurëve ksantinikë në veshkë.

bg) Çrregullimet imunologjike të shkaktuara nga çrregullimi i metabolizmit të purineve

Në gjysmën deri në një të tretën e pacientëve me deficitin e kombinuar të imunitetit (shih kapit. e 14-të, II. A), ekziston çrregullimi i dezaminazës së adenozinës (DAA). Fëmijët me çrregullime të tilla, vdesin heret nga infekcionet. Është e përshkruar edhe imunodeficienca me prodhim jo të plotë të limfociteve T, si pasojë e mungesës së nukleozid-fosforilazës purinike (NPP). Në të dyja rastet, nga mungesa e enzimit çrregullohet sinteza e ARN dhe në qelizat T në mënyrë selektive grumbullohet dGTP, metaboliti toksik i purineve.

bh) Hiperaktiviteti i dezaminazës së adenozinës (DAA)

Çrregullimi trashëgohet në mënyrë dominante dhe karakterizohet me aneminë hemolitike dhe me zvogëlimin e ATP-së në eritrocite. Nuk është sqaruar shkaku i rritjes së aktivitetit të DAA.

bi) Mungesa e folateve ose e vitaminës B_{12}

Derivatet e acidit folik janë të nevojshëm si kofaktor në sintezën e unazës së purinës, posaçërisht të atomeve C në pozicionet 2 dhe 8 në unazë. Mungesa e tyre ose mosmundësia e përdorimit të tyre për shkak të mungesës së vitaminës B_{12} mund ta çrregullojnë sintezën e purineve (shih paragrafin II, A2e dhe f).

B. METABOLIZMI I PIRIMIDINEVE

Meqë produktet përfundimtare të pirimidinës janë CO_2 dhe amoniaku, nuk është i njohur ndonjë sindrom klinik, i cili lidhet me çrregullimin e metabolizmit të bazave pirimidine, i cili sipas rëndësisë do të ishte i ngjashëm me podagrën (gihtin). Gjatë ditës sintetizohen 450-700 mg pirimidinë, e cila në sasi molare i përgjigjet sintezës së purineve. Pirimidinet sintetizohen nga parakomponimet e thjeshta, siç janë aspartati, bikarbonatet dhe amoniaku (fig. 6-27). Në fig. 6-27 janë të dukshme vendet e lidhjes kthyese me ndihmën e të cilave rregullohet biosinteza. Shndërrimi i pirimidinë-ribozo-difosfatit në dezoksiribozo-difosfatet përkatëse kryhet me enzime të njëjta si në metabolizmin e nukleotideve të purineve (nukleotid-reduktaza). Si në metabolizmin e purineve, nukleotidet e pirimidineve formohen pjesërisht edhe nga bazat pirimidine të ushqimit, ose formohen me shkatërrimin e nukleotideve të pirimidineve (sinteza "shpëtuese"). Ekzistimi i rrugës së fundit për sintezën e pirimidineve paraqet bazën bio-kimike për përdorimin e barërave kundër tumoreve, siç janë 5-fluoro-uracili, 5-fluoro-citidina dhe 6-azauridina.

1. Aciduria orotike e trashëguar

I përfshinë dy çrregullime të sintezës së pirimidinës, të cilat janë të lidhura me aneminë megaloblastike, leukopeninë, me përparim të dobët të fëmijës dhe me sekretimin e tepërt të acidit orotik (300-5000 herë më tepër). Deri tash janë përshkruar

dhjetëra të sëmurë. Acidi orotik tretet dobët dhe mund të shkaktojë kristalurinë dhe urinim të vështirësuar. Anemia megaloblastike është refraktare ndaj folateve, cianokobalaminës dhe barërave të tjera. Përkundrazi, dhënia e uridinës e normalizon gjendjen. Në tipin I të acidurisë orotike ekziston aktiviteti i zvogëluar i orotat-fosforibozil-transferazës, e cila e katalizon shndërrimin e acidit orotik në OMP dhe orotidinë-5-fosfat-dekarbiksilazës, e cila e katalizon shndërrimin e OMP në UMP (fig., 6-27). Këto enzime, më së shpeshti përcaktohen në eritrocite. Në tipin e rrallë II, mungon vetëm enzimi i dytë. Çrregullimi përcillet në mënyrë autosome recesive.

2. Mungesa e pirimidin-5-nukleotidazës

Pacientët kanë anemi hemolitike dhe eritrocite bazofile të pikëzuara (punktiforme). Çrregullimi përcillet në mënyrë autosome recesive. Në eritrocite, rritet sasia e cistidinë-monofosfatit dhe uridin-monofosfatit, të cilat për shkak të mungesës së pirimidinë-5-nukleotidazës, nuk mund të kalojnë në nukleozidet përkatëse në mënyrë normale. Me gjasë edhe helmimi me plumb, i cili po ashtu karakterizohet me anemi dhe eritrocite bazofile punktiforme, është pasojë e veprimit inkibues të plumbit në 5-nukleotidazën (fig. 6-27).

3. Aciduria orotike dhe orotidinuria të shkaktuara nga barërat

Acidurinë orotike dhe orotidinurinë, mund t'i shkaktojë medikamenti kundërtumoral 6-azauridina dhe alopurinoli, inkibitor i ksantinë-oksidazës.

4. Mungesa e acidit folik dhe vitaminës B_{12}

Acidi tetrahidrofolik, është shumë i nevojshëm për metilimin e dezoksi-uridinë-monofosfatit në dozoksi-timinë-monofosfat. Vitamina B_{12} nuk ndikon drejtpër-drejtë në këtë proces, por gjatë mungesës së saj nuk vep-ron acidi folik. Sinteza e unazës së purinës dhe pirimidi-nës është e çrregulluar (shih paragrafin II. A2, 2 dhe f).

V. Çrregullimet e metabolizmit porfirinik

Porfirinet janë pigmente fluoreshente dhe për nga ndërtimi paraqesin komponime ciklike të formuara nga ngjitja e katër unazave të pirolit me urat metinike (fig. 6-28). Karakteristikë kryesore e tyre është se formojnë komponime me jonet metalike, të cilat lidhen për atomet e tyre të azotit. Për shembull, me lidhjen e jonit të hekurit në formën fero (Fe^{++}) në sisorë formohet hemi, i cili bashkohet me proteinën globinë dhe formohet hemoglobina. Porfirinet janë edhe komponime paraprake të vitaminës B_{12}. Në bimë, me lidhjen e joneve të magnezit prej porfirinës formohet pigmenti fotosintetik, klorofili.

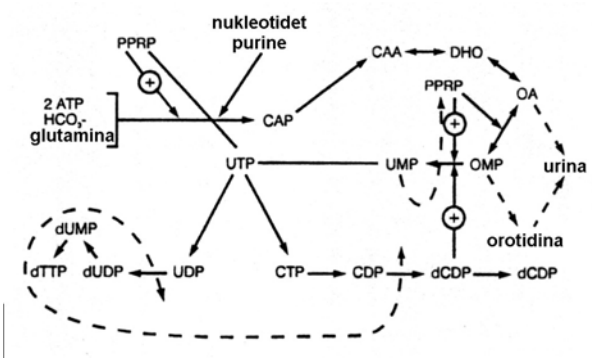
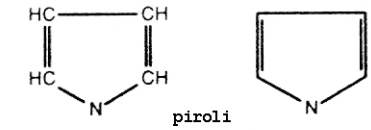


Figura 6-27. *Biosinteza e nukleotideve të pirimidinës. Në vendet ku shigjetat e ndërpresin atë varg, biosinteza rregullohet me lidhjen kthyese. Në fillim formohet acidi karbamil asparatat (ACA). Këto procese i katalizon karbamil-fosfat sintetaza II, gjegjësisht aspartat-transkarbamilaza. Me ndihmën e hidroorotazës formohet acidi dihidroorotik, i cili pastaj përmes dehidrogjenazës dehidroorotike kalon në acidin orotik (AO). Acidi orotik është pirimidina e parë, kurse nga ai formohen pirimidinat tjera. Në fillim lajmërohet orotidinë-5-fosfati (OMP), pastaj uridinë-5 fosfati (UMP), kurse nga ai uridinë-difosfati dhe uridinë-trefosfati (UTP) dhe në fund, citidinë-trefosfati (CTP). Dezoksitimidin-trefosfati (dTTP) formohet nga dezoksiuridinë-monofosfati (dUMP) me ndihmën e enzimit timidilat-sintetazës dhe kinazës. Për shkurtimet tjera shiko legjendën në figurën 6-25.*



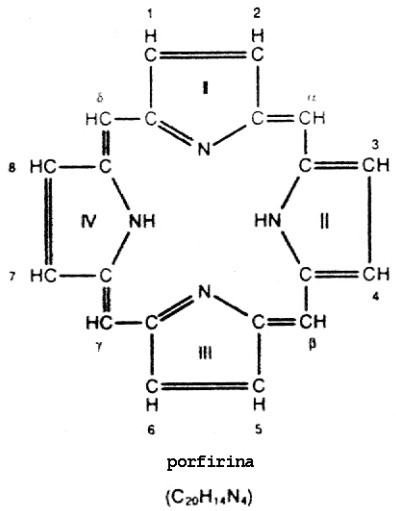


Figura 6-28. *Molekula e porfirinës. Unazat e pirolit shënohen me numra romak I, II, III dhe IV. Urat metinike janë shënuar me α, β, γ, δ. Me numra arab prej 1 deri në 8 janë shënuar atomet e hidrogjenit, të cilat në porfirine zëvendësohen me grupet anësore: acetil (CH_2-CO-OH), propil (CH_2-CH_2-COOH), metil (CH_3) dhe vinil (CH-CH_2).*

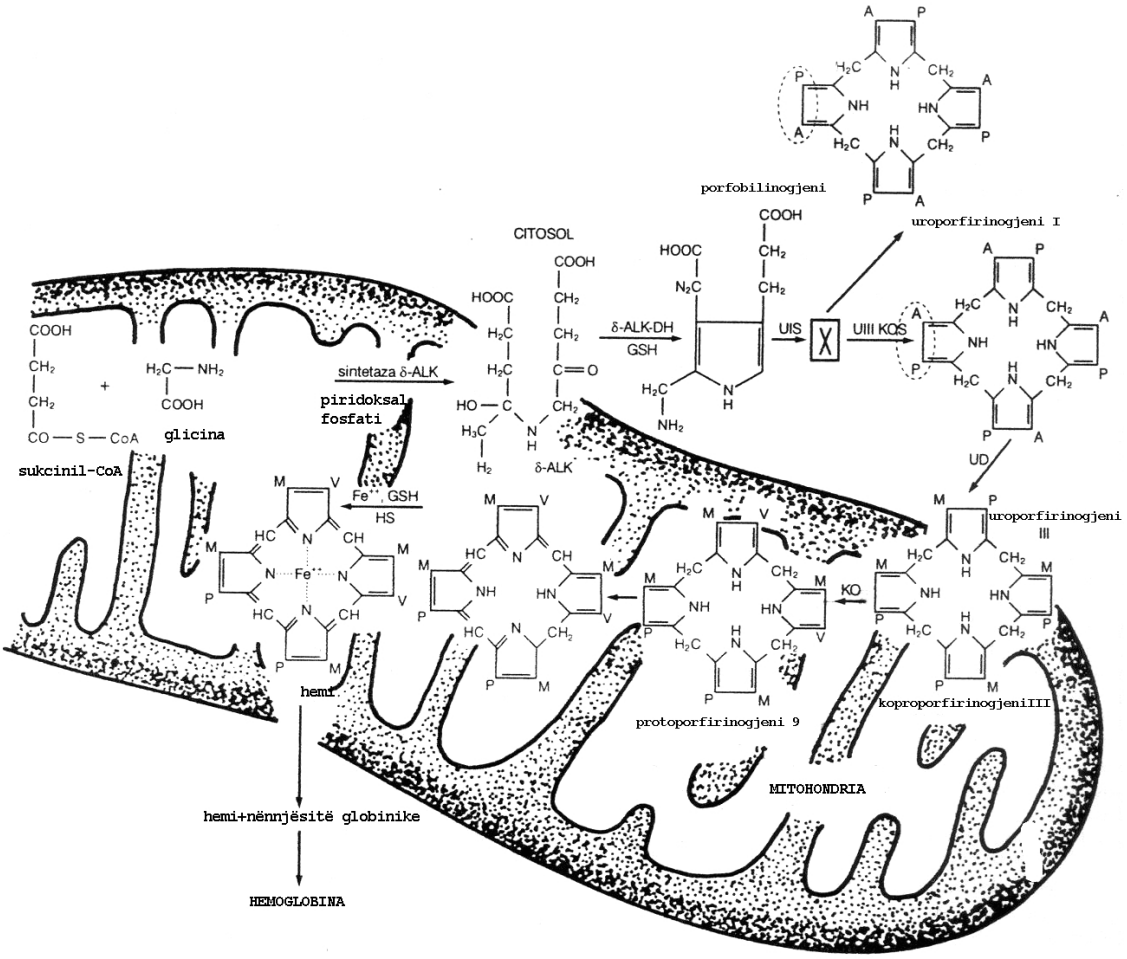


***Figura 6-29**. Biosinteza e hemit. Acetati kalon në α–ketoglutarat, kurse ai me veprimin e koenzimit A shndërrohet në sukcinil-koenzimin A. Forma aktive e sukcinatit ngjitet me kompleksin e piridoksalfosfat-glicinë-enzim sintetazës të acidit δ-aminolevulinik. Dy molekula të këtij acidi nën veprimin e dehidratazës aminolevulinike japin monopirol-porfobilinogjenin. Nga ky me veprimin e sintetazës së uroporfirinogjenit I formohet uroporfirinogjeni I, gjegjësisht me veprimin e kosintetazës së uroporfirinogjenit III formohet uroporfirinogjeni III (mesprodukti i supozuar është i shënuar me X). Me veprimin e dekarboksilazës së uroporfirinogjenit nga uroporfirinogjeni III formohet koproporfirinogjeni III, kurse nga ky me veprimin e oksidazës së koproporfirinogjenit formohet protoporfirinogjeni 9. Me veprimin e oksidazës së protoporfirinogjenit, ai komponim kalon në protoporfirinën 9, nga e cila me veprimin e ferokelazës formohet hemi.*
Në figurë është treguar se cilat pjesë të metabolizmit kryhen në mitohondrie e cilat jashtë tyre. Shkurtesat e përdorura: GTP-guanozinë-trefosfati; GDP - guanozinë-difosfati, Pi - fosfori inorganik; GSH - glutationi; A-δ–AL - acidi δ-aminolevulinik, A-δ-AL-DH - dehidraza aminolevulinike; UIS - sintetaza e uroporfirinogjenit I, UIII KOS - kosintetaza e uroporfirinogjenit III, UD - dekarboksilaza e uroporfirinogjenit, HS - sinteza e hemit, gjegjësisht ferokatalazës, gjegjësisht ferokelataza.

A. SINTEZA E HEMIT

Hemi është metaloporfirinë, e cila përveç hemoglo-binës është pjesë përbërëse edhe e hemopro-teinave të tjera, për shembull citokromeve të mitohondri-eve dhe mikrosomeve, mioglobinës, katalazës dhe oksigjenazës së triptofanit. Vendet kryesore për sintezën e hemit janë palca kockore dhe mëlçia. Pjesa më e madhe e hemit e formuar në palcën kockore shërben për sintezën e hemoglobinës, kurse një pjesë e madhe e hemit të formuar në mëlçi merr pjesë në formimin e hemoprotei-nave të tjera, posaçërisht të citokromeve. Në mëlçi, sintezën e hemit e përcakton sasia dhe aktiviteti i enzimit sintetaza e acidit δ-aminolevulinik, kurse në palcën kockore sinteza varet nga proceset e ndërlikuara të diferencimit të qelizave të brezit eritrocitar. Me ndryshimet në mes metabolizmit të hemit në palcën kockore dhe në mëlçi, mund të sqarohen ndryshimet në manifestimin e fenotipit te gabimet e enzimeve specifike për sintezën e hemit në qelizat e brezit eritrocitar dhe të mëlçisë.

Hemi formohet nga veprimi i katër sistemeve enzimatike, të mitohondrieve dhe katër sistemeve enzimatike të citozoleve me një varg të reakcioneve nga aminoacidi glicinë dhe sukcinil-Co-A të formuara në ciklin e acideve trekarboksile (fig. 6-29). Aktivitetin e enzimit fillestar në ketë varg, sintetazës së acidit δ-aminolevulinik në mëlçi, e kontrollon reakcioni kthyes, i cili

pëërgjigjet shpejtë në nevojat e ndryshuara indore për hem (produktin përfundimtar). Për këtë arsye, mungesa relative e hemit për shkak të lidhjes së hemit me proteina apo për shkak të çrregullimit të sintezës së tij, e nxitë sintezën e acidit δ-aminolevulinik dhe futjen e paraardhësit të hemit në vargun metabolik. Sintezën e këtij enzimi në mëlçi e nxisin disa barëra të tretshme në yndyrna dhe substanca lipofile endogjene (p.sh. steroidet), sepse indukojnë sintezën e monooksigjenazave polisubstrate (shih kapit. e 21-të, II. D2) në të cilat vendoset hemi. Për këtë arsye shtohet sinteza e hemit dhe e paraardhësve të tij. Kjo është shumë e rëndësishme, sepse disa barëra në porfiritë hepatike e keqësojnë sëmundjen me këtë mekanizëm.

Me veprimin e sintetazës së acidit δ-aminolevulinik, formohet acidi δ-aminolevulinik; me veprimin e dehidra-zës aminolevulinike, nga ai formohet porfobilinogjeni, kurse nga ky formohet uroporfirinogjeni, i cili është produkt i parë intermediar i porfirineve. Ekzistojnë katër izomere të mundshme të uroporfirinogjenit, kurse në natyrë lajmërohet vetëm uroporfirinogjeni I dhe III. Izomeri III, është produkt intermediar fiziologjik në zingjirin metabolik deri te protoporfirina 9 dhe hemi, kurse izomeri I mund të shndërrohet vetëm në koproporfirinë. Metabolizmi i mëtejmë i uroporfirino-gjenit III, konsiston në ndryshimin e vargjeve anësore, për të cilën arsye molekulat bëhen gradualisht lipofile, kështu që ndryshon edhe mënyra e eliminimit të tyre nga organizmi. Kështu acidi δ-aminolevulinik i tretshëm në ujë, porfobilinogjeni dhe uroporfirina eliminohen kryesisht ose plotësisht me urinë dhe fekalie, kurse protoporfirina vetëm me fekalie. Me katabolizmin e hemit nuk formohen porfirinat, por tetrapirolet jociklike - ngjyrat biliare.

Derisa porfirinet janë komponime intermediare në sintezën e hemit, porfirinat (përveç protoporfirinës), janë produkte dytësore të këtij metabolizmi, të cilat me oksidimin ireverzibil të porfirinogjeneve përkatëse "ikin" nga vargu i biosintezës dhe duhet të eliminohen nga organizmi. Me oksidim, këto komponime bëhen të qëndrueshme dhe fluoreshente.

B. PORFIRITË

Eliminimi i shtuar i cilitdo nga paraardhësit normalë të sintezës së hemit, ose të produkteve dytësore të kësaj sinteze (së pari të acidit δ-aminolevulinik, porfobilino-gjenit ose porfirinës) me urinë ose fekalie, orienton në ekzistimin e çrregullimit të lindur ose të fituar të meta-bolizmit të hemit. Normalisht, eliminohet vetëm sasia e parëndësishme e këtyre substancave. Më të rëndësishmet prej këtyre çrregullimeve janë të ashtuquajturat porfiritë. Secila porfiri shkaktohet nga mungesa e enzimit specifik, i cili merrë pjesë në biosintezën e hemit. Për këtë arsye, produktet intermediare të kësaj sinteze prodhohen, gru-mbullohen dhe eliminohen në sasi të madhe. Në bazë të vendeve kryesore të sintezës së hemit, në të cilat vie në shprehje çrregullimi metabolik, porfiritë ndahen në eritropoetike dhe metabolike (tab. 6-9).

1. Llojet e porfirive

Porfiria shumë e rrallë *eritropoetike* e lindur (sëmundja e Günther-it), është ekskluzivisht eritro-poetike. Në protoporfiri, grumbullohen porfirinet në qelizat e brezit eritrocitar dhe në indin e mëlçisë, kurse *porfiria akute* intermitente (porfiria e trashëguar sue-deze), *koproporfiria e trashëguar* dhe *porphyria varie-gata* (porfiria jugafrikane e trashëguar), bëjnë pjesë në porfiritë hepatike. Edhe pse përpara, për formën më të shpeshtë të këtyre sëmundjeve, është menduar se është porfiri e lindur hepatike, në të vërtetë bëhet fjalë për mu-ngesën e trashëguar të dekarboksilazës së uroporfirino-gjenit në mëlçi dhe në eritrocite. Megjithatë, ende nuk është sqaruar për ç`arsye ajo shoqërohet shpesh me dëm-timet alkoolike të mëlçisë dhe siderozën e këti organi.

Porfiria toksike e fituar, lajmërohet gjatë marrjes së drithrave të mbrojtura me fungicidin heksaklorbenzen, ose për shkak të ekspozimit hepatotoksineve. Këto helme drejtpërdrejtë e çrregullojnë aktivitetin e dekarboksilazës së uroporfirinogjenit dhe kosintetazës së uroporfirin-ogjenit III. *Helmimi me plumb,* po ashtu shkakton çrregullime të metabolizmit të porfirinave dhe shenja klinike, të cilat ngjajnë me ato në porfirinë intermitente aktive. Dëmtimi kryesor është në eritrocite, ku plumbi e zvogëlon lidhjen e hekurit për protoporfirinë dhe e inkibon formimin e helmit, kështu që në to grumbullohet protoporfirina. Përveç ndryshimeve neurologjike, këta pacientë rëndom nuk kanë karakteristika klinike të porfirive.

2. Pasojat e porfirive

Karakteristikat krysore të porfirive, janë sulmet e kohë pas kohshme të çrregullimit funksional të sistemit nervor dhe ndieshmëria e tepërt e lëkurës në dritën e diellit. Porfiritë, gjatë të cilave shkaktohet formimi dhe eliminimi i shtuar i paraardhësve të porfirinës, acidit δ-aminolevulinik dhe porfobilinogjenit karakterizohen me dukurinë e sindromit neurotik (ndryshimet e perso-nalitetit në kuptimin e depresionit, ngarkesës psikike, dezorientimit dhe halucinacioneve; neuropatia periferike, parestezitë e gjera në kvadriplegji, paralizë të muskujve respirator dhe vdekje). Konsiderohet se kjo shkaktohet, për arsye se këto komponime veprojnë në mënyrë neurotoksike; është e mundur se edhe acidi δ-aminolevulinik, i cili për nga ndërtimi është i ngjashëm me GABA i rritë efektet e tyre në sistemin nervor. Përveç kësaj, këto ndryshime shkaktohen edhe me demielini-zimin e pjesërishëm të fijeve nervore periferike dhe trunore.

Për shkak të neuropatisë së nervave autonomë, çrregullohet lëvizshmëria e lukthit dhe zorrëve deri në ileusin spastik. Kohë pas kohe, lajmërohen dhembje të forta në bark, pështjellim, vjellje dhe opstipacion. Me mekanizëm të ngjashëm, mund të sqarohet terësisht tahikardia e shpeshtë në këta pacientë.

Në porfiritë, në të cilat në mënyrë të shtuar formohen vetëm porfirinet (por jo edhe acidi δ-aminolevulinik, porfobilinogjeni ose porfirinogjeni), zhvillohet tejndieshmëria e lëkurës në dritë (shih kapit. e 31-të, II. A2 dhe të 3-të, III. C).

Për shkak të grumbullimit të porfirineve në dhëmbë dhe në eshtra, formohet e ashtuquajtura *eritrodoncia*. Vetitë pigmentuese të porfirineve manifestohen edhe me atë se te porfiritë fluorescojnë qelizat e brezit eritrocitar, kurse urina është ngjyrë roze, e kuqe në të përtokalltë, e

Tabela 6-9. *Karakteristikat fispatologjike të porfirive*

	PORFIRIAERITROPOETIKE	PORFIRITË HEPATIKE				PORFIRIA ERITROHEPATIKE
	porfiria eritropoetike e lindur	porfiria intermitente akute	koproporfiria e trashëguar	porphyria variegata	porphyria cutanea tarda	protoporfiria
lloji i gabimit enzimatik	çrregullimi i baraspeshës midis aktivitetit të sinte-tazës së uroporfirinogjenit I ose kosintetazës së uroporfirinogjenit III; andaj krijohen sasi të tepërta të uroporfirinogjenit I i cili nuk mund të shërbejë për sintezën e hehemit por shndërrohet në koproporfirinogjenin I i cili nuk mund të metabolizohet mëtej	mungesë e pjesërishme (50%) e sinte-tazës së uroporfirinogjenit	mungesë e oksidazës së koproporfirinogjenit	mungesë e oksidazës së protoporfirinogjenit ose ferokela-tazës	mungon dekarboksilaza e uroporfiri-nogjenit kështu që në mëlçi është e zvogëluar sinteza e hemit (ndoshta mu-ngon edhe sintetaza e uroporfiri-nogjenit III meqë krijohet për së tepërmi porfirinë të izomerit 1)	mungesa e pjesërishme e ferokelatazës hkakton grumbullimin e protoporfiri-neve në qelizat e brezit eritrocitar; prej eritrociteve të vjetra këto arrijnë në plazmë dhe grumbullohen në mëlçi
		me lidhjen e përkundërt e stimulojnë aktivitetin e sintetazës së acidit δ-aminolevulinik kështu që krijohwen sasi të tepërta të acidit δ-aminolevulinik				
trashëgohet	mënyra autosome recesive pacientët ja-në homozigot)	mënyra autosome domina-nte	mënyra autosome domina-nte	mënyra autosome domina-nte	mënyra autosome domina-nte (mundet edhe e fituar)	mënyra autosome dominante
gabimi metabolik zë fill në	qelizat e brezit eritrocitar	mëlçi	mëlçi	mëlçi	mëlçi e ndonjëherë në qelizat e brezit eritrocitar	qelizat e brezit eritrocitar dhe mëlçi
sëmundja vërehet	në periudhën fetale, menjëherë pas lindjes apo në fëmijërin e hershme	në moshën 15 deri 40 vjeçare	në cilëndo moshë (kryesisht pas pubertetit)	në moshën 20 dhe 30 vjeçare	në moshën 40 deri 60 vjeçare	në fëmijërinë e hershme
shenjat klinioke: dëmtimet e lëkurës për shkak të tejndieshmë-risë në dritë	po	jo	rrallë herë	po	po (me rastin e marrjes së tepruar të hekurit, hemoside-rozës dhe marrjes së estrogjeneve)	po
ataqet e dhembjeve në bark, sindromi neuropsikiatrik	jo	po	po	po	jo	jo
ndryshimet laboratorike:						
në eritrocite:						
uroporfirina	+++	N	N	N	N	N
koproporfir.	++	N	N	N	N	+
protoporfirina	(+)	N	N	N	N	+++
në urinë						
ac. δ-aminolevulinik	N	(+++)	(+++)	(+++)	N	N
porfobilinogj.	N	(+++)	(+++)	(+++)	N	N
uroporfirina	+++	++	+	+	+++	N
koproporfir.	++	N	++	++	+	(+)
në feces:						
koproporfir.	+	N	+++	+	(+)	(+)
protoporfirina	+	N	+	+++	N	++

Legjenda: N - normale, + - përqëndrimi ose eliminimi i rritur; ++ - i rritur mesatarisht; +++ - shumë i rritur; (+) - i rritur vetëm në disa pacientë, (+++) - i rritur shpesh vetëm gjatë kohës së sulmeve akute të sëmundjes.

kuqe sikur vera ose ngjyrë gështenje, në varshmëri nga lloji i komponimit, i cili eliminohet me të.

Lajmërimin e shenjave klinike të sëmundjes në pacientin me porfirin hepatike, mund ta nxitë dhënia e disa barërave (barbituratet, etanoli, grizeofulvina, hidantoina, meprobamati, klorokina, metildopa, sulfonamidet, etj.), uria, infekcionet bakteriale dhe hormonet seksuale, në radhë të parë estrogjenet. Për shembull, barbituratet e

nxisin formimin e citokromit P-450 në mëlçi, kurse kjo e rritë nevojën për sintezën e hemit, e me këtë edhe aktivitetin e sintetazës së acidit δ–aminolevulinik në mëlçi. Meqë metabolizmi i ndryshuar gjenetikisht nuk mund t'i plotësojë këto nevoja, atëherë grumbullohen paraardhësit e hemit dhe manifestohet sëmundja.

Veprimi i hormoneve seksuale mund ta sqarojë faktin se shenjat e sëmundjes gati kurnjëherë nuk lajmërohen para pubertetit, se janë më të shpeshta te femrat sesa te meshkujt dhe që sulmet e porfirisë janë më të shpeshta në fazën luteinike të ciklit menstrual dhe në shtatzëni.

Uria po ashtu e nxitë aktivitetin e sintetazës së acidit δ-aminolevulinik dhe shkakton manifestimin e sëmundjes, kurse glukoza e inkibon në mënyrë të fuqishme formimin e këti enzimi dhe e pengon lajmërimin e sulmit.

VI. Testet e metabolizmit të elementeve në gjurmë

A. PROCEDURAT ANALITIKE PËR ZBULIMIN DHE MATJEN E PËRMBAJTJES SË ELEMENTEVE NË GJURMË

Elementet në përqendrime proporcionalisht më të mëdha në materialin biologjik, për shembull hekuri, bakri dhe zingu, magnezi e kalciumi, maten drejtpërdrejtë në mostrën e serumit ose plazmës me spektrometrinë emituese ose absorbuese. Elementet, të cilat janë të pranishme në përqëndrime shumë të vogla, përcaktohen pas djegies ose koagulimit të mostrës. Pa marrë parasysh procedurat analitike të cilat aplikohen, një ndër etapat më të rëndësishme të analizës është marrja dhe përgatitja e mostrës së pakontaminuar. Parakusht për analiza të suksesshme, janë epruvetat kimikisht të pastra dhe gjilpërat, ose tubuset e plastikës të cilat në kontakt me gjakun nuk "lëshojnë" përbërësit e vet. Gjatë matjes së elementeve të avullueshme, siç janë seleni, zhiva ose antimoni, duhet pasur kujdes në temperaturë. Më e përshtatshme është që përgatitja dhe analiza të punohet në hapësirën e cila jo vetëm që është "e pastër", por edhe sterile.

Metodat për matjen e elementeve në gjurmë janë: spektrometria atomike emisionale dhe absorbuese, metoda e aktivizimit neutronik dhe metoda e spektrometrisë së plazmës së indukuar. Secila është e ndieshme gjatë matjes në sistemin e një komponente (p.sh. tretja e elementeve në thartirë), kurse në shembullin e materialit biologjik, duhet njohur mirë të gjithë faktorët, të cilët mund të rrisin ose zvogëlojnë në mënyrë të rrejshme rezultatin ose që e bëjnë të pamundur analizën. Burimet më të rëndësishme të gabimeve gjatë matjes janë:

a) Matriksi proteinik: dallimet në viskozitet, dendësi dhe shtypje të materialit biologjik proteinik dhe tretjeve standarde të elementeve me ndihmën e të cilave standardizojmë instrumentet, mund të japin rezultate të gabuara;

b) Interreakcionet kimike: disa elemente e pengojnë disocimin e plotë të elementeve të tjera, ose e zbusin sinjalin fotometrik; për shembull, vështirësitë gjatë matjes së kalciumit në prezencë të sasisë së madhe të fosforit

c) Përputhshmëria e spektrit: për shkak të vijave emituese të afërta ose pjesërisht të përputhura (mbuluara) të elementeve të ndryshme;

d) Pengesat jonizuese: varën nga temperatura e flakës gjatë matjes, ashtu që është e nevojshme zgjedhja e drejtë e përzierjes së gazërave.

1. Kromi

Përcaktimi i kromit është bërë i rëndësishëm, kur është vendosur hipoteza për funksionimin e tij në zhvillimin e aterosklerozës dhe sëmundjes së sheqerit. Roli themelor i kromit është në potencimin e veprimit të inzulinës. Analiza e kromit në plazmë, me metodën e spektro-metrisë atomike apsorbuese, gjatë përpunimit ose mospërpunimit paraprak të tij, me djegien e materialit organik, tregon lëkundje të madhe (2,7-13,4 nmol/L). Mostra e gjakut duhet të merret me kateterin e plastikës në epruvetat posaçërisht të përgatitura të plastikës. Xhami i silikatit të borit dhe gjilpërat injektuese e lëshojnë kromin dhe e kontaminojnë gjakun.

2. Kobalti

Kobalti është pjesë e rëndësishme e strukturës së vitaminës B_{12}. Përqëndrimet normale të tij janë 20,4-33,9 nmol/L; të përcaktuara me metodën e aktivizimit neutronik ose spektroskopisë emisionale, nuk tregojnë lëkundje aq të mëdha si te elementet tjera në gjurmë.

3. Bakri

Është pjesë përbërëse e shumë enzimeve dhe proteinave; merr pjesë në zhvillimin e indit lidhor, kurse është i rëndësishëm për funksionin e sistemit nervor. Përqëndrimet e publikuara normale kanë lëkundje prej 11,0 deri 24,23 mmol/L. Varët nga faktorët e ambientit dhe ushqimi. Absorbimi i bakrit nga ushqimi varet nga përmbajtja e elementeve tjera në ushqim (zingu, hekuri, kalciumi). Rritja e sasisë së zingut në ushqim e zvogëlon absorbimin e bakrit dhe e shkakton hiperkolesteroleminë.

4. Mangani

Është i pranishëm në metaloenzimet e ndërlikuara. Përqëndrimet mesatare sillen prej 9,1 deri në 12,7 nmol/L. Përmbajtja e manganit në eritrocite është 26 herë më e madhe sesa në serum; kjo e dhënë tregon atë që duhet kushtuar vemendje të posaçme përgatitjes së serumit; ai duhet të jetë pa shenja të hemolizës.

5. Zhiva

Zhiva është e njohur si element helmues, posaçërisht në Suedi dhe në Japoni. Pjesa më e madhe e zhivës në këto vende merret me ushqim (peshku). "Vlerat normale" mesatare në plazmë janë më pak se 0,25 mmol/L. Ana-liza e zhivës në plazmë bëhet me metodën e modifikuar të spektrometrisë

absorbuese atomike; me këtë rast matet posaçërisht zhiva organikisht e lidhur dhe ajo inorganike.

6. Molibdeni

Molibdeni është element esencial dhe pjesë përbërëse e ksantinë-oksidazës e flavoenzimeve tjera. Përqëndrimi i tyre në plazmë është 5,86 deri 8,23 nmol/L, por janë gjetur edhe përqëndrime shumë më të mëdha. Përgatitja e mostrës së pandotur duket se është pjesa më e rëndësishme e procedurës analitike. Metoda e aktivizimit neutronik është më e preferuara.

7. Nikli

Ky është element esencial. Deri tash nuk është i njohur mirë funksioni i tij. Përmbajtja e niklit në serum e caktuar me metodën e spektrometrisë atomike absorbuese është mesatarisht 19-78 nmol/L. Duket se përmbajtja e tij trupore varet nga faktorët e rrethit dhe nga ushqimi.

8. Seleni

Seleni është element esencial për shkak të pjesëma-rrjes në sistemin e glutation-peroksidazës. Detyra fiziolo-gjike e selenit është e ngjashme me vitaminën E, sepse glutation-peroksidaza e katalizon rrugën alternative të metabolizmit të peroksidazave. Përqëndrimi i selenit në plazmë varet nga ushqimi. Personat e rritur kanë 0,8 deri 3,2 μmol/L selen në serum (të caktuar me metodën e aktivimit neutronik).

9. Zingu

Përcaktimi biokimik i zingut në serum varet nga mënyra e përgatitjes së serumit. Gjatë hemolizës fitohen vlera jo të sakta, sepse përmbajtja e zingut në qeliza është shumëfish më e madhe sesa në plazmë. Me metodën e spektroskopisë atomike absorbuese, është vërejtur se përqëndrimi normal i zingut është 10,7-22,0 μmol/L. Lëkundjet ditore varen nga ushqimi.

10. Alumini

Analiza e aluminit në serum me metodën e spektroskopisë atomike absorbuese, bëhet me përdorimin e flakës së grafitit. Preferohet shtimi i detergjentit (triton x 100), i cili e pengon reakcionin me materialin organik. Më së miri është që të aplikohet metoda e përgatitjes së mostrës me djegien e plotë të materialit organik, pas së cilës procedurë tretet pjesa minerale në acidin klorhidrik dhe analizohet me spektroskopinë atomike absorbuese, ose me aktivizimin neutronik. Në serumin e njerëzve të shëndoshë janë publikuar vlerat normale me diapazon të gjerë të përqëndrimeve (0,22-2,0 μmol/L).

11. Antimoni

Është element i rëndësishëm në mjekësinë tropikale, por pa detyrë të caktuar biologjike në organizëm. Meqë antimoni është pjesë përbërëse e kuarcit, gjatë përgatitjes së mostrës me degien e serumit është me rëndësi kualiteti i enës në të cilën përpunohet serumi. Me metodën e aktivizimit neutronik janë gjetur përqëndrime të antimonit në plazmë në vlerat prej 2,7-5,8 nmol/L.

12. Arseni

Përkundër toksicitetit të tij, arseni është element esencial në përqëndrime të vogla. Me metodën e aktivizimit neutronik te njerëzit e shëndoshë është gjetur përqëndrimi prej 0,014 μmol/L.

13. Bromi

Sikurse për arsenin, edhe për bromin rëndësia biologjike edhe sot është e panjohur Përqendrimi i tij në plazmë varet nga përmbajtja e tij në ushqim ose në barëra. Përqëndrimi mesatar te njerëzit e shëndoshë është 0,18 mmol/L.

14. Celziumi

Është element, i cili nuk ka funksion të njohur vital, megjithatë përqëndrimi i tij në eritrocite është deri 6 herë më i lartë se në serum (4,78-8,04 nmol/L), andaj supozohet se mund të jetë i rëndësishëm për ndonjë funksion të eritrociteve.

B. TESTET E METABOLIZMIT TË VITAMINEVE

Njohja e funksioneve biologjike të vitamineve, kërkon zhvillimin e metodave shumë të ndieshme për përcaktimin e tyre në materialin biologjik. Metodat të cilat janë cekur në tabelëm 6-10, janë ndarë në ato me të cilat mund të caktohet përqëndrimi i vitamineve (metodat direkte) ose përqëndrimi i atyre substancave përqëndrimi i të cilave varët nga përqëndrimi i vitamineve (metodat indirekte). Zgjedhja e procedurës varet nga specificiteti dhe ndieshmëria e metodës dhe nga përqendrimi i pritur i vitamineve. Metodat imunokimike, metodat kromato-grafike të lëngjeve nën shtypje të lartë (KLPL) dhe metodat fluorimetrike sipas kësaj kanë përparësi ndaj procedurave tjera të përmendura.

Tabela 6-10. *Metoda për përcaktimin e përqëndrimit të disa vitamineve në serum*

VITAMINA	EMËRI KIMIK	METODAT	VLERA NORMALE
A	retinoli	kolorimetrike fluorimetrike KLT	S: 30 –65 μg/100 ml apo 1.05 – 2.27 μmol/L
D_2	kalciferoli	KLT radioimunokimike	varësisht nga mosha dhe metoda
D_3	kolekalciferoli dhe derivatet e tij	radioimunokimike KLT	
B_1	tiamina	fluorimetrike mikrobiologjike	varësisht nga mosha dhe metoda
B_2	riboflavina	fluorimetrike mikrobiologjike	varësisht nga mosha dhe metoda
B_6	piridoksina piridoksali	enzimatike radiometrike	P: 3.6 – 18 ng/ml 14.6 – 72 μmol/L
acidi folik	acidi pteroil-glutaminik	radiokimike	S: 3 – 25 μg/ml
B_{12}	cianokobalamina	radioimunokimike mikrobiologjike	S: 220 – 940 pg/ml apo 162 – 694 pmol/L
C	acidi askorbik	kolorimetrike	P: 0.6 – 2.0 mg/100 ml apo 34 – 114 μmol/L
E	tokoferoli	KLT kolorimetrike	S: 0.5 – 2.0 mg/dl apo 11.6 – 46.4 μmol/L
K	naftokinon	tërthorazi, duke përcaktuar kohën protrombinike	

Shkurtesat: S = serumi, P = plazma, KLT kromatografia në lëngun me tension të lartë

7

Çrregullimet e metabolizmit të ujit dhe elektroliteve

Përmbajtja

I. Çrregullimet e metabolizmit të ujit dhe natriumit të trupit (T. Ronçeviq) 218
A. SHPËRNDARJA DHE PËRMBAJTJA E LËNGJEVE TË TRUPIT 218
B. RREGULLIMI I PËRMBAJTJES SË NATRIUMIT DHE UJIT TË TRUPIT 219
1. Rregullimi i natriumit të trupit 219
2. Rregullimi i përmbajtjes së ujit 220
C. ÇRREGULLIMET E VËLLIMIT TË LËNGUT JASHTËQELIZOR 222
1.Hipovolemia 222
a) Patogjeneza e hipovolemisë 222
b) Përmbajtja e zvogëluar e natriumit 222
c) Pasojat fispatologjike të hipovolemisë 223
2.Hipervolemia 223
a) Patogjeneza e hipervolemisë 224
b) Sasia e shtuar e natriumit 224
c) Pasojat fispatologjike të hipervolemisë 224
Ç. ÇRREGULLIMET E SHTYPJES OSMOTIKE (OSMOLALITETIT) TË LËNGJEVE TË TRUPIT 225
1. Hipoosmolaliteti (hipotonia) e lëngut jashtëqelizor apo lëngjeve të trupit 225
2. Hiperosmolaliteti (hipertonia) e lëngut jashtëqelizor (lëngjeve të trupit) 226
D. ÇRREGULLIMET E SHOQËRUARA TË PËRMBAJTJES SË NATRIUMIT DHE TË UJIT 227
1.Hipernatriemia me përmbajtje të zvogëluar të natriumit 227
2.Hipernatriemia me përmbajtje të shtuar të natriumit 227
3.Hiponatriemia e shoqëruar me hipovolemi 227
4.Hiponatriemia pran hipovolemisë 228
II. Çrregullimet e shpërndarjes së lëngjeve të trupit (Z. Kovaç dhe S. Gamulin) 228
A. ÇRREGULLIMET E KALIMIT TË LËNGUT NËPËR MEMBRANËN KAPILARE, KLASIFIKIMI PATOGJENIK I EDEMEVE 229
1.Lloji hemodinamik i edemes 229
2. Lloji onkodinamik i edemes 229
3. Lloji limfodinamik i edemes 229
4. Lloji angiomural i edemes 229
B. EDEMET TE ÇRREGULLIMET E SISTEMEVE TË VEÇANTA FUNKSIONALE 229
C. SHPËRNDARJA DHE VEPRIMI I EDEMEVE 230
Ç. EKSUDATI DHE TRANSUDATI 231
III. Çrregullimet e metabolizmit të kaliumit (T. Ronçeviq) 231
A. SHPËRNDARJA E KALIUMIT NË LËNGUN E TRUPIT 231
B. RREGULLIMI I EKSKRETIMIT TË KALIUMIT 231
C. ÇRREGULLIMET E PËRQËNDRIMIT TË KALIUMIT NË PLAZMË 233
1. Hipovolemia 233
a) Hipokaliemia për shkak të shpërndarjes së kaliumit në lëngjet e trupit 233
b) Hipokaliemia për shkak të përmbajtjes së zvogëluar të kaliumit në organizëm 233
2. Hiperkaliemia 234
a) Hiperkaliemia për shkak të shpërndarjes së kaliumit në lëngjet e trupit 234
b) Hiperkaliemia për shkak të përmbajtjes së shtuar të kaliumit në organizëm 234
Ç. PASOJAT FISPATOLOGJIKE TË ÇRREGULLIMIT TË METABOLIZMIT TË KALIUMIT 235
1.Hipokaliemia dhe mungesa e kaliumit (kaliopenia) 235
a) Muskujtë 235
b) Zemra 235
c) Veshka 235
ç) Baraspesha acidobazike 236
d) Metabolizmi i karbohidrateve 236
2. Hiperkaliemia 236
a) Zemra dhe muskujtë skeletor 236
b) Veprimet e tjera 237
IV. Çrregullimet e metabolizmit të kalciumit, fosfateve dhe magnezit (A. Marushiq) 237
A. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TË KALCIUMIT 237
1. Hipokalciemia dhe veprimet e saja 238
a) Sistemi nervor 241
b) Sistemi muskular 241
c) Zemra 242
ç) Sistemi kockor 242
2. Hiperkalciemia dhe veprimet e saja 242
a) Sistemi nervor 243
b) Sistemi muskular 243
c) Zemra dhe sistemi enorë 243
ç) Sistemi kockor 243
d) Sistemi digjestiv 243
e) Veshka 244
f) Deponimi i tepricës së kalciumit në indet e buta 244
3. Çrregullimet e ekskretimit të kalciumit me urinë 244
a) Hipokalciuria 244
b) Hiperkalciuria 245
B. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TË FOSFATEVE 246
1. Hipofosfatemia 246
a) Hipofosfatemia akute 247
b) Hipofosfatemia kronike 247
c) Veprimet e hipofosfatemisë 247
2. Hiperfosfatemia 248
a) Hiperfosfatemia për shkak të mbingarkimit me fosfate 248
b) Hiperfosfatemia për shkak të dështimit të sistemit të rregullimit të fosfateve 248
c) Veprimet e hiperfosfatemisë 249
C. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TË MAGNEZIT 249
1. Mungesa e magnezit 249

a) Mungesa e magnezit për shkak të çrregullimeve në sistemin digjestiv 249
b) Mungesa e magnezit për shkak të çrregullimit të ekskretimit me veshkë 250
c) Mungesa e magnezit për shkak të çrregullimeve endokrine dhe metalike 250
ç) Veprimet e mungesës së magnezit 250
2. Teprica e magnezit 251
a) Veprimet e tepricës së magnezit 251
V. Vlerësimi i çrregullimeve të metabolizmit të ujit dhe elektroliteve (J. Shprug) 251
A. VLERËSIMI I VËLLIMIT TË GJAKUT PARA DHE PAS GJAKDERDHJES 252
B. METODA E VLERËSIMIT TË GJENDJES SË HIDRATIMIT ME MBIZOTËRIM TË HUMBJES SË UJIT 252
1. Vlerësimi i hidratimit në bazë të shikimit të pacientit 252
2. Vlerësimi i hidratimit në bazë të matjeve ditore të peshës së trupit 253
3. Vlerësimi i hidratimit me përcjellje të kontinuar të humbjes së lëngut 253
4. Vlerësimi i humbjes së ujit me matje të natriumit në serum 253
5. Vlerësimi i humbjes së ujit me përcaktimin e përqëndrimit të gjithëmbarshëm në serum 254
6. Metoda e vlerësimit të humbjes së ujit me matjen e klorideve në serum 254
7. Vlerësimi i hidratimit nga ndryshimet e vlerave të hematokritit (Htc) 254
8. Vlerësimi i hidratimit me analizën e përbërësve të gjakut 255
9. Vlerësimi i hidratimit nga vëllimi mesatar i eritrociteve (VMQ) dhe vlera mesatare e përqëndrimit të hemoglobinës në eritrocit (PMQH) 255
C. VLERËSIMI I GJENDJES SË HIDRATIMIT ME MBIZOTËRIMIN E HUMBJES SË NATRIUMIT 255
Ç. VLERËSIMI I HIDRATIMIT NË GJENDJET ME TEPRICËN E UJIT (NATRIUMI I GJITHËMARSHËM I TRUPIT RELATIVISHT NORMAL) 256
D. VLERËSIMI I HIDRATIMIT NË GJENDJET ME EDEMË (TEPRICA DOMINANTE E NATRIUMIT) 257
E. VLERËSIMI I ÇRREGULLIMIT TË METABOLIZMIT TË KALIUMIT 257
F. VLERËSIMI I ÇRREGULLIMIT TË METABOLIZMIT TË KALCIUMIT 258
G. VLERËSIMI I ÇRREGULLIMIT TË MAGNEZIT 259

I. Çrregullimet e metabolizmit të ujit dhe natriumit të trupit

Çrregullimet fispatologjike të metabolizmit të ujit, është shumë vështirë të ndahen nga çrregullimet e përmbajtjes së natriumit të trupit. Për këtë arsye, këtu i shqyrtojmë së bashku, megjithëseë më vonë në kapitull i kemi ndarë çrregullimet e këmbimit të joneve të tjera të trupit.

A. SHPËRNDARJA DHE PËRBËRJA E LËNGJEVE TË TRUPIT

Lëngjet e trupit janë tretje të elektroliteve dhe joelektroliteve në ujë. Organizmi përmbanë rreth 42 L lëng (60% të peshës së trupit), pjesa më e madhe e të cilit (rreth 2/3) gjendet në qeliza, kështu që quhet lëng qelizor. Në pjesën tjetër janë të zhytura qelizat, kështu që këtë lëng e quajmë lëngu jashtëqelizor (fig. 7-1). Kufirin midis këtyre dy hapësirave e bënë membrana qelizore, e cila ka dy veti të rëndësishme për shqyrtim të mëtejmë: a) lëshueshmëri të plotë për ujin, por jo edhe për substancat e tretura dhe b) pompen për Na-K, me të cilën natriumi nxirret nga qeliza dhe në qelizë futet kaliumi. Kjo bënë që në të dy anët e membranës, përqëndrimi i gjithëmbarshëm i grimcave osmotikisht aktive të jetë i njëjtë, ndërsa përqëndrimi i elektroliteve të veçanta të dallon dukshëm.

Në lëngun qelizor, gjendet gati i tërë (rreth 98%) kaliumi; me anionet përcjellëse (fosfatet dhe sulfatet ai është bartës i osmolalitetit qelizor. Falë transportit aktiv nga qeliza (pompa Na-K), natrium në qelizë ka pak.

Në lëngun jashtëqelizor gjendet gati i tërë (98%) natriumi i organizmit; me anionet përcjellëse (bikarbo-natet, kloridet), ai është bartës i osmolalitetit (përqëndri-met e gjithëmbarshme të grimcave, joneve dhe moleku-leve të tretura) të lëngut jashtëqelizor (tab. 7-1). Pra nuk ekziston rezerva qelizore e natriumit (krahaso me ujin dhe kaliumin).

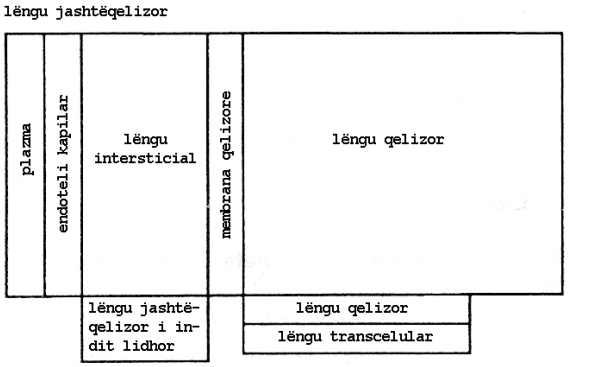


Figura 7-1. *Prezentimi skematik i shpërndarjes së lëngjeve të trupit.*

Meqë natriumi me anionet përcjellëse më së shumti kontribon në osmolalitetin e gjithëmbarshëm të lëngut jashtëqelizor, në situatat normale ndryshimet e përqëndrimit të natriumit dhe ndryshimet e përqëndrimit të lëngur jashtëqelizor, janë të njëkohshme dhe të njëkahshme. Kështu, hipernatremia bëhet sinonim për hiperosmolalitet, ndërsa hiponatriemia për hipoosmola-litet të lëngut jashtëqelizor.

Pjesa e lëngut jashtëqelizor, përbëhet nga lëngu intersticial dhe intravaskular (plazma). Sasia e plazmës është rreth 3 L apo 7% nga lëngu i gjithëmbarshëm i trupit. Këto dy hapësira të lëngut jashtëqelizor janë të ndara me membranën kapilare, e cila është e përshkueshme jo vetëm për ujë, por edhe për të gjitha substancat e tretura, pos proteinave të plazmës (krahaso me membranën qelizore).

Kështu në hapësirën intravaskulare mbahen proteinat, grimcat e vetme osmotikisht aktive në membranën kapilare. Shtypja koloido-osmotike e proteinave të plazmës është vetëm

rreth 3,3 kPa, por është e rëndësishme për këmbimin e lëngut nëpër membranën kapilare. Në situatat normale, lëngu jashtëqelizor është i ndarë ashtu që 20 deri 25% të lëngut gjenden në hapësirën vaskulare, ndërsa pjesa tjetër është lëngu intersticial.

Tabela 7-1. *Faktorët që përcaktojnë osmolalitetin* e plazmës

	mmol/kg	%
natriumi dhe anionet përcjellëse	270	92
kaliumi dhe anionet përcjellëse	7	
kalciumi dhe anionet përcjellëse	3	
magnezi dhe anionet përcjellëse	1	
karbamidi	5	8
glukoza	5	
proteinat	1	
gjithsej	292	100

Në vëllimin e plazmës ndikon ndryshimi i vëllimit të lëngut jashtëqelizor dhe ndryshimi i i shpërndarjes së tij. Me fjalë tjera, vëllimin e zvogëluar të plazmës mund ta gjejmë me rastin e vëllimit të zvogëluar të lëngut jashtëqelizor, por edhe atëherë kur ky është normal (shpërndarja).

Lëngun transcelular e krijojnë sekretet e qelizave epiteliale (mukusi, përmbajtja e lukthit, bila, lëngjet e pankreasit dhe zorrëve të holla). Nga lëngu intersticial është i ndarë me shtresën e qelizave epiteliale midis të cilave janë poret e shumëta. Në situata normale, pjesa më e madhe reabsorbohet në lëngun jashtëqelizor, kështu që humbja e lëngut transcelular duhet kuptuar si humbje e lëngut jashtëqelizor.

Vëllimet e lëngut qelizor dhe jashtëqelizor, varen nga sasia e grimcave osmotikisht aktive në këto hapësira. Kështu, vëllimi i lëngut jashtëqelizor është dhënë me sasinë e natriumit në të ndërsa vëllimi i lëngut qelizor me sasinë e kaliumit në këtë lëng. Falë gradientit osmotik, midis këtyre hapësirave, uji kalon lirisht. Sasia e gjithmbarshme e kaliumit në organizëm, është më e madhe se sasia e gjithmbarshme e natriumit dhe vëllimi i lëngut qelizor është më i madh sesa vëllimi i lëngut jashtëqelizor.

Rregulli themelor i shpërndarjes së lëngjeve të trupit është se, mungesa apo teprica e ujit që është krijuar në cilëndo hapësirë, shpërndahet ashtu që një e treta i takon lëngut jashtëqelizor, kurse dy të tretat atij qelizor (fig. 7-1). Për shembull, humbja e 3 L ujë nga lëngu jashtëqelizor, do të shpërndahet në të dy hapësirat, ashtu që pas vënies së baraspeshës, mungesa e ujit në lëngun jashtëqelizor është 1 L, ndërsa në ate qelizor 2 L. Nëse nuk ka pasur humbje të grimcave osmotikisht aktive, do të rritet osmolaliteti në të dy hapësirat. Në këtë rast, humbja e plazmës do të jetë vetëm 200 deri 250 ml. Në pajtim me këtë, humbja e ujit të pastër rrallë shkakton shenja të hipovolemisë, por gjithashtu e rritë osmolalitetin.

Rregulla e dytë është se humbja e natriumit nga lëngu jashtëqelizor e zvogëlon osmolalitetin e tij dhe e lëvizë ujin nga lëngu jashtëqelizor në atë qelizor. Pas vënies së baraspeshës, vëllimi i lëngut jashtëqelizor, do të zvogëlohet (si pasojë edhe vëllimi i plazmës dhe hapësira intersticiale). Përqëndrimi i natriumit në lëngun jashtëqelizor, nuk do të ndryshojë dukshëm, meqë tani sasia më e vogël e natriumit gjendet në vëllim më të vogël. Pra, rezultat definitiv është vëllimi i zvogëluar i lëngut jashtëqelizor, pa ndryshim të përqëndrimit të natriumit. Ngjashëm me këtë, në gjendjen e grumbullimit (tepricës) së natriumit në lëngun jashtëqelizor; rezultat definitiv është rritja e vëllimit të tij pa ndryshim të dukshëm të përqëndrimit të natriumit. Andaj, me vlerësimin e vëllimit të lëngut jashtëqelizor, fitojmë të dhëna për përmbajtjen e natriumit në organizëm, ndërsa përqëndrimi i natriumit apo osmolaliteti i lëngut jashtëqelizor, na shërbenë për vlerësimin e përmbajtjes së ujit të gjithëmbarshëm në organizëm.

B. RREGULLIMI I PËRMBAJTJES SË NATRIUMIT DHE UJIT TË TRUPIT

1. Rregullimi i natriumit të trupit

Vëllimi i lëngut jashtëqelizor nuk do të ndryshojë kur nuk ndryshohet përmbajtja (sasia) e natriumit të trupit. Natriumi merret me ushqim, në sasi prej disa gramë e deri në disa dhjeta gramë në ditë, meqë nuk ekziston kontrolli i saktë i marrjes (nuk ekziston ndiesia "e etjes për natrium"). Për këtë arsye, duhet të ekzistojë rregullim i fortë i ekskretimit të natriumit nga organizmi; këtë detyrë me sukses e kryen veshka. Në situata normale ekskretimi jashtëveshkor i natriumit është minimal.

Në gjendjen e baraspeshës, sasia e natriumit të ekskretuar duhet të jetë e barabartë me sasinë e marrë të natriumit. Kur zvogëlohet vëllimi i lëngut jashtëqelizor, zvogëlohet natriureza, ndërsa kur vëllimi i lëngut jashtëqelizor rritet, zvogëlohet reabsorbimi i natriumit në veshkë. Veshka zotëron me natriumin varësisht nga ndryshimet e vëllimit të lëngut jashtëqelizor. Ajo vëren edhe ndryshimet më të vogla të vëllimit të tij, ashtu që në vendet e ndryshme të qarkullimit të gjakut ekzistojnë receptorët, të cilët vërejnë ndryshimin lokal të vëllimit apo të shtypjes së enës së gjakut. Pra, kemi të bëjmë me mekanoreceptorët, të cilët janë të vendosur në vendet me rëndësi "strategjike" (tab. 7-2).

Tabela 7-2. *Vendosja e mundshme e mekanoreceptorëve për venerimin e ndryshimeve të vëllimit të lëngut jashtë-qelizor*

Në vena (receptorët vëllimor)
- ventrikuli i djathtë
- atriumi i majtë
Në arterie (baroreceptorët)
- harku i aortës, bifurkacioni karotid
- sistemi jukstaglomerular
- intrakraniale
- në mëlçi

Njëri nga receptorët e rëndësishëm është i vendosur edhe në vet veshkën (struktura jukstaglomerulare); ky reagon në ndryshimet e shtypjes së arterioles aferente (baroreceptor) dhe në ndryshimet e vëllimit të lëngut tubular në kanalin distal (receptori vëllimor i macula densa). Hipovolemia stimulon sistemin reninë-angiotenzinë-aldosteron, i cili e rritë reabsorbimin e natriumit përgjatë tërë nefronit.

Receptorët tjerë veprojnë në principin e harkut refleksiv. Impulset nga receptorët, të cilët sipas natyrës janë inkibitorë, udhëtojnë me fijet e vagusit (pjesa aferente) në sistemin nervor qendror, ndërsa si përgjigje pason ngacmimi apo frenimi i sistemit nervor autonom (pjesa eferente e harkut refleksiv). Enët e gjakut dhe veshka janë organe ekzekutive.

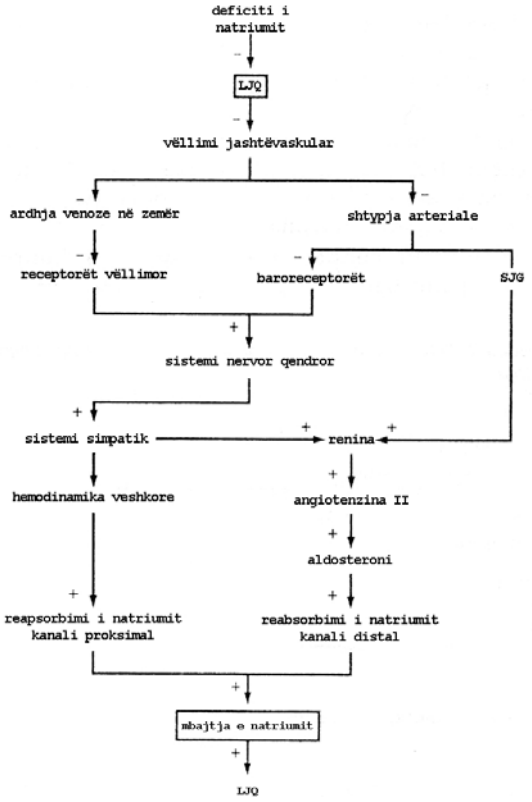


Figura 7-2. *Rregullimi i përmbajtjes së natriumit të trupit. LJQ = lëngu jashtëqelizor, SJG = struktura jukstaglomerulare. Plusi shënon stimulimin, kurse minusi frenimin e procesit.*

Në rastin e zvogëlimit të vëllimit të lëngut jashtëqelizor, intensifikohet ngacmimi i simpatikusit për shkak të zvogëlimit të inkibimit të sistemit nervor qendror, kështu që rritet tendosja e enëve të gjakut dhe reabsorbimi i natriumit, Në gjendjet e vëllimit të rritur të lëngut jashtëqelizor, shkaktohet ngacmimi i receptorëve të vagusit, kështu që frenohet qendra vazomotore. Nga kjo del zvogëlimi i tonusit të sistemit simpatik dhe diureza e shtuar. Shtimit të natriurezës i kotribuon edhe hormoni hipotetik natriuretik, i cili në mënyrë të drejtpërdrejtë kishte për të zvogëluar reabsorbimin e natriumit. Kohëve të fundit është izoluar nga muskuli i atriumit peptidi (atriopeptina), që parabarkushet e tajojnë në rastin e rritjes së vëllimit të vet. Atriopeptina në veshkë vepron si hormon dhe ka veprim vazodilatator dhe natriuretik.

Në fund, ekziston edhe lidhja e drejtpërdrejtë midis vëllimit të lëngut jashtëqelizor dhe të natriumit, me ndërmjetësimin e shtypjes arteriale. Në gjendjet e vëllimit të rritur të lëngut jashtëqelizor, rriten shtypja arteriale, perfuzioni i veshkëve dhe ndryshohet hemodinamika lokale (e veshkëve), ashtu që zvogëlohet reabsorbimi i natriumit përgjatë tërë nefronit. Shtohet qarkullimi i plazmës dhe filtrimi glomerular, ashtu që zvogëlohet frakcioni i filtrimit, kjo ka për pasojë rritjen e shtypjes hidrostatike dhe zvogëlimin e asaj koloido-osmotike në kapilarët peritubularë, gjë që krijon kushte për reabsorbimin e zvogëluar të natriumit në kanalin proksimal. Qarkullimi i shtuar i gjakut nëpër medullë e zvogëlon osmolalitetin e saj dhe kjo e vështirëson reabsorbimin e natriumit në pjesën hyrëse të anzës së Henleut.

Në gjendjet e vëllimit të zvogëluar të lëngut jashtëqelizor, hemodinamika e veshkëve ndryshon në drejtim të kundërt, kështu që reabsorbimi i natriumit intensifikohet përgjatë tërë nefronit.

Faktorët më të rëndësishëm, të cilët ndryshojnë reabsorbimin e natriumit në veshkë janë prezentuar në tab. 7-3.

Tabela 7-3. *Faktorët të cilët ndryshojnë reabsorbimin e natriumit në veshkë*

HEMODINAMIKË
shtypja arteriale
filtrimi glomerular
shtypja hidrostatike dhe onkotike në kapilaret peritubulare
qarkullimi i plazmës nëpër medullë
HORMONET
aldosteroni
angiotenzina
peptidi vazoaktiv arterial (atriopeptina)
hormonet tjerë natriuretik
NERVAT
sistemi autonom simpatik

Edhe shumë funksione transportuese të qelizave tubulare janë në lidhshmëri me reabsorbimin e natriumit (reabsorbimi i klorideve, ujit, karbamideve, kalciumit, glukozës, aminoacideve, sekretimi i kaliumit dhe hidrogjenit) dhe, edhe kjo mund të ndikojë në të. Mirëpo, në gjendjet hipovolemike, reabsorbimi i natriumit mbi të gjitha mbizotëron në transportet tjera. Natriumi reabsorbohet në mënyrë të intensifikuar përgjatë tërë nefronit, pa marrë parasysh gjendjen e osmolalitetit dhe përqëndrimin e hidrogjenit apo kaliumit në lëngun jashtëqelizor. Këtë e quajmë *Ligji mbi mbajtjen e vëllimit.*

2. Rregullimi i përmbajtjes së ujit

Përmbajtja e ujit në organizëm mbahet me marrjen (pirjen) dhe ekskretimin e ujit. Qendra për etje është e vendosur në hipotalamus shumë afër qelizave, të cilat tajojnë hormonin antidiuretik (ADH). Ky hormon mundëson reabsorbimin e ujit në kanalet distale të veshkëve; tajimin e tij, si dhe ndiesinë e etjes e ndryshojnë shumë faktorë, prej të cilëve më të rëndësishmit janë osmolaliteti i lëngjeve të organizmit dhe vëllimi i lëngut jashtëqelizor (fig. 7-3)

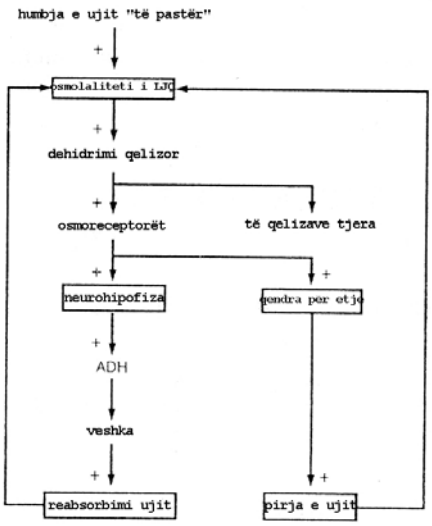


Figura 7-3. *Rregullimi osmotik i përmbajtjes së ujit në organizëm. LJQ = lëngu jashtëqelizor. Plusi shënon shtimin, kurse minusi frenimin e procesit.*

Në gjendjet e vëllimit normal të lëngut jashtëqelizor, ndryshimet e vogla të osmolalitetit mjaftojnë për rregullimin shumë të saktë të përmbajtjes së ujit të organizmit. Kështu rritja e osmolalitetit prej 2% (që i përgjigjet rritjes së përqëndrimit të natriumit për 3 mmol/L) maksimalisht stimulon tajimin e ADH dhe diureza mund të zvogëlohet në vetëm 500 ml urinë me osmolalitet maksimal (1.200 mmol/L). Zvogëlimi i osmolalitetit për 2% plotësisht e ndalë tajimin e ADH (po ashtu edhe ndiesinë e etjes), kështu që diureza mund të shtohet edhe në 20 L me osmolalitet minimal (70 mmol/L). Kemi të bëjmë me mekanizmin e lidhjes së përkundërt negative, të cilin e përbënë boshti: osmolaliteti i lëngut jashtëqelizor - osmoreceptorët - ndiesia e etjes - tajimi i ADH - veshka (fig. 7-3). Në situatat normale, natriumi është bartësi i osmolalitetit të lëngut jashtëqelizor, kështu që përqëndrimi i natriumit në plazmë e rregullon sasinë e ujit në organizëm. Me fjalë të tjera, përqëndrimi i natriumit në plazmë (si dhe osmolaliteti plazmatik), na flet për përmbajtjen e ujit në organizëm, e jo vetëm për përmbajtjen (sasinë) e natriumit në organizëm.

Në gjendjen e *hipovolemisë* apo *hipotensionit* po ashtu intensifikohet tajimi i ADH dhe ngacmohet qendra për etje, por me mekanizëm dukshëm të ndryshëm (fig. 7-4). Receptorët vëllimor nga atriumi i majtë dhe degëzimi i karotideve inaktivohen, kështu që është i zvogëluar inkibimi i sistemit nervor qendror me impulse parasimpatike. Kjo e ngacmon qendrën për etje, shton tajimin e ADH dhe e rritë ngacmueshmërinë e sistemit simpatik. Ngacmohet edhe struktura jukstaglomerulare e veshkëve, kështu që intensifikohet tajimi i reninës dhe krijimi i angiotenzinës II, e cila në mënyrë të drejtpërdrejtë ngacmon qendrën për etje dhe tajimin e ADH. Pasojë e kësaj është reabsorbimi i shtuar i ujit në veshkë (po ashtu edhe pirja e ujit), bile edhe në kushtet e hipoosmolalitetit të lëngut jashtëqelizor.

Pra, në gjendjet e hipovolemisë, rregullimi hemodinamik i përmbajtjes së ujit mbizotëron rregullimin osmotik. Qëllimi i këtij raporti është mbajtja e vëllimit të lëngut jashtëqelizor. Për normalizimin e vëllimit të lëngut jashtëqelizor është shumë më i rëndësishëm reabsorbimi i intensifikuar i njëkohshëm i natriumit; kur të normalizohet vëllimi i lëngut jashtëqelizor, rregullimi osmotik shumë shpejt dhe saktë do të normalizojë osmolalitetin e tij. Në disa gjendje patologjike, nuk është i mundur normalizimi i vëllimit të lëngut jashtëqelizor, kështu që mbajtja e gjatë e ujit, megjithëse në të vërtetë e volitshme, mund të dëmtojë organizmin.

Në gjendjet e mungesës së ujit, hipovolemisë apo të dyjave, reabsorbimi i ujit në veshkë është i intensifikuar dhe krijohet urina me osmolalitet të lartë dhe me vëllim të vogël. Pra, veshka ka aftësi të përqëndrimit të urinës. Kushtet e domosdoshme që veshka të mund të kryejë punën osmotike janë: a) Gradienti i ruajtur i përqëndrimit në medullën e veshkës; b) Prezenca e ADH dhe c) Lëshueshmëria normale për ujë e qelizave të kanaleve distale dhe mbledhëse krahas prezencës së ADH. Nëse nuk është i plotësuar cilido nga këto kushte, veshka lëshon ujin dhe nuk mund ta normalizojë osmolalitetin e lëngut jashtëqelizor. Mirëpo, kur ndiesia e etjes është e padëmtuar dhe kur uji është në dispozicion, pirja e shtuar e ujit mund të normalizon osmolalitetin e lëngut jashtëqelizor. Në të kundërtën, paraqitet mungesa e ujit dhe hiperosmolaliteti (hipernatriemia).

Në gjendjet e tepricës së ujit (hipoosmolaliteti i lëngut jashtëqelizor), veshka ekskreton sasi të mëdha të urinës së holluar, hipoosmolare. Që veshka të kryejë këtë me sukses, duhet të plotësohen këto kushte: a) Reabsorbimi i filtratit në kanalin proksimal, nuk guxon të jetë i tepruar. Me reabsorbimin e shtuar në këtë pjesë, zvogëlohet vëllimi potencial i urinës, që është në kundërshtim me kërkesat e gjendjes me tepricë të ujit në organizëm; b) Transporti i ruajtur aktiv i kloridit të natriumit në pjesën ascendentale të anzës së Henleut, i cili nuk lëshon ujin; kloiridi i natriumit nga tubulet bartet në intersticium, kështu që lëngu tubular bëhet hipoosmolar; c) Jolëshueshmëria për ujë (frenimi i plotë i tajimit të ADH) të qelizave të tubuleve distale dhe mbledhëse. Nëse nuk është plotësuar cilido nga kushtet e përmendura, veshka nuk mundet që plotësisht të ekskretojë "ujin e pastër" dhe nuk mund të normalizojë osmolalitetin e plazmës, kështu që në lëngun jashtëqelizor edhe më tej ekzistojnë hipoosmolaliteti dhe hiponatriemia.

Shembull të aftësisë normale të ekskretimit të ujit gjejmë në disa pacientë psikiatrikë, të cilët pijnë edhe mbi 20 L ujë në ditë. Këta pacientë ekskretojnë vëllimin përkatës të urinës me osmolalitet minimal (rreth 70 mmol/L) dhe kështu e mbajnë baraspeshën e ujit.

C. ÇRREGULLIMET E VËLLIMIT TË LËNGUT JASHTËQELIZOR

1. Hipovolemia

Ky është zvogëlim i vëllimit të lëngut jashtëqelizor (plazmës dhe lëngut mesqelizor), apo vetëm zvogëlim i vëllimit të plazmës pranë vëllimit normal të lëngut jashtëqelizor. Hipovolemia për shkak të gjakderdhjes është përshkruar në kapit. e 16-të, II. A)

a) Patogjeneza e hipovolemisë

Zvogëlimi i vëllimit të lëngut jashtëqelizor, gjithëherë është pasojë e përmbajtjes së zvogëluar të natriumit në lëngun jashtëqelizor. Çdo humbje e natriumit (pa marrë parasysh mënyrën e kësaj humbjeje dhe sasinë e humbur), do të shkaktojë zvogëlim të vëllimit të lëngut jashtëqelizor. Pasqyra klinike varet nga shkalla (sasia) e humbjes.

Hipovolemia pranë vëllimit normal të lëngut jashtëqelizor, (përmbajtja normale e natriumit), zë fill për shkak të shpërndarjes në pjesën e lëngut jashtëqelizor (plazma kah lëngu intersticial), apo për shkak të grumbullimit të lëngut në hapësirat "e treta", patologjike ("sekuestrimi" i lëngut jashtëqelizor).

Zvogëlimi i vëllimit të plazmës në llogari të rritjes së vëllimit të lëngut intersticial, zë fill për shkak të raporteve të çrregulluara në nivel të membranës kapilare, për shembull, për shkak të ngritjes së shtypjes kapilare, rënies së shtypjes koloido-osmotike të plazmës, apo rritjes së lëshueshmërisë së membranës kapilare (shih pjesën II). Sekuestrimi i lëngut kupton grumbullimin e lëngut në hapësirat, të cilat normalisht nuk ekzistojnë, apo të cilat në situata normale nuk përmbajnë lëng (në hapësirën retroperitoneale në rastin e pankreatitit, në muskuj për shkak të lëndimit, nën lëkurë për shkak të djegies). Karakteristikë e rëndësishme e të gjitha këtyre hapësirave është këmbimi i ngadalshëm i lëngut me qarkullimin e gjakut.

Humbja e natriumit nga organizmi, gjithëherë është e përcjellur edhe me humbjen e ujit "të pastër". Nga humbja përcjellëse e ujit varet se a do të zë fill ndryshimi i osmolalitetit, gjegjësisht i përqëndrimit të natriumit në lëngun jashtëqelizor. Kur humbja përcjellëse e ujit është më e madhe sesa humbja e natriumit, zhvillohet hiperosmolaliteti, gjegjësisht hipernatriemia (megjithëse përmbajtja e natriumit është zvogëluar). Kur humbja përcjellëse e ujit është relativisht më e vogël, do të paraqitet hipoosmolaliteti, gjegjësisht hiponatriemia, kurse kur të humb lëngu me osmolalitet të njëjtë dhe me përqëndrim të natriumit si në plazmë, nuk do të ndryshojë as osmolaliteti, as përqëndrimi i natriumit. Pra, hipovolemia mundet (por, nuk është e domosdoshme) të jetë e përcjellur edhe me ndryshime të osmolalitetit, kështu që pranë simptomeve të hipovolemisë munden (por nuk është e domosdoshme), të ekzistojnë edhe simptomet e hiperosmolalitetit apo hipoosmolalitetit. Hipovolemia nuk është sinonim për dehidratimin (por mund të jetë e përcjellë nga ajo). Dehidratimi kupton mungesën e ujit dhe nuk karakterizohet me shenja të hipovolemisë, pos kur është shumë i fortë, apo është i shoqëruar me mungesën e natriumit.

b) Përmbajtja e zvogëluar e natriumit

Mungesa e natriumit në organizëm zë fill si pasojë e humbjes së tij. Marrja e zvogëluar (dieta jo e njelët) po ashtu i kontribuon mungesës. Natriumi mund të humb me veshka dhe me rrugë jashtëveshkore (tab. 7-4).

Me natriumin, gjithëherë humbet edhe uji i organizmit. Humbja e ujit mund të jetë e njëjtë, më e vogël apo më e madhe sesa humbja e natriumit, e kjo varët nga përqëndrimi i natriumit në lëngun që humb (lëngu i lukthit, përmbajtja e zorrëve, urina), apo nga përqëndrimi i natriumit në lëngun për plotësim (vetëm glukoza apo tretjet me përqëndrim të ndryshëm të natriumit). Për këtë arsye, përveç shenjave të hipovolemisë, mund të ndryshohet edhe osmolaliteti i lëngut jashtëqelizor. Në dy grupet e para të shkaqeve në tab. 7-4, veshka është e padëmtuar dhe të gjitha mekanizmat për mbajtjen e vëllimit veprojnë normalisht, kështu që edhe natriumi, edhe uji reabsorbohen maksimalisht, që ka për pasojë urinën shumë të koncentruar, me vëllim të zvogëluar, me përqëndrim të vogël të natriumit.

Tabela 7-4. *Shkaqet e humbjes së natriumit nga organizmi*

HUMBJET JASHTËVESHKORE
nga sistemi digjestiv: me vjellje, me humbjen e përmbajtjes së lukthit, me barkëqitje, përmes fistulave dhe stomave
përmes lëkurës: djersitja e tepruar
në rastin e dializës: me hemodializë, dializë peritoneale
HUMBJET VESHKORE
pranë veshkës së padëmtuar
- diureza osmotike: glukoza, karbamidi, manitoli
- mungesa e mineralokortikoideve (sëmundja e Addisonit)
- përdorimi i diuretikëve
- alkaloza metabolike
pranë dëmtimit të veshkës
- faza poliurike e insuficiencës akute të veshkëve
- tubulopatitë

Shkaku pse veshka nuk mund të reabsorbojë natriumin siç është dashur, duke pasur parasysh gjendjen e vëllimit, mund të jetë jashtë veshkës apo në të (tab. 7-4). Nëse kemi të bëjmë me diurezën osmotike, është i shtuar ngarkimi i tubuleve me filtrat dhe është i rritur edhe qarkullimi i filtratit, gjë që pengon reabsorbimin e

natriumit. Në rastin e mungesës së mineralokortikoideve (shih kapit. e 9-të, VII. A2) është i zvogëluar reabsorbimi i natriumit në kanalin distal e për këtë edhe ekskretimi i kaliumit dhe hidrogjenit. Diuretikët në vendet e ndryshme përgjatë nefronit e zvogëlojnë reabsorbimin e natriumit. Në alkalozën metabolike (shih kapit. e 8-të, III. B2), është rritur ekskretimi i bikarbonateve dhe natriumit (për arritjen e elektroneutralitetit). Për këtë arsye, hipovolemia e vështirëson përmirësimin e alkalozës metabolike, si dhe alkaloza metabolike vështirëson përmirësimin e hipovolemisë (poashtu me veshke).

Aftësinë e zvogëluar të resorbimit të natriumit e gjejmë në sëmundjet tubulo-intersticiale (shih kapit. e 28-të, II. C). Me rëndësi është sëmundja e tubuleve dhe jo e glomeruleve. Sëmundja e glomeruleve mund të ekzistojë, por ndryshimet në tubule janë më të mëdha dhe më të rëndësishme, meqë ato edhe shkaktojnë humbjen e natriumit dhe si pasojë hipovoleminë. Për këtë arsye, me rastin e humbjes veshkore të natriumit është shumë i rëndësishëm plotësimi adekuat i tij.

c) Pasojat fispatologjike të hipovolemisë

Ndryshimet që e shoqërojnë hipovoleminë varen nga shpejtësia e zanafillës dhe shkalla e hipovolemisë. Pasojat e humbjes së plazmës, shpiejnë kah shoku hipovolemik (shih kapit. e 16-të). Manifestohen me ardhjen e zvogëluar venoze dhe me vëllimin e zvogëluar minutor të zemrës, me tahikardi dhe hipotension. Janë më të shprehura me ortostazë, kur gjaku ngecë në pjesët e poshtme të trupit. Për shkak të vazokonstrikcionit, rritet rezistenca periferike e kjo njihet me zbehjen e lëkurës dhe me zvogëlimin e shtypjes së pulsit (pulsi filiform). Ngacmimi i sistemit simpatik, zë fill për shkak të inkibimit të mekanoreceptorëve në zemër dhe arterie (fig. 7-2). Veprimet e drejtpërdrejta të ngacmimit simpatik janë: a) Rritja e rezistencës (në nivelin e arterioleve), që e mundëson mbajtjen e shtypjes edhe pranë vëllimit të zvogëluar minutor; b) Venokonstrikcioni, i cili një pjesë të gjakut nga venat e bartë në arterie dhe e rritë arrdhjen venoze dhe c) Zhvendosja e lëngut nga hapësira intersticiale në qarkullim, që është pasojë e shtrëngimit të sfinkterëve parakapilarë; kjo e ulë shtypjen kapilare dhe e mundëson lëvizjen e lëngut në kapilarë. Po ashtu është i intensifikuar tajimi i reninës dhe është shtuar krijimi i angiotenzinës. Ndryshimet e përshkruara i përgjigjen fazës së kompenzuar të shokut hipovolemik. Mirëpo, vëllimi i humbur, është e mundur të normalizohet *definitivisht* vetëm me normalizimin e përmbajtjes së natriumit në lëngun jashtëqelizor. Për këtë arsye, natriumi duhet të reabsorbohet maksimalisht në veshkë nën veprimin e drejtpërdrejtë apo të tërthortë të sistemit simpatik, angiotenzinës II dhe aldosteronit. Në këtë gjendje në ditë mund të ekskretohen vetëm disa milimole natrium. Paralelisht me reabsorbimin e natriumit, reabsorbohen edhe uji dhe atë falë, mes tjerash edhe tajimit të intesifikuar të ADH (fig. 7-4). Hipovolemia

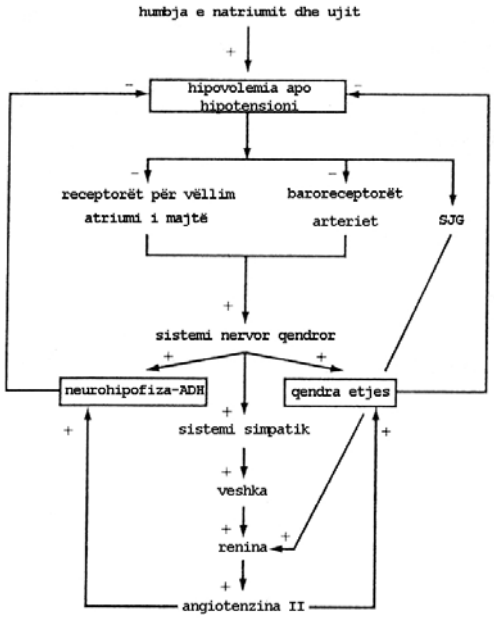


Figura 7-4. *Rregullimi hemodinamik (joosmotik) i përbërjes së ujit të organizmit. SJG = struktura jukstaglomerulare. Plusi shënon intensifikimin, kurse minusi frenimin e procesit.*

shkakton edhe ndiesinë e etjes. Pos kësaj, kur ekziston hiperosmolaliteti, shkaktohet zhvendosja e ujit prej lëngut qelizor në atë jashtëqelizor. Varësisht nga shkalla e hipovolemisë, manifestohen shenjat më pak apo më shumë të shprehura të shokut hipovolemik. Shenjat subjektive janë: ndiesia e etjes, goja e tharë, oshtima në vesh, terri para syve (iskemia e trurit) dhe humbja e vetëdijes, posaçërisht në ortostazë. Shenjat objektive janë lëkura e zbehtë, e thatë (djersitja e zvogëluar), tahikardia dhe hipotensioni (posaçërisht në ortostazë), pulsi filiform, humbja në peshë, turgori i zvogëluar i lëkurës (për shkak të zvogëlimit të vëllimit të lëngut intersticial), shtypja e zvogëluar mesatare venoze dhe oliguria.

Për shkak të zvogëlimit të vëllimit të plazmës në hipovolemi (e cila nuk është pasojë e gjakderdhjes), gjejmë rritje të hematokritit dhe të përqëndrimit të karbamideve dhe proteinave. Urina ka osmolalitet të lartë (deri në 1.200 mmol/L), ndërsa ka përqëndrim të vogël të natriumit (më pak se 10 mmol/L) dhe të klorideve (më pak se 5 mmol/L). Kjo e fundit nuk vlenë për ata shembuj të hipovolemisë, të cilat kanë zënë fill si pasojë e sëmundjes së veshkëve apo të gjendrës mbiveshkore.

2. Hipervolemia

Ky është shtim i vëllimit të lëngut jashtëqelizor, që mund të manifestohet si rritje e vëllimit të lëngut mesqelizor (edemë), apo rritje e vëllimit të plazmës (hipertension). Rritja e vogël e vëllimit të lëngut mesqelizor, nuk shkakton domosdo edemën.

a) Patogjeneza e hipervolemisë

Në princip, shkaku i hipervolemisë është mbajtja e natriumit në organizëm, meqë ajo është gjithëherë e përcjellur me mbajtjen e ujit. Kur grumbullimi përcjellës i ujit është në sasi më të vogël (për shembull në rast të infuzionit të tretjes hipertonike të kloridit të natriumit) krahas shenjave të hipervolemisë, do të paraqiten edhe shenjat e hiperosmolalitetit, gjegjësisht hipernatriemisë. Në rastin e infuzionit të tretjes fiziologjike të kloridit të natriumit nuk do të këtë ndryshim të osmolalitetit, por do të jenë prezente shenjat e hipervolemisë. Kur mbajtja e ujit është në sasi më të madhe sesa mbajtja e natriumit (për shembull, në rastin e infuzioneve të tretjes hipotonike të kloridit të natriumit), krahas shenjave të hipervolemisë, do të paraqitet edhe hipoosmolaliteti, gjegjësisht hiponatriemia. (megjithëse përmbajtja e natriumit është e rritur). Përjashtimisht (dhe shkurt), rritja e vëllimit të lëngut jashtëqelizor mund të jetë pasojë e grumbullimit të ndonjë grimce osmotikisht aktive (glukoza, manitoli, karbamidi).

b) Përmbajtja e rritur e natriumit

Në tabelën 7-5, janë prezentuar shkaqet më të shpeshta të grumbullimit të natriumit në organizëm. Marrja e shtuar e natriumit më parë do të manifestohet kur përdoren tretjet e kriprave hipertonike të natriumit. Edhe me marrjen e sasive më të vogla mund të shkaktohet grumbullimi, posaçërisht në rastin e ekskretimit të zvogëluar. Në rastin e dializës, natriumi do të grumbullohet në organnizëm nëse në dializat përqëndrimi i natriumit është dukshëm më i madh sesa në plazmë.

Në tabelën 7-5 janë numëruar sëmundjet e veshkëve (shih kapit. e 28-të IV), në të cilat është dëmtuar edhe filtrimi glomerular dhe funksioni transportues i tubuleve (resorbimi i natriumit). Për shkak të filtrimit të zvogëluar glomerular, shkaktohet mbajtja e natriumit në organizëm, ndërsa për shkak të dëmtimit të tubuleve, lëshimi i natriumit dhe pamundësia e veshkëve për të zvogëluar përqëndrimin e natriumit në urinë nën 20 mmol/L. Në fazën oligurike të insuficiencës akute të veshkëve, si dhe në disa shembuj të insuficiencës kronike të veshkëve (me përfshirje kryesisht të glomeruleve), mbizotëron mbajtja e natriumit, kështu që manifestohen shenjat e hipervolemisë: hipertensioni arterial me edeme apo pa to.

Në rastin e aldosteronizmit parësor, apo hiperkorticizmit (shih kapit. e 9-të, VII. A1b), veshka është morfologjikisht normale, ndërsa natriumi (dhe uji) reabsorbohet intensivisht në tubulin distal për shkak të rritjes patologjike të tajimit të mineralo-kortikoideve. Pason hipervolemia me hipertensionin arterial. Mirëpo, natriumi nuk grumbullohet (kështu që nuk ka edema), meqë në kanalin proksimal zvogëlohet reabsorbimi i natriumit. Vihet baraspesha pranë sasisë më të madhe të gjithëmbarshme të natriumit në organizëm. Për shkak të lëshimit të natriumit në kanalin proksimal, përqëndrimi i natriumit në urinë është më i madh se 20 mmol/L. Tajimi i reninës është i zvogëluar. Për shkak të ekskretimit të intensifikuar të kaliumit, gjejmë hipokaliemi (dhe hiperkaliuri), ndërsa për shkak të sekretimit të intensifikuar të hidrogjenit, alkalozën metabolike.

Tabela 7-5. *Shkaqet e grumbullimit të natriumit në organizëm*

MARRJA E SHTUAR E NATRIUMIT
Infuzionet e tretjeve të kripërave të natriumit (NaCl, $NaHCO_3$)
në rastin e dializës (hemodializa, dializa peritoneale)
EKSKRETIMI I ZVOGËLUAR RENAL I NATRIUMIT
për shkak të filtrimit të zvogëluar glomerular
- faza oligurike e insuficiencës akute të veshkëve
- insuficienca kronike e veshkëve
për shkak të reabsorbimit të tepruar të natriumit
- aldosteronizmi parësor
- hiperkorticizmi
- insuficienca kongjestive e zemrës, ciroza e dekompenzuar e mëlçisë, sindromi nefrotik

Në rastin e insuficiencës së zemrës dhe në disa gjendje të tjera (tab. 7-5, shih kapit. e 25-të, VIII., të 28-të, II. C dhe të 30-të, VI), është rritur reabsorbimi përgjatë tërë nefronit (si në gjendjet e hipovolemisë). Natriumi i paekskretuar grumbullohet kryesisht në lëngun intersticial, kurse më pak në plazmë. Shkaktohet shpërndarja e lëngut jashtëqelizor në dëm të vëllimit të plazmës. Më shumë gjak ngec në vena, kështu që nuk ka rritje përkatëse të vëllimit "efektiv" arterial, që kishte për t`u pritur duke marrë parasysh përmbajtjen e rritur të natriumit në organizëm. Për këtë arsye, edhe nuk shuhen mekanizmat për rritjen e vëllimit (shih fig. 7-2) kështu që edhe më tej gjejmë ngacmueshmërinë e intensifikuar të sistemit simpatik, tajimin e intensifikuar të reninës dhe aldosteronit (aldosteronizmi dytësor) dhe reabsorbimin e shtuar të natriumit edhe në kanalin proksimal, edhe në atë distal. Për këtë arsye, përqëndrimi i natriumit në urinë është më i vogël se 10 mmol/L. Karakteristikë e këtyre gjendjeve janë edemet pa hipertension. Tajohet më shumë ADH (angiotenzina II dhe mekanoreceptorët), kështu që për shkak të mbajtjes relativisht më të madhe të ujit në krahasim me natriumin më së shpeshti gjejmë hiponatriemi.

c) Pasojat fispatologjike të hipervolemisë

Ndryshimet fispatologjike në hipervolemi, janë të kundërta prej atyre të hipovolemisë. Rritja e vëllimit intravaskular e rritë vëllimin minutor të zemrës pran manifestimit të hipertensionit. Hipervolemia dhe

hipertensioni mund të shkaktojnë insuficiencën e zemrës. Shuhen të gjitha mekanizmat rregullatorë për rritjen e vëllimit, kurse me ngacmimin e mekanoreceptorëve në qarkullim, qetësohet qendra vazomotore, që shkakton frenimin e aktivitetit të simpatikusit dhe tajimin e zvogëluar të reninës. Vazodilatimi në veshkë shton filtrimin glomerular dhe qarkullimin e plazmës nëpër veshkë, kështu që zvogëlohet reabsorbimi i natriumit në tërë nefronin. Përveç kësaj, në gjendjen e hipervolemisë, ekskretimin e natriumit me gjasë e rrisin edhe disa bashkëdyzime natriuretike, si dhe hormoni natriuretik atrial (atriopeptina). Në këtë mënyrë organizmi lirohet nga teprica e natriumit dhe e kthen vëllimin në kufijt e normales. Vëllimi i urinës është i madh, si dhe përqëndrimi i natriumit në të.

Shpesh hipervolemia është kryesisht pasojë e rritjes së vëllimit të lëngut mesqelizor, e kjo klinikisht manifestohet me edeme të gjeneralizuara apo me ascit. Në këto rethana, vëllimi efektiv arterial është i zvogëluar, kështu që hipervolemia rëndom nuk shkakton hipertension. Edemet paraqiten për shkak të paaftësisë së veshkëve për të eliminuar natriumin e tepërt, apo për shkak të asaj që e reabsorbojnë natriumin më shumë sesa që është e nevojshme. Pasojë është mbajtja jopërkatëse e natriumit dhe ujit (shih pjesën II. B).

Pra, veshka sillet si të ishte në gjendje të hipovolemisë. Kjo sqarohet me largimin e lëngut të gjakut në intersticium dhe me vëllimin e zvogëluar "efektiv" të gjakut, kështu që veshka në të vërtetë reagon "normalisht".

Ç. ÇRREGULLIMET E SHTYPJES OSMOTIKE (OSMOLALITETIT) TË LËNGJEVE TË TRUPIT

Osmolaliteti i lëngjeve të trupit varet nga numri i grimcave osmotikisht aktive dhe nga vëllimi i ujit të gjithëmbarshëm të trupit; pra çrregullimin e përqëndrimit të grimcave osmotikisht aktive e shkakton ndryshimi i bile njërit nga këta dy faktorë. Me këtë rast, rëndësi bukur më të madhe ka ndryshimi i vëllimit të ujit të gjithëmbarshëm të trupit.

Për vlerësimin e osmolalitetit të ujit të gjithëmbarshëm të trupit shërben osmolaliteti i lëngut jashtëqelizor, i cili normalisht është rreth 290 mmol/kg. Natriumi me anionet përcjellëse kontribuon më se 90% të osmolalitetit të lëngut jashtëqelizor (përqëndrimi i Na x 2 = 270) (tab. 7-1). Për këtë arsye, osmolaliteti ndryshon paralelisht dhe njëkohshëm me ndryshimet e përqëndrimit të natriumit.

Osmolaliteti i lëngut jashtëqelizor shërbenë për vlerësimin e vëllimit të ujit të gjithëmbarshëm të trupit, por jo edhe për vëllimin e lëngut jashtëqelizor. Për këtë arsye, as përqëndrimi i natriumit në lëngun jashtëqelizor nuk është tregues i mirë i sasisë së gjithëmbarshme të natriumit në te.

1. Hipoosmolaliteti (hipotonia) e lëngut jashtëqelizor apo lëngut të trupit

Kjo është teprica absolute apo relative e ujit në raport me grimcat e tretura (hiperhidratimi). Më së shpeshti kupton edhe hiponatrieminë. Përjashtim bën hiponatriemia në rastin e hiperglikemisë apo infuzionit të manitolit, pra me rastin e normoosmolalitetit dhe hiperosmolalitetit. Hiponatriemia në dukje apo e rrejshme (në kushtet e osmolalitetit normal), mund të gjendet në rastin e hiperlipidemisë, apo hiperproteinemisë së shprehur. Atëherë, një pjesë të madhe të plazmës e marrin lipidet (apo proteinat), ndërsa natriumi është i tretur vetëm në pjesën ujore të plazmës. Për shkak të molekulës së vet të madhe, proteinat nuk ndryshojnë dukshëm numrin e grimcave osmotikisht aktive, kështu që nuk ndryshon dukshëm as osmolaliteti i lëngut jashtëqelizor. Kur të eliminohen lipidet apo proteinat, fitohet përqëndrimi normal i natriumit. Në të gjithë shembujt tjerë, hiponatriemia kupton hipoosmolalitetin.

Teprica apsolute apo relative e ujit në raport me natriumin, mund të zërë fill me marrjen e shtuar të ujit, me zvogëlimin e aftësisë së veshkës për të ekskretuar ujin (aftësia e zvogëluar e veshkës për hollimin e urinës), me humbjen e shtuar të natriumit, me kombinimin e faktorëve të përmendur, apo me rastin e rritjes së vëllimit të lëngut jashtëqelizor, që nuk ka zënë fill për shkak të grumbullimit të natriumit, por ndonjë grimce tjetër osmotikisht aktive (hiperglikemia), pranë mungesës së insulinës.

Hiponatriemia mund të jetë e përcjellur me përmbajtjen e zvogëluar, normale apo të rritur të natriumit në trup, kështu që mund t`i shoqërojnë shenjat e hipovolemisë, apo hipervolemisë. Vëllimi i lëngut jashtëqelizor mund të jetë normal, kështu që flasim për hiperhidratimin "e pastër".

Hiponatriemia, krahas përmbajtjes normale të natriumit zë fill ekskluzivisht për shkak të grumbullimit të ujit në organizëm, pra edhe në pjesën e lëngut jashtëqelizor. Për këtë arsye, nuk ka shenja të hipervolemisë, pos në rastin e grumbullimit të shprehur të ujit, por as atëherë nuk ka shenja të hipertensionit e as edeme jashtëqelizore. Shkaqet janë të prezentuara në tab. 7-6.

Karakteristikë e këtyre gjendjeve është tajimi i shtuar jo i volitshëm i ADH, apo ndieshmëria e rritur e tubuleve në ADH. Për këtë arsye, veshka humb aftësinë e hollimit të urinës, uji mbahet dhe baraspesha arrihet në nivel "më të lartë", gjegjësisht pranë vëllimit më të madh të ujit të gjithëmbarshëm të trupit.

Gjendjet me tajimin e tepërt të ADH (shih kapit. e 9-të, V. B2), kanë osmoreceptorë "të tejndieshëm", të cilët edhe në përqëndrim më të vogël të natriumit sesa përqëndrimi normal, reagojnë me tajimin e shtuar të ADH. Tajimi i ADH mundet edhe të frenohet, por vetëm pranë përqëndrimeve shumë të vogëla të natriumit.

Tabela 7-6. *Shkaqet e hiponatriemisë pranë përmbajtjes normale të natriumit*

sindromi i tajimit joadekuat të ADH
mungesa e kortikosteroideve
hipotireoza me miksedemë
dhembja e gjatë
disa barëra (antidiuretikët)

Në disa gjendje, tajimi i ADH nuk i nënshtrohet rregullimit me osmoreceptorë. Në rastin e disa tumorëve malinjë, si dhe të disa sëmundjeve të mushkërive dhe të trurit, mund të jetë edhe ektopike (sindromi i tajimit joadekuat). Për frenimin e plotë të tajimit të ADH është e nevojshme prezenca e glukokortikoideve. Me këtë shpjegohet tajimi "jo i përshtatshëm" i ADH në rastin e insuficiencës së lobit të përparmë të hipofizës (mungesa e glukokortikoideve).

Shumë barëra mund të shkaktojnë hiponatriemi dhe antidiurezë (tab. 7-7). Disa prej tyre e rrisin tajimin e ADH, ndërsa të tjerët ndieshmërinë e qelizave tubulare në ADH. Disa barëra, në të vërtetë, ngrisin përqëndrimin qelizor të cAMP, ndërsa të tjerët frenojnë sintezën e antagonistëve endogjen të ADH (prostaglandinet E). Sasia e natriumit në urinë varet nga mënyra e ushqimit, kështu që përqëndrimi i tij në urinë është gjithëherë më i lartë se 20 mmol/L (nuk ka hipovolemi).

Në gjendjet e hipoosmolalitetit, uji grumbullohet në hapësirën jashtëqelizore, e pastaj me osmozë hyn në qeliza, kështu që rritet vëllimi qelizor (edema qelizore).

Për shkak të edemës së trurit, paraqiten simptomet, të cilët nuk dallojnë dukshëm prej atyre të përshkruar për hipernatrieminë (shih pjesën e ardhshme).

Tabela 7-7. Barërat që shkaktojnë hiponatriemi

diuretikët (tiazidi, fursemidi, acidi etakrinik)
inkibitorët e sintezës së prostaglandineve (salicilatet, antireumatikët josteroid)
barërat psikotropë
citostatikët (vinkristina, ciklofosfamidi)
të tjerët (klofibrati, karbamazepina, kloropropamidi)

Kur ndryshimet e vëllimit zënë fill gradualisht, qelizat adaptohen në atë mënyrë që humbin grimcat osmotikisht aktive, kështu që edema qelizore është dukshëm më e vogël, kurse simptomet janë shumë më të lehta. Pra, shkaktohet transferimi i qëndrueshëm i ujit prej qelizave në hapësirën jashtëqelizore (ngjashëm, si edhe në rastin e hipernatriemisë, por në kahjen e kundërt). Kur ekziston edhe teprica absolute e ujit, nuk shkaktohet hipervolemia (bile jo e dukshme), meqë "teprica" vendoset në qeliza (2/3) dhe hapësirën jashtëqelizore (1/3). Rreth 7% të "tepricës" vendoset në hapësirën intravaskulare. Në këtë rast megjithatë ekziston predispozita për hipervolemi, kështu që veshka më pak reabsorbon natriumin, dhe andaj nuk ka rritje të dukshme të vëllimit.

Kur hiponatriemia (hiperhidratimi), shoqërohet edhe me grumbullimin e natriumit, atëherë ekziston hipervolemia e vërtetë me edemë dhe hipertension. Kur hiponatrieminë e përcjell përmbajtja e zvogëluar e natriumit, do të jenë prezente shenjat e hipovolemisë, pranë përqëndrimit të zvogëluar të natriumit në urinë.

2. Hiperosmolaliteti (hipertonia) e lëngut jashtëqelizor (lëngjeve të trupit)

Kjo është mungesa absolute apo relative e ujit në raport ndaj grimcave të tretura (dehidratimi). Kur flasim për lëngun jashtëqelizor, grimca e tretur është natriumi, andaj hiperosmolaliteti kupton njëherësh edhe hipernatrieminë (për shkak të mungesës së ujit, rrallë për shkak të tepricës së natriumit).

Në shembujt e veçantë të hiperosmolalitetit të lëngut jashtëqelizor, mund të gjejmë përqëndrimin normal, apo bile edhe të zvogëluar të natriumit. Kjo ngjanë kur ndonjë grimcë osmotikisht aktive, e cila nuk mund të kalojë nëpër membranën qelizore, grumbullohet në lëngun jashtëqelizor. Atëherë do të rritet vëllimi i lëngut jashtëqelizor dhe përqëndrimi i natriumit do të zvogëlohet. Më së shpeshti këtë e shohim në rastin e hiperglikemisë pranë mungesës së insilinës, në tepricë të alkoolit apo në rastin e infuzionit të manitolit. Uremia kronike nuk shkakton këto ndryshime meqë karbamidi kalon nëpër membranën qelizore. Kur përqëndrimi i karbamidit ndryshon shpejt (infuzioni i karbamidit apo eliminimi me hemodializë), mund të zënë fill ndryshimet e përshkruara, meqë karbamidi nëpër membranën qelizore kalon 100.000 herë më ngadalë se uji.

Mungesa absolute apo relative e ujit në raport ndaj natriumit mund të zërë fill me zvogëlimin e marrjes së ujit apo me humbjen e shtuar të ujit, me grumbullimin e natriumit apo me kombinimin e këtyre faktorëve. Marrjen e zvogëluar të ujit e gjejmë te pacientët e pavetëdije, te të palëvizshmit (pleqët, fëmijët), apo te pacientët me ndiesi të zvogëluar për etje (hipodipsia), për shkak të sëmundjes së qendrës për etje, si dhe në situatat kur uji nuk është në dispozicion.

Hipernatriemia me përmbajtje normale të natriumit zë fill edhe me humbjen kryesisht të ujit të pastër, pa natrium. Humbja mund të zërë fill me veshkë, apo me rrugët jashtëveshkore (tab. 7-8).

Tabela 7-8. *Shkaqet e hipernatriemisë me përmbajtje normale të natriumit*

HUMBJET JASHTËVESHKORE TË UJIT
me avullim përmes lëkurës
me avullim përmes mushkërive
HUMBJET VESHKORE TË UJIT
diabeti insipid hipofizar
diabeti insipid veshkor
MARRJA E ZVOGËLUAR E UJIT
hipodipsia

Kur zë fill hiperosmolaliteti (hipernatriemia) e lëngut jashtëqelizor, zë fill gradienti osmotik dhe kështu uji prej qelizës kalon në hapësirën jashtëqelizore. Kjo shkakton dehidrimin dhe tkurrjen qelizore. Në ndryshimin e vëllimit, posaçërisht janë të ndieshme qelizat e trurit, andaj edhe janë simptomet e shqetësimit, tejndieshmërisë, apatisë dhe shtangimet e muskujve. Paraqiten edhe shkallët e ndryshme të ndryshimeve të vetëdijes, deri te koma dhe vdekja. Simptomi subjektiv që prinë është etja pranë simptomeve të trurit. Kur hiperosmolaliteti është i shkaktuar me humbjen e ujit (që ndodhë edhe më së shpeshti), shenjë objektive është humbja e peshës së trupit. Kur hiperosmolaliteti zë fill gradualisht dhe ka ecuri kronike, dehidratimi qelizor është dukshëm më i vogël. Atëherë qelizat ruajnë vëllimin e vet me grumbullimin e grimcave osmotikisht aktive (natriumit, kaliumit dhe klorideve, si dhe aminoacideve).

Në rastin e mungesës së ADH (diabeti insipid hipofizar, shih kapit. e 9-të, V. B), apo të pandieshmërisë së veshkës në ADH (diabeti insipid veshkor, shih kapit. e 28-të, III. B1), përkundër hipernatriemisë, veshka nuk mund të koncentrojë urinën dhe të reabsorbojë ujin. Pasojë është ekskretimi i sasive të mëdha të urinës me osmolalitet shumë të vogël. Në këtë gjendje, ndiesia e etjes mbetet si mekanizmi i vetëm me të cilin mund të mbahet baraspesha e marrjes dhe humbjes së ujit. Për çudi, pacientët e tillë e kanë të ruajtur qendrën për etje e cila funksionon normalisht, megjithëse kjo qendër dhe vendi i tajimit të ADH janë shumë afër mes vedi. Madhësia e natriurezës lëkundet shumë.

Hiperosmolaliteti (dehidrimi) mund të jetë i përcjellur edhe me ndryshimet e përmbajtjes së natriumit, kështu që mund të paraqiten edhe shenjat e hipovolemisë, apo të hipervolemisë. Përmbajtja e natriumit mund të jetë edhe normale.

D. ÇRREGULLIMET E SHOQËRUARA TË PËRMBAJTJES SË NATRIUMIT DHE UJIT

1. Hipernatriemia me përmbajtje të zvogëluar të natriumit

Zë fill njëkohësisht me humbjen e ujit dhe natriumit, me atë që humbja e ujit është më e madhe. Lëngu i cili humb është hipoosmotik, me përqëndrim të zvogëluar të natriumit në raport ndaj plazmës (tab. 7-9). Për këtë arsye, në plazmë gjejmë hipernatriemi.

Paraqitet ndiesia e etjes, si dhe tajimi i intensifikuar i ADH, pran aktivimit të mekanizmit për mbajtjen e vëllimit. Kur janë në pyetje humbjet jashtëveshkore, veshka maksimalisht reabsorbon natriumin (për shkak të përmbajtjes së zvogëluar të natriumit) dhe ujin (për shkak të mungesës së ujit). Urina është maksimalisht e koncentruar, kurse përqëndrimi i natriumit në të është më i vogël se 10 mmol/L. Kur kemi të bëjmë me humbjet veshkore, ekskretohet urina me osmolalitet të zvogëluar, me përqëndrimin e natriumit më të madh se 20 mmol/L. Për këtë arsye, duhet plotësuar edhe natriumin edhe ujin (tretjet hipotonike të kloridit të natriumit).

Tabela 7-9. *Shkaqet e hipernatriemisë me përmbajtje të zvogëluar të natriumit*

HUMBJET JASHTËVESHKORE TË NATRIUMIT DHE UJIT
djersitja e intensifikuar
sëmundjet e përcjella me barkqitje osmotike
HUMBJET VESHKORE TË NATRIUMIT DHE UJIT
diureza osmotike (glukoza, karbamidi, manitoli)
insuficienca kronike e veshkëve
faza poliurike e insuficiencës akute të veshkëve

2. Hipernatriemia me përmbajtje të rritur të natriumit

Zë fill me grumbullimin e natriumit, kështu që zhvillohet mungesa relative e ujit. Shkaqet janë (tab. 7-5), infuzionet e pasura me natrium, dializa dhe aldosteronizmi parësor dhe hiperkorticizmi. Ekzistojnë edhe shenjat e hipervolemisë, kështu që përqëndrimi i natriumit në urinë është më i madh se 20 mmol/L, që e mundëson koncentrimin maksimal të saj.

Baraspesha vihet me ekskretimin e intensifikuar të natriumit (përdorimi i diuretikëve), pranë plotësimit të ujit të pastër.

3. Hiponatriemia e shoqëruar me hipovolemi

Zë fill me humbjen e njëkohshme të natriumit dhe ujit. Këtë e shohim në rastin e humbjes së lëngjeve hipertonike (hipernatriemike) (humbja relative e ujit është e vogël), por, edhe në rastet e humbjes izotonike apo bile edhe hipotonike, kur plotësohet vetëm uji. Prap pason teprica relative e ujit dhe hiponatriemia. Shkaqet e hiponatriemisë së shoqëruar me hipovolemi janë dhënë në tab. 7-10.

Pasojat fispatologjike dhe mekanizmat rregullatorë janë përshkruar me rastin e shqyrtimit të hipovolemisë. Për shkak të hipovolemisë, është prishur rregullimi i përmbajtjes së ujit, kështu që përkundër hiponatriemisë, është ngacmuar qendra për etje dhe tajimi i ADH (ligji mbi mbajtjen e vëllimit, shih fig. 7-4). Veshka e humb aftësinë e diluimit të urinës për shkak të prezencës së ADH dhe reabsorbimit shpesh të zvogëluar të kloridit të natriumit në pjesën dilutive të nefronit. Reabsorbimi i zvogëluar i natriumit në pjesën dilutive është pasojë e mungesës së aldosteronit (p.sh. në sëmundjen e Addisonit), pranisë së diuretikëve, reabsorbimit të zvogëluar në kanalin proksimal (diureza osmotike) apo sëmundjes së qelizave tubulare (tab. 7-10). Mbizotërojnë

simptomet e hipovolemisë. Kur përqëndrimi i natriumit zvogëlohet nën 120 mmol/L, atëherë mund të paraqiten edhe simptomet e trurit. Për këtë arsye, në mjekim është i rëndësishëm plotësimi i vëllimit.

Tabela 7-10. *Shkaqet e hiponatriemisë së shoqëruar me hipovolemi*

HUMBJET JASHTËVESHKORE TË NATRIUMIT DHE UJIT
nga trakti digjestiv (vjellja, barkqitja)
me sekuestrimin e lëngut (djegiet, në hapësirën retrope-ritoneale – pankreatiti, në muskuj – lëndimet e mëdha)
HUMBJET VESHKORE TË NATRIUMIT DHE UJIT
krahas veshkës së padëmtuar
- diureza osmotike,
- mungesa e mineralokortikoideve (mb. Addison),
- përdorimi i diuretikëve,
- alkaloza metabolike
krahas dëmtimit të veshkëve;
- insuficienca kronike e veshkëve,
- tubulopatitë

4. Hiponatriemia pranë hipervolemisë

Shkaktohet me grumbullimin e natriumit dhe ujit, ashtu që mbahet më shumë ujë sesa natrium. Pasojë është rritja e vëllimit të lëngut qelizor dhe jashtëqelizor, kështu që pranë hiponatriemisë, paraqiten edhe shenjat e hipervolemisë, gjegjësisht edemet, hipertensioni apo që të dyjat. Zë fill me marrjen e shtuar të natriumit dhe ujit dhe me ekskretimin e zvogëluar të natriumit dhe ujit, apo me kombinimin e këtyre dy ndryshimeve. Ekskretimi i natriumit dhe i ujit është pasojë e zvogëlimit filtrimit glomerular apo rritjes së reabsorbimit (po ashtu edhe të kombinimit të tyre). Shkaqet e çrregullimeve janë paraqitur në tab. 7-11.

Tabela 7-11. *Shkaqet e hiponatriemisë krahas rritjes së përmbajtjes së natriumit të trupit*

SËMUNDJET E PËRCJELLURA ME EDEME
insuficienca kongjestive e zemrës,
ciroza e dekompenzuar e mëlçisë, sindromi nefrotik
SËMUNDJET E PËRCJELLURA ME EDEME DHE HIPERTENSION
faza oligurike e insuficiencës akute të veshkëve,
insuficienca kronike e veshkëve

Ngjarjet në insuficiencën e zemrës, cirozën e mëlçisë dhe në sindromin nefrotik, janë prezentuar në pjesën II. Në fazën oligurike të insuficiencës akute të veshkëve është i rëndësishëm filtrimi i zvogëluar glomerular, e kjo, pranë marrjes normale të kripës dhe pirjës së lirë të ujit, shkakton edemë dhe hipertension. Mekanizëm i ngjashëm ekziston edhe në disa pacientë me insuficiencën kronike të veshkëve, në të cilën dëmtimi i glomeruleve (zvogëlimi i filtrimit glomerular) është dukshëm më i madh, sesa dëmtimi i tubuleve (lëshimi i natriumit).

Te pacientët, më së shpeshti paraqiten simptomet e "sindromit dilutiv", gjegjësisht helmimit me ujë, meqë kemi të bëjmë me tepricën apsolute të ujit, kështu që çdo kompenzim i mëtejmë i vëllimit është dukshëm i zvogëluar. Mjekimi me tretjet hipertonike të kloridit të natriumit jep sukses të kufizuar dhe kohëshkurtër, meqë kupton shtim të mëtejmë të vëllimit edhe ashtu të rritur të lëngut jashtëqelizor. Veshkët nuk janë të afta për të ekskretuar tërë natriumin dhe nuk munden as të hollojnë urinën, kështu që në shembujt e hiponatriemisë më të nadhe, mbetet vetëm hemodializa me të cilën eliminohen edhe natriumi edhe uji (zëvendësohet puna e veshkës).

Sipas të gjitha atyre që u tha, çrregullimet e përmbajtjes së natriumit dhe të ujit më së shpeshti janë të përbashkëta, megjithëse mund të zënë fill edhe në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri.

Parametrat e ndryshëm të vëllimit shërbejnë për vlerësimin e përmbajtjes së natriumit, kurse osmolaliteti i plazmës apo përqëndrimi i natriumit në të, na shërbejnë për vlerësimin e përmbajtjes së ujit të gjithëmbarshëm në trup. Edhe rregullimi i këtyre dy sistemeve pjesërisht është i pavarshëm, kurse pjesërisht i përbashkët. Rregullimi i përmbajtjes së natriumit (vëllimi i lëngut jashtëqelizor, mbizotëron mbi rregullimin e përmbajtjes së ujit (ligji mbi mbajtjen e vëllimit).

II. Çrregullimet e shpërndarjes së lëngjeve të trupit

Njëri nga çrregullimet më të shpeshta të këmbimit të ujit është edema. Kjo është gjendje patologjike e lidhur me sëmundjet e organeve dhe sistemeve të ndryshme. Edema është emërues i përbashkët i gabimit të dekompenzuar të zemrës, disa sëmundjeve të veshkëve, mëlçisë, sistemit digjestiv, mungesës së proteinave në ushqim, proceseve inflamatore, si dhe pengesave mekanike, të cilat e çrregullojnë qarkullimin. Shkak i shpeshtë është *rritja e shtypjes hidrostatike*; prototip i këti lloji të edemes është edema e shkaktuar me dekompenzimin e zemrës. Përqëndrimi i vogël i proteinave në plazmë *(hipoproteinemia),* mund të jetë shkak i edemës në sindromin nefrotik, vetëm apo në kombinim me shtypje të rritur hidrostatike në cirozën e mëlçisë. *Bllokada mekanike e rrugës limfatike*, mund të shkaktojë edemën e lokalizuar. Edemet inflamatore zënë fill për shkak të rritjes së përshkueshmërisë së kapilarëve (fig. 7-5).

Edema (σεδεμα, gr. = ënjtje), është grumbullim i lëngut në inde. Përbëhet prej ujit, elektroliteve dhe

plazmës. Përbërja e saktë, varet nga shkaku i saj. Mund të jetë e lokalizuar, që zë fill për shkak të çrregullimit të metabolizmit të ujit në indet e veçanta, siç është edema në inflamacion apo në bllokadën e qarkullimit venoz apo limfatik (edema mushkërore, edema e laringut, dëmtimi i indit). Grumbullimi patologjik i ujit në tërë trupin quhet *edema e gjeneralizuar.*

Pos në hapësirën mesqelizore, lëngu mund të grumbullohet edhe në hapsirat e trupit, andaj flasim për *ascitin* kur lëngu gjendet në hapsirën peritoneale, *hidroperikardin* (në hapsirën e perikardit), *edemën mushkërore* (në alveolat mushkërore). Edema e gjeneralizuar quhet *anasarka (σαρκσ,* gr. = mishi), apo *edema brumore*, meqë në vendin e shtypjes me gisht, mbetet thellësia në lëkurë për shkak të zhvendosjes kaluese mekanike të lëngut. *Hidrocefallusi* është grumbullimi i lëngut në ventrikujt e trurit, për shkak të pengimit të qarkullimit të lëngut cerebrospinal.

A. ÇRREGULLIMET E KALIMIT TË LËNGUT NËPËR MEMBRANËN KAPILARE. KLASIFIKIMI PATOGJENIK I EDEMËS

1. Lloji hemodinamik i edemës

Ngritja e shtypjes kapilare në skajin venoz të kapilarit (mbi 0,9 kPa), e zvogëlon kthimin e lëngut për shkak të zvogëlimit të neto-forcave nga brenda (shih fig. 7-5). Pasojë është rritja e vëllimit dhe shtypjes së lëngut mesqelizor, që shkakton fryrje të indit. Çdo rritje e shtypjes në enët venoze, pengon kthimin e lëngut në kapilarë. Rritja e shtypjes haset në ndryshimet inflamatore të enëve, gjendjet obstruktive të venave dhe ngritjet e shtypjes mesatare venoze pranë insuficiencës së zemrës.

2. Lloji onkodinamik i edemës

Ulja e shtypjes onkotike (koloido-osmotike) të plazmës, është pasojë e drejtpërdrejtë e uljes së përqëndrimit të proteinave të plazmës. Shtypja e ulur onkotike (nën 3,37 kPa) rritë transudimin në skajin arterial dhe e zvogëlon kthimin e lëngut në skajin venoz të kapilarës (shih fig. 7-5). Çrregullimi i tillë haset në kuadër të hipoproteinemisë (në paushqyeshmërinë proteinike, në humbjen e proteinave në sistemin digjestiv, me veshkë, me djegie si dhe në rastin e sintezës së zvogëluar të proteinave të plazmës për shkak të sëmundjeve të mëlçisë.

3.Lloji limfodinamik i edemës

Lëngu mesqelizor indor fiziologjikisht është në nënshtypje prej rreth 0,84 kPa, që zë fill për shkak të vakumit funksional të rrjedhës së limfës. Pengesat në qarkullimin e limfës ngrisin shtypjen (kah vlera pozitive) në hapësirat limfatike si dhe sasinë e proteinave dhe vëllimin e lëngut të hapësirës mesqelizore (shih fig, 7-5). Pengesat në qarkullim në hapësirat limfatike zënë fill me futjen e tumorit, në inflamacionet e ndryshme që përfshijnë enët limfatike, si pasojë e eliminimit kirurgjik apo rrezatimit të nyjeve limfatike (për shembull limfedema e dorës pas eliminimit kirurgjik të nyjeve limfatike gjatë mjekimit të kancerit të gjirit). Në trope, paraziti Wulchereria Bancrofti shkakton sindromin e elefantiazës, duke mbyllur enët limfatike (këmbët shumë të ënjtura, "elefantike"). Te ne, elefantiaza haset si pasojë e inflamacioneve të shumëfishta të enëve limfatike dhe fibrozës së indit nënlëkuror.

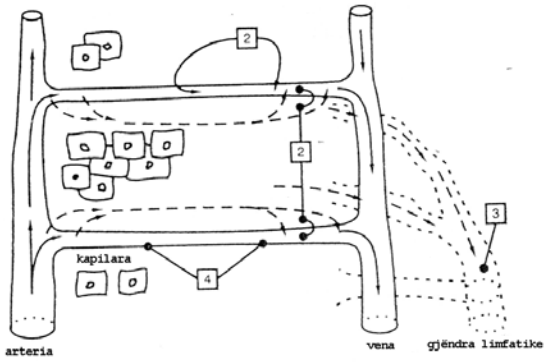


Figura 7-5. *Prezentimi skematik i vendit kyç të ngjarjes në zanafillën e 1. llojit hemodinamik, 2. onkodinamik, 3. limfodinamik dhe 4. angiomural të edemes. Shigjetat e plota shënojnë kahjen e qarkullimit të gjakut, kurse ato të këputura, kahjen e qarkullimit të lëngut mesqelizor dhe të limfës.*

4. Lloji angiomural i edemës

Dëmtimi i murit kapilar e shton përshkueshmërinë për proteina, për çka ngritet shtypja onkotike e hapësirës mesqelizore (mbi 0,67 kPa), kurse zvogëlohet shtypja momentale onkotike e plazmës (shih fig. 7-5). Ndryshimet e tilla në kapilarë e rrisin vëllimin e hapësirës mesqelizore. Dëmtimet e murit kapilar hasen në inflamacion, alergji dhe dëmtimet fizike (ndrydhjet).

B. EDEMET NË ÇRREGULLIMET E SISTEMEVE TË VEÇANTA FUNKSIONALE

Edemet që zënë fill në rastin e insuficiencës së zemrës, cirozës së mëlçisë dhe çrregullimit të punës së veshkëve, nuk janë vetëm pasojë e çrregullimit të faktorëve të cilët përcaktojnë këmbimin e lëngut nëpër membranën kapilare, por edhe të stimulimit të mekanizmave të cilët shkaktojnë mbajtjen e ujit dhe kripërave.

Mekanizmi i zanafillës së *edemeve të zemrës,* hollësisht është përshkruar në kapitullin e 25-të, VIII. Zvogëlimi i qarkullimit të gjakut nëpër veshkë, e shton mbajtjen e natriumit dhe ujit për shkak të përshtatjeve cirkulatore brendaveshkore dhe shtimit të tajimit të reninës, krijimit të angiotenzinës II dhe stimulimit të tajimit të aldosteronit (aldosteronizmi dytësor, shih kapit. e 9-të, I. VII. A 1b) dhe ADH. Rritja e shtypjes mesatare venoze në rastin e insuficiencës së pjesës së djathtë të zemrës, apo të zemrës në tërërsi, gjegjësisht ngritja e shtypjes venoze në qarkullimin e vogël në rastin e insuficiencës së pjesës së majtë të zemrës ngrisin shtypjen hidrostatike në kapilare të qarkullimit sistemik, apo mushkëror të gjakut. Andaj, vëllimi i lëngut jashtëqelizor, i cili është i rritur për shkak të mbajtjes së kripës dhe të ujit, shpërndahet kryesisht në hapsirën mesqelizore. Kjo manifestohet si edema sistemike, gjegjësisht mushkërore. Edemën kardiogjene mushkërore, duhet dalluar nga edema jokardiogjene, e cila zë fill për shkak të përshkueshmërisë së shtuar të kapilarëve mushkërorë (shih kapit. e 27-të, III).

Çrregullimet e metabolizmit të kripës e ujit si dhe zanafilla e edemës në *cirozën e mëlçisë,* hollësisht janë përshkruar në kapitullin e 30-të, VI. Pengesat e qarkullimit të gjakut nga sinusoidet e mëlçisë e ngritin shtypjen, kështu që lëngu nga sinusoidet shkon në drejtim të hapësirave limfatike midis lobuseve të mëlçisë, kurse prej tyre në hapësirën e barkut. Njëherësh, ngritja e shtypjes në sinusoidet e mëlçisë dhe humbja e lëngut nga qarkullimi në mënyrë refleksive e stimolojnë aktivitetin simpatik dhe në këtë mënyrë edhe mbajtjen veshkore të kripës dhe ujit. Në ecurinë e mëtejme të sëmundjes, gjithnjë e më shumë lëng kalon prej qarkullimit në hapësirën e barkut (ascites). Për shkak të dëmtimit të qelizave të mëlçisë, zvogëlohet sinteza e albuminës, që pranë humbjes së albuminës nga plazma në ascit shkakton hipoalbuminemi. Ulja e shtypjes koloido-osmotike të plazmës e shton kalimin e lëngut prej kapilarëve në hapësirën mesqelizore. Zvogëlimi i vëllimit të gjakut e aktivon sistemin reninë-angiotenzinë-aldosteron, kështu që pranë inaktivimit të zvogëluar të aldosteronit në qelizat e dëmtuara të mëlçisë e ngritë përqëndrimin e aldosteronit në plazmë (aldosteronizmi dytësor), Angiotenzina II dhe zvogëlimi i vëllimit efektiv të plazmës e stimulojnë tajimin e ADH, i cili edhe më pak inaktivohet në qelizat e dëmtuara të mëlçisë. Me veprimin e përbashkët të hipertensionit portal, hipoalbuminemisë, aldosteronizmit dytësor dhe të ADH, zhvillohet asciti dhe edemat.

Në grupin e edemeve që zënë fill për shkak të çrregullimit të funksionit të veshkëve, dallojmë edemet nefrike dhe ato nefrotike. Mekanizmat e zanafillës së këtyre edemeve, më hollësisht janë përshkruar në kapit. e 28-të. *Edemet nefrike* zënë fill para së gjithash për shkak të mbajtjes veshkore të kripës dhe të ujit. Në nefritin akut, kjo ngjanë për shkak të zvogëlimit të filtrimit glomerular dhe të rritjes së reabsorbimit tubular. Në stadin përfundimtar të insuficiencës kronike të veshkëve, edemet shkaktohen me filtrim glomerular shumë të ulët dhe insuficiencës së mekanizmave rregullatorë tubularë. *Edemet nefrotike* para së gjithash zënë fill për shkak të përshkueshmërisë së rritur të membranës glomerulare, humbjes së proteinave të plazmës me urinë dhe hipoalbuminemisë pasuese. Për shkak të shtypjes së ulët koloido-osmotike të plazmës, është e rritur shkuarja e lëngut nga plazma në hapësirat mesqelizore. Vëllimi i zvogëluar në qarkullimin e gjakut stimulon sistemin reninë-angiotenzinë-aldosteron i cili rritë reabsorbimin e kripës dhe ujit. Për shkak të shtypjes së zvogëluar koloido-osmotike, lëngu i reabsorbuar nuk mbetet në qarkullimin e gjakut, por shkon në hapësirën mesqelizore, kështu që zhvillohet edema.

C. SHPËRNDARJA DHE VEPRIMI I EDEMES

Shpërndarja e edemes së gjeneralizuar, varet nga gravitacioni dhe shtypja lokale indore.

Gravitacioni, posaçërisht vepron në edemet, të cilat janë të shkaktuara me rritjen e shtypjes hidrostatike apo shtypjes së zvogëluar koloido-osmotike. Për shkak të forcës së gravitacionit, në pacientët e lëvizshëm, edemet grumbullohen rreth nyjeve të këmbëve; mirëpo në pacientët që janë të lidhur për shtrat, edemet grumbullohen në pjesën lumbo-sakrale të shpinës. Mund të njihen kur regjioni i shpinës shtypet fortë me gisht: për shkak të zhvendosjes së lëngut në indin përreth,

Tabela 7-12. *Dallimet e përbërjes dhe vetive të eksudatit dhe transudatit*

VETIA	EKSUDATI	TRANSUDATI
pesha specifike	> 1015	< 1015
përqëndrimi i proteinave	> 30 g/L	< 30 g/L
koagulimi	po	jo
përmbajtja e qelizave (leukocite, eritrocite, etj.)	e madhe	e vogël
LDH[a] (aktiviteti)	> 200 UI	< 200 UI
Raporti ndaj aktivitetit të LDH në serum	> 0.6	< 0.6
testi Rivalta[b]	pozitiv	negativ
raporti ndaj përqëndrimit të proteinave në serum	>0.5	< 0.5

[a] Dehidrogjenaza e acidit laktik

[b] Një pikë e lëngut që ekzaminohet shtohet në tretjen e acidit (një pikë acid në 100 ml ujë); në rastin e reaksionit pozitiv, shkaktohet turbullimi (në formë të resë) i lëngut me proteina të denatyruara. Ekzaminimi është i vjetëruar, por mund të jetë i dobishëm për shkak të thjeshtësisë së tij dhe shpejtësisë së përgjigjes.

krijohet gropëza e cila sërish ngadalë humbet. Këto janë të ashtuquajturat edemet brumore.

Në edemet inflamatore, në të cilat është rritur përshkueshmëria e murit kapilar, me lëngun në hapësirën mesqelizore kalojnë edhe proteinat, kështu që edemet nuk janë brumor por të fortë (mishatak) dhe nuk i nënshtrohen forcës së gravitacionit. Lëkura është e tendosur dhe i ngjanë asaj të derrit; ka pore të theksuara dhe në shtypje nuk lënë gropëz. Ky lloj i edemes është i lidhur edhe me obstrukcionin e enëve limfatike. E shohim në duart e femrave, te të cilat është bërë mastektomia krahas me eliminimin e nyjeve limfatike.

Shtypja lokale indore i bënë rezistencë grumbullimit të lëngut. Edemet rrallëherë zënë fill në shuplakë apo në tabanë, ndërsa shpesh përfshijnë sipërfaqet në të cilat normalisht shtypja indore është e vogël (vetullat e syve, gjenitaliet e jashtme, nyjet e këmbëve dhe rajoni lumbosakral). Varësisht nga shkaku, edema mund të jetë e lokalizuar apo e përgjithshme. Edema e gjeneralizuar, manifestohet me rritjen e peshës së trupit, oliguri dhe me simptome të tjera klinike (dispnea, rënia e temperaturës së trupit për shkak të mungesës së ardhjes së oksigjenit, acidoza). Edema mushkërore mund ta rrezikojë jetën për shkak të çrregullimit të këmbimit të gazërave. Edema e laringut është edema lokale që zë fill për shkak të rritjes së përshkueshmërisë së kapilareve, të shkaktuar me alergji. Poashtu mund të rrezikon jetën për shkak se pengon kalimin e ajrit për në mushkëri. Megjithëse e lokalizuar, edema e trurit, për shkak se gjendet në hapë-sirën e cila nuk mund të zgjerohet, mund të këtë pasoja të rënda (shtypja e qendrave vitale, edema e papillës, çrregullimi i të pamurit, kokëdhëmbja, vjellja, etj.). Përkundrazi, edemet e lokalizuara në këmbë dhe nyjet e këmbëve, që mund të zënë fill për shkak të qëndrimit të gjatë në këmbë, rëndom nuk kanë pasoja. Pa marrë parasysh ku është e vendosur, edema dëmton ushqyesh-mërinë e indit lokal dhe kjo mund të shkaktojë infekcion dhe ulçerim. Qarkullimi i ngadalësuar e favorizon tromboflebitin dhe e zvogëlon efikasitetin funksional.

Ç. EKSUDATI DHE TRANSUDATI

Lëngu nga kapilarët, shkon në hapësirat e trupit me mekanizma të njëjtë siç shkon në intersticium, ku krijon edemë (shih fig. 7-5) mirëpo në këto shembuj nuk e quajmë edemë, por eksudat apo transudat. Dallimi midis eksudatit dhe transudatit, nuk mund të definohet njëkuptimshëm: eksudati rëndom zë fill kur është rritur dukshëm përshkueshmëria e murit të kapilarëve, kështu që në hapësirën e trupit kullohen shumë proteina. Proteinat në eksudat mund të jenë edhe tajime të disa qelizave (p.sh. malinje), apo pjesët e tyre të shkatërruara. Dallimet midis eksudatit dhe transudatit janë dhënë në tab. 7-12.

III Çrregullimet e metabolizmit të kaliumit

A. SHPËRNDARJA E KALIUMIT NË LËNGJET E TRUPIT

Kaliumi në organizëm merret me ushqim (50 - 100 mmol në ditë) dhe shpërndahet në lëngjet e trupit ashtu që shumica (98%) gjendet në lëngun qelizor, ndërsa vetëm 2% në lëngun jashtëqelizor. Në organizëm gjenden gjithësejtë 3.500 mmol, prej të cilës sasi, në lëngun jashtëqelizor rreth 70 mmol. Eritrocitet përmbajnë sasinë katër herë më të madhe sesa i tërë lëngu jashtëqelizor. Përqëndrimi i kaliumit në lëngum qelizor sillet prej 140 deri në 150 mmol/L, ndërsa në atë jashtëqelizor 3,5 - 5 mmol/L. Gradienti i përqëndrimit të kaliumit zë fill dhe mbahet falë pompës së Na-K dhe papërshkueshmërisë relative të membranës qelizore për kalium. Përqëndrimi i kaliumit në lëngun jashtëqelizor është i rëndësishëm për funksionin normal të qelizave të ndryshme.

Krahas përmbajtjes normale të kaliumit në organizëm, në shpërndarjen e kaliumit midis lëngut qelizor dhe atij jashtëqelizor mund të ndikojnë shumë faktorë.

Insulina e intensifikon punën e pompës së Na-K dhe hyrjen e kaliumit në qelizë, kështu që e zvogëlon përqëndrimin e kaliumit në lëngun jashtëqelizor. Hiperkaliemia e stimulon tajimin e insulinës kështu që vendos mekanizmin e lidhjes së përkundërt negative midis përqëndrimit të kaliumit në serum (kaliemisë) dhe tajimit të insulinës. Kjo veti përdoret në mjekimin e hiperkaliemisë. Diabetikët pa insulinë, kanë predispozicion për hiperkaliemi.

Me ngacmimin e β_2-receptorëve, kateholaminet (adrenalina, izoproterenoli) e rrisin hyrjen e kaliumit në qelizë (predispozicioni për hipokaliemi), ndërsa me ngacmimin e α-receptorëve zvogëlohet hyrja e kaliumit në qelizë (predispozicioni për hiperkaliemi). Këto veprime, nuk janë të lidhura për tajimin e insulinës.

Pos veprimit të njohur të mineralokortikoideve në ekskretimin e kaliumit nga organizmi (nëpër veshkë, zorrën e trashë dhe gjëndrat e djersës), duket se ekziston edhe veprimi në shpërndarjen trupore të kaliumit (rrisin hyrjen e kaliumit në qeliza). Rritja e osmolalitetit të lëngut jashtëqelizor, shkakton daljen e ujit nga qeliza, por për shkak të rritjes së gradientit të përqëndrimit të kaliumit edhe daljen e kaliumit, kështu që zë fill lëkundja kah hiperkaliemia.

Në gjendjen e acidozës, jonet e hidrogjenit hyjnë në qelizë në zëvendësim për kaliumin, kështu që zhvillohet predispozicioni për hiperkaliemi. Në alkalozë, kahja e lëkundjes së jonit është e kundërt, kështu që zë fill predispozicioni për hipokaliemi. Preparatet e digitalisit e frenojnë pompën e Na-K, që zvogëlon hyrjen e kaliumit në qelizë, kështu që zë fill predispozicioni për hiperkaliemi.

B. RREGULLIMI I EKSKRETIMIT TË KALIUMIT

Kaliumi merret me ushqim në diapazon mjaftë të gjerë të sasisë, i cili nuk mund të mbikqyret saktësisht fiziologjikisht (nuk ekziston "oreksi për kalium"). Kaliumi ekskretohet me fekalie (10%) dhe me urinë(90%), Ekskretimi i kaliumit me veshkë kontrollohet saktësishtë, e kjo është vendimtare për rregullimin e përmbajtjes së kaliumit në organizëm.

Në gjendjen e baraspeshës, sasia ditore e kaliumit të ekskretuar me veshkë, gati është e njëjtë (saktësisht 90%) me sasinë e kaliumit të marrë me ushqim (50 - 100 mmol). Në rastin e marrjes së shtuar me ushqim, sasia e kaliumit në urinë

mund të jetë 10 herë më e madhe sesa ajo normale! Në rast të marrjes së zvogëluar (ushqimi pa kalium), zvogëlohet edhe sasia e kaliumit në urinë, por rrallëherë nën 10 mmol në ditë. Veshka pra është më pak efikase në ruajtjen e kaliumit sesa të natriumit, kështu që në rast të aplikimit të "dietës pa kalium" për një kohë të gjatë, gjithëherë do të shkaktohet mungesa e kaliumit në organizëm. Përveç kësaj, veshka më me efikasitet e pengon hiperkalieminë sesa hipokalieminë, Në të vërtetë, përqindja e ekstrahimit të kaliumit është 3% në rast të mungesës së kaliumit, deri 100% në rastin e tepricës së tij. Në gjendje normale, ai është 10 deri 15%.

Kaliumi reabsorbohet në pjesët proksimale të nefronit dhe në pjesën përfundimtare të tubuleve mbledhëse, ndërsa secernohet në tubulin distal dhe mbledhës. Madhësia e sekretimit dukshëm ndikon në sasinë e kaliumit të ekskretuar. Madhësinë e ekskretimit e përcakton përqëndrimi i kaliumit në qelizat e tubulit distal, elektronegativiteti i brendisë së tubulit, sasia e filtratit në tubulin distal dhe sinteza e amoniakut në të. Sekretimi do të jetë aq më i madh, sa më i madh që të jetë gradienti i përqëndrimit për kalium (qeliza-lëngu tubular), sa më i mdh të jetë qarkullimi i filtratit përgjatë tubulit distal dhe sa më e vogël të jetë sinteza e amoniakut. Faktorët që ndryshojnë ekskretimin e kaliumit (tab. 7-13), veprojnë në të vërtetë në sekretimin e kaliumit me ndihmën e njërit, apo të më shumë mekanizmave të përshkruar.

Tabela 7-13. *Faktorët që ndryshojnë ekskretimin e K me veshkë*

FAKTORI	VEPRIMI
marrja e kaliumit me ushqim	e ritë
sasia e natriumit në tubulin distal	e rritë
sasia e anioneve në tubulin distal	e rritë
baraspesha acidobazike	
pH e lëngut jashtëqelizor	acidoza e zvogëlon
sinteza e amoniakut	e zvogëlon
mineralokortikoidet	e rrisin

Sasia e rritur e natriumit në tubulin distal, krijon kushte për sekretimin e kaliumit, me gjasë për shkak të rritjes së sasisë së filtratit në tubulin distal. Ngjashëm shpjegohet edhe veprimi i anioneve, të cilat nuk reabsorbohen më proksimalisht.

Mineralokortikoidet e ngrisin përqëndrimin e kaliumit në qeliza (stimulojnë pompën e Na-K), përshkueshmërinë e membranës së qelizave luminale për kalium (dhe natrium), si dhe elektronegativitetin e brendisë së tubuleve, që të gjitha rrisin ekskretimin e kaliumit. Ekzistojnë edhe mekanizmat e lidhjes së përkundërt negative midis përqëndrimit të kaliumit në plazmë dhe tajimit të aldosteronit. Hiperkaliemia drejpërdrejtë stimulon gjëndrrën mbiveshkore për tajimin e shtuar të aldosteronit, që pastaj e rritë sekretimin e kaliumit me veshkë dhe ia zvogëlon përqëndrimin në plazmë.

Acidoza e ulë përqëndrimin e kaliumit në të gjitha qelizat, kështu që edhe në tubulin distal (hidrogjeni hyn në qelizë në zëvendësim për kalium). Me këtë zvogëlohet sekretimi i kaliumit. Rritet edhe sinteza e amoniakut në veshkë, e kjo krijon kushte për sekretimin e shtuar të hidrogjenit. Kjo në një mënyrë e zvogëlon sekretimin e kaliumit. Mekanizmi i sintezës së intensifikuar të amoniakut në veshkë gjatë hipokaliemisë, nuk është i njohur. Amoniaku e shton sekretimin e hidrogjenit nga qelizat tubulare dhe në këtë mënyrë e zvogëlon nevojën për sekretimin e kaliumit. Kështu, zvogëlohet humbja e kaliumit me veshke, që është shumë e rëndësishme në rastin e hipokaliemisë. Në gjendjen e acidozës së gjatë metabolike, aktivizohen edhe mekanizmat, të cilët e intensifikojnë sekretimin e kaliumit (sasia e rritur e filtratit dhe anioneve, të cilat reabsorbohen dobët), kështu që rezultati përfundimtar më parë mund të jetë mungesa sesa teprica e kaliumit në organizëm.

Alkaloza (posaçërisht ajo metabolike), është e përcjellë me humbjen e shprehur të kaliumit. Shkaqet për këtë janë të shumëta: kaliumi grumbullohet në qelizat e tubuleve distale, është i rritur ekskretimi i anioneve (po ashtu edhe i bikarbonateve) dhe tajimi i aldosteronit (aldosteronizmi dytësor për shkak të hipovolemisë, e cila shpesh e ka shoqëruar, shih kapit. e 8-të, III. B2a). Në hipokaliemi, e përkundër alkalozës, është e rritur sinteza e amoniakut dhe është i zvogëluar sekretimi i kaliumit. Edhe këtu mund të flasim për mekanizmin e lidhjes së përkundërt negative: mungesa e kaliumit nxiton sintezën veshkore të amoniakut dhe kjo e zvogëlon sekretimin e kaliumit dhe e rritë përmbajtjen e tij në organizëm. Marrja e shtuar dhe grumbullimi i kaliumit në organizëm zvogëlon sintezën e amoniakut, gjë që e shton sekretimin (dhe ekskretimin) e kaliumit, kështu që përmbajtja e kaliumit në organizëm normalizohet.

Tani mund ta kuptojmë aftësinë e veshkës për t`iu adaptuar tepricës dhe mungesës së kaliumit, duke ndryshuar në diapazon të gjerë ekskretimin e kaliumit (fig. 7-6 dhe 7-7).

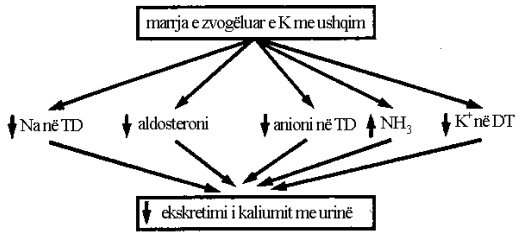


Figura 7-6. *Adaptimi i veshkës në mungesën e kaliumit. TD = tubuli distal*

Në rastin e marrjes së zvogëluar të kaliumit për një kohë të gjatë me ushqim, zvogëlohet ekskretimi i tij me urinë, ashtu që zvogëlohet sekretimi në kanalin distal dhe mbledhës dhe rritet reabsorbimi në pjesën përfundimtare të kanalit mbledhës. Rritet reabsorbimi i filtratit më proksimalisht në tubulin distal. Më pak ka edhe anione (nuk janë prezent në ushqim), ndërsa është i zvogëluar edhe tajimi i aldosteronit (mekanizmi i lidhjes së përkundërt negative). Predispozicioni për hipokaliemi

(apo hipokaliemia) shton sintezën e amoniakut dhe e zvogëlon përqëndrimin e kaliumit në qelizat e tubulit distal. Të gjitha këto e zvogëlojnë sekretimin dhe ekskretimin e kaliumit.

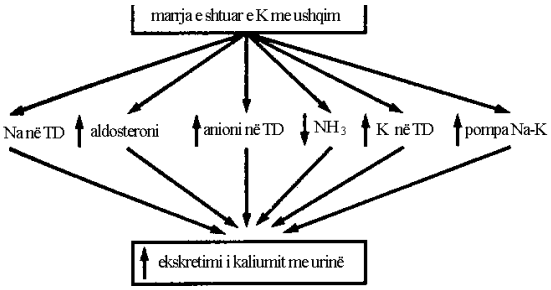


Figura 7-7. *Adaptimi i veshkës në tepricën e kaliumit. TD = tubuli distal*

Në rastin e marrjes së shtuar të kaliumit me ushqim, rritet ekskretimi i tij me veshkë me mekanizëm të njëjtë, tani me kahje të kundërt. Pos kësaj, stimulohet Na-K ATP-aza në anën peritubulare të qelizës së tubulit distal, që shkakton grumbullimin e mëtejmë të kaliumit në qelizat e epitelit tubular.

C. ÇRREGULLIMET E PËRQËNDRIMIT TË KALIUMIT NË PLAZMË

1. Hipokaliemia

Hipokaliemia, mund të jetë pasojë e shpërndarjes së kaliumit (zhvendosja e kaliumit nga lëngu jashtëqelizor në atë qelizor), pranë përmbajtjes normale të kaliumit në organizëm, apo pasojë e përmbajtjes së zvogëluar të kaliumit në organizëm.

a) Hipokaliemia për shkak të shpërndarjes së kaliumit në lëngjet e trupit

Zë fill në alkalozë, në rastin e përdorimit të insulinës, apo të agonistëve të receptorëve β–adrenergjik, intoksikimit me kripërat e bariumit, si dhe në paralizën periodike familiare. Në këto gjendje, përmbajtja e kaliumit në fillim është normale. Mirëpo, kur kjo gjendje zgjatë më shumë, mund të paraqet edhe mungesën e kalimit në organizëm.

b) Hipokaliemia për shkak të përmbajtjes së zvogëluar të kaliumit në organizëm

Mungesa e kaliumit në organizëm, mund të zërë fill për shkak të marrjes së zvogëluar të kaliumit me ushqim, humbjes së shtuar gastro-intestinale apo veshkore të kaliumit, si dhe kombinimit të këtyre çrregullimeve.

Marrja e zvogëluar e kaliumit me ushqim, ekziston në rastin e urisë së gjatë, humbjes së oreksit (anorexia nervosa, alkoolizmi kronik), si dhe në pacientët në ushqim parenteral, në të cilin mungon kaliumi. Shkaqet e humbjes së kaliumit me rrugë gastrointestinale janë dhënë në tab. 7-14.

Edhe pse përqëndrimi i kaliumit në lëngun e lukthit është i ulët (10 - 15 mmol/L), humbja e përmbajtjes së lukthit (vjellja) shkakton hipokaliemi, hipokloremi dhe alkalozë metabolike (shih kapit. e 8-të, III dhe të 29-të, VI. E). Në fillim të çrregullimit, kaliumi ekskretohet shumë pak me veshkë (adaptimi i veshkës), por kur çrregullimi zgjatë më shumë kohë dhe kur humbja e vëllimit është më e madhe, për shkak të aldosteronizmit dytësor (hipovolemia!), rritet ekskretimi veshkor i kaliumit, i cili bëhet më i madh sesa humbja e kaliumit me vjellje.

Tabela 7-14. *Hipokaliemia për shkak të humbjes së kaliumit*

ME RRUGË GASTROINTESTINALE
vjelljet e gjata
thithja nazogastrike
barkqitjet e gjata
ureterosigmoidostomia
ME RRUGË VESHKORE
aldosteronizmi parësor
sindromi i Cushing-ut
aldosteronizmi dytësor
- hipertensioni esencial hiperreninemik
- hipertensioni renovaskular
- hipertensioni malinj
- tumoret e veshkëve që tajojnë reninë
- sindromi i Bartter-it
- insuficienca kongjestive e zemrës
- ciroza e dekompenzuar e mëlçisë
- gjendjet hipovolemike
përdorimi i diuretikëve
sëmundjet tubulointersticiale të veshkëve
- acidoza tubulare e veshkëve
- sindromi i Fankonit
insuficienca kronike (faza poliurike)
insuficienca akute e veshkëve (faza poliurike)

Barkqitjet për një kohë të gjatë janë të përcjella me humbjen e kaliumit në kushtet e acidozës metabolike (për shkak të humbjes përcjellëse të bikarbonateve). Acidoza e kushtëzon zhvendosjen prej qelizës në plazmë, kështu që hipokaliemia është dukshëm më e vogël sesa që kishte për t`u pritur duke e pasur parasysh humbjen e gjithëmbarshme të kaliumit. Të penguarit e acidozës (pa plotësimin e kaliumit), mund të shkaktojë hipokaliemi të fortë).

Në rastin e implantimit të ureterit në sigmë, në këtë pjesë të zorrës rritet sekretimi i kaliumit për shkak të resorbimit të natriumit (sigma shërbenë si mëshikëz urinare). Edhe këtë gjendje e shoqëron acidoza metabolike. Pra, shohim se humbjes së kaliumit me rrugë gastrointestinale, ndonjëherë i bashkangjitet edhe humbja

e: a) vëllimit (dhe zë fill aldosteronizmi dytësor me humbje veshkore të kaliumit): b) joneve H (dhe zë fill alkaloza e cila keqëson hipokalieminë) dhe c) joneve të bikarbonatit (dhe zë fill acidoza e cila e fshehë mungesën e kaliumit) (tab. 7-14).

Në aldosteronizmin parësor (shih kapit. e 9-të, VII. A1b), për shkak të veprimit të aldosteronit në tubulin distal, në të janë të rritur resorbimi i natriumit dhe sekretimi i kaliumit dhe hidrogjenit. Këto veprime, intensifikohen për shkak të zvogëlimit të njëkohshëm të resorbimit të natriumit dhe fosfatit në tubulin proksimal, kështu që sasitë më të mëdha të natriumit, anioneve dhe filtratit vijnë në vend ku secernohet kaliumi. Për këtë, karakteristikat kryesore të këtij çrregullimi janë hipokaliemia, hiperkaliuria, alkaloza metabolike dhe hipervolemia (hipertensioni pa edemë). Për shkak të hipervolemisë është i zvogëluar aktiviteti i reninës në gjakun periferik. Edhe hormonet tjera me veprim mineralokortikoid, kanë veprim të ngjashëm (paraardhësit e aldosteronit, glukokortikoidet). Në tab. 7-14, janë të dhëna edhe disa sëmundje me aldosteronizëm dytësor dhe hipertension. Në to, aldosteronizmi dytësor (por edhe hipokaliemia), janë pasojë e rritjes së aktivitetit të reninës (sistemi reninë-angiotenzinë-aldosteron). Në tri gjendjet së fundi të përmendura të aldosteronizmit dytësor, vëllimi i zvogëluar efektiv apo hipovolemia "e vërtetë", stimulojnë sistemin reninë-angiotenzinë-aldosteron dhe shkaktojnë aldosteronizmin dytësor (me normotension apo hipotension) e hipokaliemi.

Shumë diuretikë, zvogëlojnë reabsorbimin e natriumit dhe filtratit proksimalisht prej vendit të sekretimit të kaliumit. Kjo e shton këmbimin e natriumit me kalium në tubulin distal, andaj edhe e intensifikon sekretimin e kaliumit. Këtij veprimi i bashkangjitet edhe shkalla e caktuar e aldosteronizmit dytësor, për shkak të predispozicionit për hipovolemi e cila zë fill si pasojë e veprimit diuretik. Pra, hipokalieminë mund ta shkaktojnë: diureza osmotike, inkibitorët e karboanhidrazës, tiazidet dhe diuretikët, të cilët veprojnë në lakun e Henleut. Hipokaliemia është aq më e madhe, sa më i madh është veprimi natriuretik.

Në sëmundjet e përmendura të veshkëve, është i zvogëluar resorbimi i shumë supstancave në pjesën proksimale të tubulit, e kjo shton ardhjen e natriumit dhe filtratit në vendin e sekretimit të kaliumit.

2. Hiperkaliemia

Hiperkaliemia e rrejshme, zë fill me daljen e kaliumit nga qelizat e gjakut in vitro, për shkak të veprimit të papërshtatshëm gjatë marrjes së gjakut. Mund të evitohet me marrjen e kujdesshme të gjakut.

Hiperkaliemia mund të jetë pasojë e shpërndarjes së kaliumit në lëngjet e trupit pranë përmbajtjes normale të kaliumit në organizëm (zhvendosja e kaliumit prej lëngut qelizor në atë jashtëqelizor), grumbullimit të kaliumit në organizëm dhe kombinimit të këtyre dy çrregullimeve.

a) Hiperkaliemia për shkak të shpërndarjes së kaliumit në lëngjet e trupit

Dëmtimi i madh i indeve, posaçërisht i muskujve, liron kaliumin prej qelizave. Kjo ngjanë edhe në rastin e katabolizmit të intensifikuar, si dhe në gjendjet e tjera pa shenja të dëmtimit të indeve: acidoza, mungesa e insulinës, intoksikimi me digitalis dhe hiperosmolaliteti i lëngut jashtëqelizor. Në këtë rast, përmbajtja e kaliumit në organizëm është normale.

b) Hiperkaliemia për shkak të përmbajtjes së rritur të kaliumit në organizëm

Grumbullimi i kaliumit në organizëm, zë fill me marrjen e shtuar të kaliumit me rrugën perorale apo parenterale, me ekskretimin e zvogëluar të kaliumit me veshkë dhe me kombinimin e këtyre çrregullimeve (tab. 7-15).

Tabela 7-15. *Shkaqet e grumbullimit të kaliumit në organizëm*

MARRJA E SHTUAR E KALIUMIT
ushqimi i pasur me kalium
preparatet e kripërave të kaliumit (kloridi i kaliumit, penicilina kristale)
EKSKRETIMI I ZVOGËLUAR I KALIUMIT
sëmundjet e veshkëve
- insuficienca kronike e veshkëve (stadi terminal)
- insuficienca akute e veshkëve (faza e oligurisë)
sëmundjet e gjëndrës mbiveshkore
- sëmundja e Addison-it
- hipoplazioni i lindur i gjëndrës mbiveshkore
- mungesa selektive e aldosteronit
- hipoaldosteronizmi hiporeninemik
përdorimi i diuretikëve
- spironolaktoni
- amiloridi
- triamtereni

Ekskretimi veshkor i kaliumit zvogëlohet për shkak të insuficiencës së veshkëve (shih kapit. e 28-të, VII). Hiperkaliemin e shkaktojnë sëmundjet e veshkëve të përcjellura me zvogëlimin e shprehur të filtrimit glomerular (më pak se 15 ml/min) dhe me oliguri. Hiperkaliemia mund të zërë fill edhe më parë, kur është rritur marrja e kaliumit, kur kaliumi del nga qelizat (acidoza, mungesa e insulinës), apo kur është zvogëluar ekskretimi me mekanizëm tjetër (diuretikët të cilët "kursejnë" e kaliumin, hiperaldosteronizmi). Mungesa e aldosteronit e zvogëlon sekretimin e kaliumit (dhe hidrogjenit), kështu që në organizëm grumbullohet kaliumi. Ngjashëm veprojnë edhe diuretikët, të cilët e "kursejnë" kaliumin. Spirinolaktoni është antagonist kompetitiv i aldosteronit, ndërsa amiloridi dhe triamtereni drejpërdrejtë zvogëlojnë sekretimin e kaliumit në tubulin distal.

Ç. PASOJAT FISPATOLOGJIKE TË ÇRREGULLIMIT TË METABOLIZMIT TË KALIUMIT

1. Hipokaliemia dhe mungesa e kaliumit (kaliopenia)

Siç është thënë, hipokaliemia nuk kupton gjithëherë edhe mungesën e kaliumit; për këtë ajo është masë e pasigurt e sasisë së gjithëmbarshme të kaliumit në organizëm. Gradienti i përqëndrimit për kalium e përcakton madhësinë e potencialit membranor në qetësi, kështu që përqëndrimi i kaliumit në lëngun jashtëqelizor është më i rëndësishëm, sesa sasia e gjthëmbarshme e kaliumit në organizëm. Për këtë arsye, është e arsyeshme të përcaktohet shpesh përqëndrimi i kaliumit në plazmë gjatë plotësimit të kaliumit. Hipokaliemia e çrregullon funksionin dhe strukturën e disa sistemeve organike. Ndryshimet do të jenë më të mëdha, sa më e madhe që të jetë shkalla e hipokaliemisë, sa më shpejtë dhe sa më gjatë që zgjatë ndryshimi.

a) Muskujt

Hipokaliemia shkakton hiperpolarizimin e membranës së muskujve skeletorë e kjo zvogëlon ngacmueshmërinë, gjë që e vështirëson kontrakcionin. Klinikisht, kjo manifestohet me dobësimin e shkallës së ndryshme të muskujve deri te paraliza. Më së shpeshti janë të përfshirë edhe muskujt respiratorë, gjë që e pengon frymëmarrjen. Në rastet më të rënda, shkaktohen edhe ndryshimet morfologjike me nekrozë dhe lizë të muskujve.

Veprimet në muskujt e lëmuar janë të tilla që e zvogëlojnë peristaltikën e zorrëve deri te ileusi paralitik, ndërsa kontrakcioni i zvogëluar i mëshikzës urinare mund të shkaktojë ngecjen e urinës.

b) Zemra

Mekanizmi i saktë i ndryshimeve të funksionit të zemrës dhe i dukjes së elektrokardiogramit, ende nuk është sqaruar plotësisht. Mirëpo, është i njohur fakti se hipokaliemia shkakton këto ndryshime:

1) Hipokaliemia inkibon pompën e Na-K. Kjo e zvogëlon përqëndrimin e kaliumit brendaqelizor dhe e rritë përqëndrimin e natriumit qelizor. Rritet përqëndrimi qelizor i kalciumit e me këtë edhe forca e kontrakcionit të miokardit.

2) Potenciali i membranës në qetësi bëhet më i madh (më negativ), kështu që zvogëlohet ngacmueshmëria e qelizës.

3) Ngadalësohet faza e repolarizimit të potencialit të akcionit.

4) Rritet frekuenca e prijësit të zemrës dhe mundësia e paraqitjes së prijësve ektopikë, meqë hipokaliemia e shkurton kohën e refraktarësisë së zemrës (fig. 7-8).

Kaliopenia që zgjatë më shumë, shkakton edhe ndryshime morfologjike në muskulin e zemrës (fibrozë).

Ndryshimet tipike në elektrokardiogram, janë zvogëlimi i amplitudës së valës T, vala T bifazike, paraqitja e valës U (kjo shkakton zgjatjen e rrejshme të intervalit Q-T), deprimimin e segmentit ST (fig. 7-9, A). Paraqiten edhe arritmit e ndryshme: ekstrasistolet atriale dhe ventrikulare, tahikardia paroksizmale atriale me bllokun atrio-ventrikular apo pa te, bile edhe fibrilimi i barkushës. Hipokaliemia e intensifikon veprimin e digitalisit, por edhe shpeshtësinë e veprimeve të tija përcjellëse të padëshiruara në zemër. Funksioni i zemrës si pompë zvogëlohet, por dekompenzimi paraqitet rrallë.

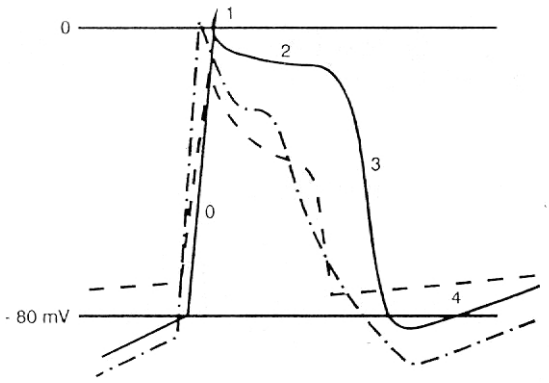


Figura 7-8. *Ndryshimet e potencialit membranor të zemrës pranë çrregullimeve të përqëndrimit jashtëqelizor të K^+. Hiperkaliemia (e vijëzuar) e zvogëlon potencialin në qetësi, e shpejton repolarizimin (faza 3 është më e pjerët) dhe e zvogëlon pjerrtësinë e fazës 4, andaj e pengon automatizimin e zemrës. Hipokaliemia (pika-viza) e rritë potencialin membranor në qetësi, ngadalëson repolarizimin dhe zgjatë potencialin e akcionit. Përveç kësaj, ajo e shkurton kohën e refraktaritetit, që favorizon paraqitjen e aritmive.*

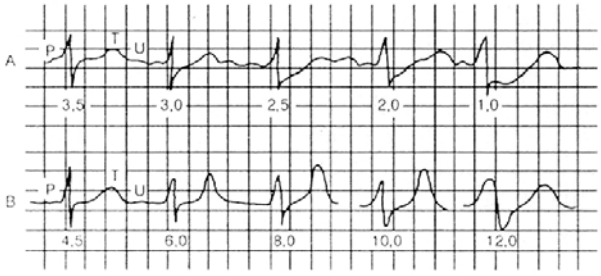


Figura 7-9. *Ndryshimet e elektrokardiogramit në hipokaliemi (A) dhe hiperkaliemi (B) me intensitet të ndryshëm (janë dhënë përqëndrimet e K^+ në mmol/L). P. T dhe U shënojnë valet në elektrokardiogram.*

c) Veshka

Është e zvogëluar aftësia e koncentrimit të urinës (diabeti insipid nefrogjen), si dhe tajimi i intensifikuar i

reninës dhe krijimi i angiotenzinës II, që lehtë e zvogëlon filtrimin glomerular dhe qarkullimin e gjakut nëpër veshkë. Kjo klinikisht manifestohet si poliuri dhe polidipsi. Përkundër kaliopenisë, për shkak të dëmtimit të tubuleve, veshka e humb kaliumin. Shkaktohen ndryshimet fibroze të intersticiumit, si dhe atrofia fokale dhe vakuolizimi.

ç) Baraspesha acidobazike

Hipokaliemia shkakton alkalozën metabolike, meqë e rritë hyrjen e H^+ në qelizë, intensifikon sintezën e amoniakut dhe sekretimin veshkor të hidrogjenit, si dhe e rritë reabsorbimin e bikarbonateve. Përkundër alkalozës, pH e urinës është e ulët, për dallim prej alkalozave, të cilat zënë fill për shkak të humbjes së hidrogjenit, me ç`rast urina është bazike. Më së shpeshti krahas alkalozës hipokaliemike ekziston edhe hipovolemia, që e vështirëson përmirësimin e përqëndrimit edhe të kaliumit, edhe të hidrogjenit. Në të vërtetë, në këtë gjendje është i rritur reabsorbimi i natriumit përgjatë tërë nefronit, kështu që është i rritur sekretimi edhe i kaliumit edhe i hidrogjenit.

d) Metabolizmi i karbohidrateve

Hipokaliemia e zvogëlon tolerancën për karbohidrate, kështu që zhvillohet predispozicioni për hiperglikemi. Kjo shihet në shumë gjendje, të cilat janë të përcjella me hipokaliemi (aldosteronizmi parësor, ciroza e mëlçisë me aldosteronizmin dytësor, përdorimi i diuretikëve). Siç është përshkruar më parë, shkaku është në zvogëlimin e tajimit të insulinës.

2. Hiperkaliemia

Hiperkaliemia, sipas pasojave të mundshme është çrregullimi më serioz i metabolizmit të kaliumit. Organizmi në hiperkaliemi adaptohet në dy mënyra. E para, është e rritur hyrja e kaliumit në qeliza dhe e dyta, rritet ekskretimi i kaliumit me veshkë. Hyrja e shtuar e kaliumit në qeliza është pasojë e aktivitetit të shtuar të pompës Na-K (ngacmimi i drejtpërdrejtë me kalium, si dhe si pasojë e tajimit të shtuar të insulinës.

a) Zemra dhe muskujt skeletorë

Hiperkaliemia e zvogëlon potencialin membranor në qetësi dhe shkakton depolarizimin e përhershëm, që e ngadalëson përçuarjen e impulsit dhe vështirëson apo pamundëson kontrakcionin (shih fig. 7-8). Rezultat përfundimtar, sikur edhe në rastin e hipokaliemisë, është paraliza muskulare .

Shkurtohet faza e repolarizimit të potencialit të akcionit, e kjo në elektrokardiogram manifestohet si vala T e lartë dhe e theposur. Për shkak të përçuarjes së

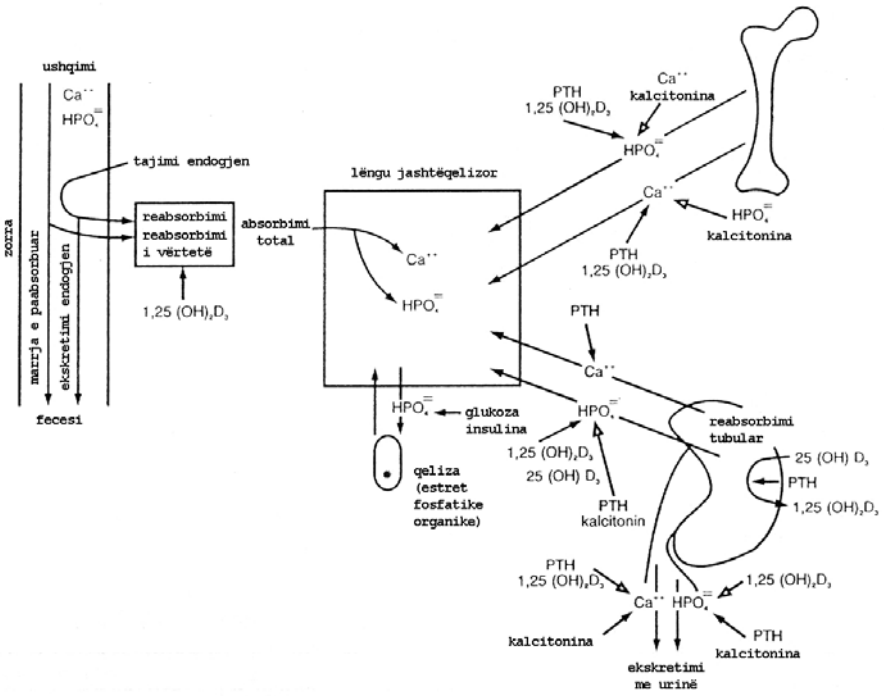


Figura 7-10. *Sistemi i rregullimit të përqëndrimit jashtëqelizor të kalciumit dhe fosfatit. Shigjeta e plotë shënon stimulim, kurse ajo e zbrazëta ndalimin (inkibicioni).*

ngadalësuar në muskulin atrial, vala P zvogëlohet dhe humb, kurse për shkaqe të ngjashme, kompleksi QRS zgjërohet (fig. 7-9,B). Shkurtohet edhe intervali Q-T (repolarizimi më i shkurtër). Blloku atrio-ventrikular, paraqitet vetëm kur përqëndrimi i kaliumit është shumë i lartë, rëndom krahas përdorimit të njëkohshëm të preparateve të digitalisit (i cili inkibon pompën e Na-K dhe shton kalieminë). Vdekja shkaktohet me aritminë ventrikulare (asistolia ventrikulare).

b) Veprimet tjera

Hiperkaliemia e stimulon tajimin e aldosteronit, insulinës dhe kateholamineve (mekanizmi i lidhjes së përkundërt negative). Për shkak të hyrjes së kaliumit në qeliza në vend të hidrogjenit, zë fill acidoza e cila e keqëson veprimet e hiperkaliemisë në zemër. Si edhe në hipokaliemi, mund të zë fill ileusi paralitik.

IV. Çrregullimet e metabolizmit të kalciumit, fosfateve dhe magnezit

A. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TË KALCIUMIT

Trupi i njeriut të rritur përmbanë më shumë se një kilogram kalcium, kurse 98% të kësaj sasie është e ndërtuar në kocka. Sasitë e vogla të kalciumit në lëngun jashtëqelizor dhe sasitë edhe më të vogla në qeliza janë të rëndësishme për shumë funksione: kontrakcionin muskular, koagulimin e gjakut, tajimin e transmiterëve nervorë në sinapsa, tajimin e hormoneve, ndarjen e qelizave, krijimin e mikrotubuleve dhe një varg të proceseve transportuese.

Përqëndrimi i kalciumit në lëngun jashtëqelizor, rigorozisht mbahet në kufijt e ngushtë (2,2 - 2,6 mmol/L); nuk ndryshohet me pleqëri apo me marrje të ushqimit. Faktorët kryesorë të mbikqyerjes rigoroze të përqëndrimit të kalciumit jashtëqelizor janë absorbimi i gjithëmbarshëm në zorrë dhe baraspesha e këmbimit të joneve midis mineraleve kockore dhe lëngut jashtëqelizor. Bartësit e homeostazës së kalciumit janë hormoni paratireoid (PTH), vitamina D dhe kalcitonina (fig. 7-10), ndërsa harmonia e veprimit të tyre i është përshtatur para së gjithash pengimit të hipokalciemisë.

Kalciumi në serum gjendet në tri forma: 50% është i lidhur për proteina, kryesisht për albumine, 10% është në komplekse me anione (citrate, pirofosfate dhe ortofosfate, bikarbonate), kurse 40% (1,25 mmol/L) përbënë kalciumin e lirë jonik, i cili është forma biologjikisht aktive. Meqë është vështirë të maten drejpërdrejtë ndryshimet e përqëndrimit të joneve të lira të kalciumit, përqëndrimi i tyre vlerësohet me ndihmën e nomogramit, i cili përfshinë përqëndrimet e proteinave në serum dhe kalciumit të gjithëmbarshëm (fig. 7-11). Ndryshimet e përqëndrimit të kalciumit të gjithëmbarshëm, më së shpeshti i shprehin ndryshimet e frakcionit të tij jonik. Mirëpo, ekzistojnë gjendje në të cilat, përkundër përqëndrimit normal të kalciumit të gjithëmbarshëm, vie deri te shpërndarja midis frakcioneve të veçanta dhe ndryshimet pasuese të përqëndrimit të kalciumit jonik. Çrregullimi i metabolizmit të proteinave ndryshon përqëndrimin e kalciumit të lidhur për to (p.sh. sindromi nefrotik, uria, hipoproteinemitë dhe hiperproteinemitë), kurse ndryshi-met e anioneve plazmatike (p.sh. infuzioni i sasive të mëdha të fosfateve, transfuzioni i gjakut të citruar, sasitë e mëdha të bikarbonateve), kryesisht shkaktojnë hipo-kalcieminë.

Thartësia e gjakut po ashtu ndikon në shpërndarjen e frakcioneve të kalciumit, duke ndryshuar afinitetin e tij ndaj proteinave. Rritja e pH shkakton lidhje më të fortë dhe zvogëlimin pasues të përqëndrimit të kalciumit të pajonizuar, ndërsa zvogëlimi i pH vepron në mënyrë të kundërt. Shkak i kësaj është kompeticioni i joneve të hidrogjenit dhe kalciumit për vendet e njëjta të lidhjes dhe ndryshimi i konformacionit të molekulës së proteinës pranë vlerave të ndryshme të pH. Rritja e vlerës së pH shkakton ngritje të mëtejme të përqëndrimit të bikarbonateve; meqë çifti jonik $CaHCO_3^+$ e përbënë pjesën më të madhe të frakcionit përndryshe papërfillshëm të vogël të komplekseve të kalciumit me anione, rritja e vlerës së pH shkakton krijimin e kompleksit $CaHCO_3$ dhe zvogëlimin pasues të përqëndrimit të kalciumit të jonizuar.

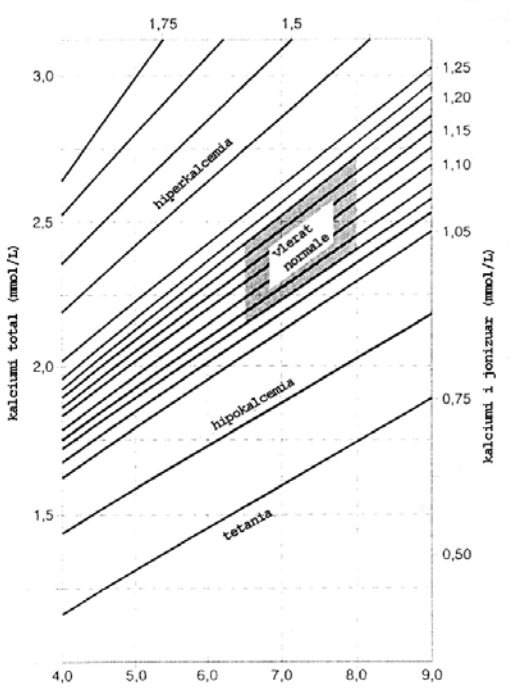


Figura 7-11. *Normogrami i McLean-Hastings-it për llogaritjen e përqëndrimit të kalciumit jonik nga koncentrimi i proteinave dhe i kalciumit të gjithëmbarshëm në serum.*

E rëndësishme është se përqëndrimi normal i kalciumit jonik në gjak ndryshon gjatë jetës. Diapazoni i vlerave normale të përqëndrimit të kalciumit jonik, menjëherë pas lindjes është 1,30 - 1,60 mmol/L, te motakët është 1,20 - 1,46 mmol/L, te fëmija 1,20 - 1,38 mmol/L, kurse te njeriu i rritur 1,16 - 1,32 mmol/L. Kohëve të fundit është vërejtur edhe rëndësia e kalciumit brendaqelizor (fig. 7-12). Gjatë evolucionit, joni i kalciumit është bërë "lajmëtari i dytë" (nga angl. second messenger) i cili i bartë porositë elektrike dhe kimike nga

sipërfaqja në sistemet e saja të brendshme biokimike. Në krahasim me kandidatët tjerë të mundshëm (kationi dyvalent i magnezit, kationi njëvalent i kaliumit e natriumit dhe anioni i klorit), vetëm kalciumi ka forcën dhe specificitetin e lidhjes për proteina, më se të nevojshme për funksionin e lajmëtarit të dytë. Dimensioni i madh dhe numri i ndryshëm i lidhjeve të mundshme i mundëson jonit të kalciumit që t`i adaptohet vendeve lidhëse të formuara në mënyrë jo të rregulltë të molekuleve të proteinave, duke rregulluar kështu shumë ngjarje në qelizë (fig. 7-13 dhe 7-14) Kalmodulina është receptori më i shpeshtë i kalciumit (fig. 7-12), pos në qelizat e muskulaturës tërthoro-vijore dhe të zemrës, ku edhe troponina bënë pjesë në bartjen e sinjaleve të kalciumit (fig. 7-13). Rregullatorë të përqëndrimit të kalciumit në qelizë janë rrjeta endoplazmatike dhe sarkoplazmatike (ndryshimi i shpejtë dhe i saktë i përqëndrimit të jonit) dhe mitohondriet (kontrolli afatgjatë dhe pengimi i oscilimeve të mëdha). Nga rrjeta sarkoplazmatike, kalciumi lirohet me ndihmën e inozitol-trefosfatit.

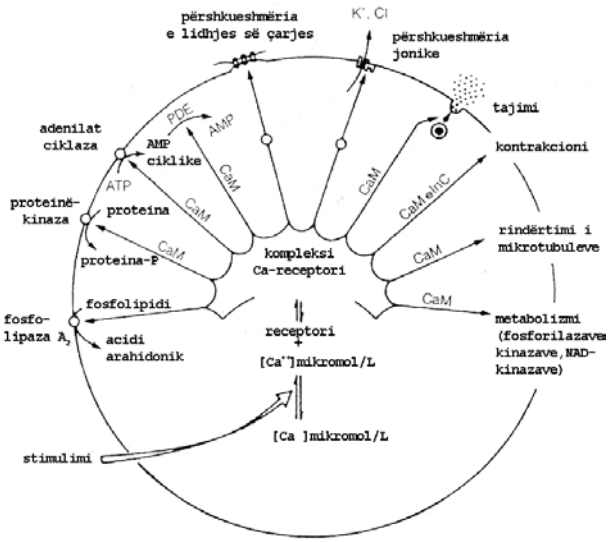


Figura 7-12. *Rëndësia e kalciumit në ngjarjet e ndryshme qelizore. CaM - kalmodulina; TnC - troponina C; PDE - fosfodiesteraza. Stimulimi për hyrjen e kalciumit në qelizë mund të jetë depolarizimi i membranës qelizore (i ashtuquajturi mobilizimi i kalciumit i varshëm nga tensioni), apo lidhja e supstancave të caktuara (hormonet, neurotransmitorët, faktorët e rritjes) në receptorët përkatës (i ashtuquajturi mobilizimi i kalciumit i varshëm nga agonistët).*

Shumë veprime të kalciumit i modulojnë lajmëtarët tjerë, si cAMP (fig. 7-13). Ky është funksioni kryesor i cAMP në shumë inde, posaçërisht në muskulaturën tërthoro-vijore, të lëmuar dhe atë të zemrës në disa neurone, pllakëzat e gjakut dhe llojet e ndryshme të qelizave sekretore. Në mitohondrie, teprica e kalciumit mund të deponohet në formë të hidroksiapatitit (fig. 7-14). Qelizat e shëndosha nuk përmbajnë shumë kalcium në mitohondrie. Mirëpo, dëmtimi e zvogëlon aftësinë e membranës qelizore që të nxjerrë tepricën e joneve dhe kalciumi grumbullohet në mitohondrie. Kur të shterret edhe veprimi puferik i mitohondrieve, kalciumi bëhet vrasës i qelizës: të gjitha proceset të cilat ai i rregullon në qelizën e shëndoshë, vijojnë pakontrollueshëm dhe pandërprerë, ndërsa teprica e jonit aktivon edhe ngjarjet patologjike të qelizës.

Qeliza lirohet prej tepricës së joneve të kalciumit në dy mënyra. Këmbyesi i natriumit dhe kalciumit e nxjerrë kalciumin prej qelizës me ndihmën e gradientit të përqëndrimit për natriumin. Bartjen e ndihmon edhe gradienti elektrik, meqë për secilin jon dyvalent të kalciumit barten tri jone njëvalente të natriumit. Pompa ATP-aze e kalciumit, kërkon shpenzim të energjisë për bartjen e kalciumit. Membrana e rrjetës sarkoplazmatike (nuk është prezentuar), liron jonet e kalciumit në citoplazmë nëpër kanalet e ngjashme me ato në membranën qelizore. Jonet i lëvizë gradienti i koncentrimit. Joni i kalciumit kthehet prapa me ndihmën e pompës ATP-aze.

Në mitohondrie kalciumi stimulon PDH-P-fosforilazën, e cila e aktivon piruvatdehidrogjenazën (PDH) dhe inkibon enzimin PDH-kinazën e cila normalisht inaktivon PDH (vizat e këputura kanë të bëjnë me veprimet enzimatike; shigjeta e plotë shënon veprimin stimulues, kurse ajo e zbraztë veprimin inkibitor). Sasia më e madhe e PDH aktive stimulon shndërrimin e piruvatit në koenzimin-A (Co-A), i cili është bazë për një varg reakcionesh të ciklit të Krebsit. Përqëndrimi i rritur i CoA shpejton ciklin e Krebsit. Jonet e kalciumit po ashtu e shpejtojnë duke aktivuar drejtpërdrejtë dy enzime të këtij cikli α-ketoglutarat-dehidrogjenazen (α-KgDC) dhe izocitrat-dehidrogje-nazën (IDH). Rezultat definitiv është sasia e rritur e NADH që i është në dispozicion zingjirit respirator në membranën e brendshme mitohondriale. Atje me oksidim lirohet energjia, e cila mundëson sintezën e ATP. Pa = fosfatet inorganike.

1. Hipokalciemia dhe veprimet e saja

Hipokalciemia është gjendje e përqëndrimit të zvogëluar të kalciumit fiziologjikisht aktiv, të lirë jonik në lëngun jashtëqelizor. Përqëndrimi në të cilin lajmërohen shenjat e hipokalciemisë dallohet te pacientët e veçantë, por përgjithësisht mund të thuhet se shenjat e para të tetanisë zënë fill kur përqëndrimi i kalciumit jashtëqelizor zvogëlohet nën 1,5 mmol/L. Nëse koncentrimi është më i vogël se 1,0 mmol/L, shkaktohet shtangimi i muskulaturës së laringut dhe shtangimet e përgjithshme (grand mal).

Dallojmë dy grupe themelore të shkaqeve të hipokalciemisë, sipas asaj se a është mbajtur sistemi rregullator i tajimit të PTH, apo është zvogëluar tajimi, gjegësisht veprimi i tij. Kur është mbajtur sistemi rregullator, përqëndrimi i zvogëluar i kalciumit jonik stimulon tajimin e hormonit paratireoid (PTH). Përqëndrimi i ngritur i PTH mundëson kthimin në normokalciemi. Gjendjen e tillë e quajmë hiperparatireoza dytësore, të cilën e karakterizon normokalciemia krahas përqëndrimit të ngritur të PTH (fig. 7-15, shih kapit. e 9-të). Nëse është zvogëluar filtrimi glomerular, kështu që mbahen fosfatet, zhvillohet hiperfosfatemia. Këtu i rradhisim edhe çrregullimet që zënë fill për shkak të mungesës së vitaminës D, apo çrregullimet e veprimit të tij (shih kapit. e 23-të, II. A). Veprimi i gjatë i gjendjeve shkaktare, mund të çojë deri te dështimi i sistemit rregullator dhe hipokalcemia pasuese, përkundër përqëndrimit të ngritur të PTH në gjak.

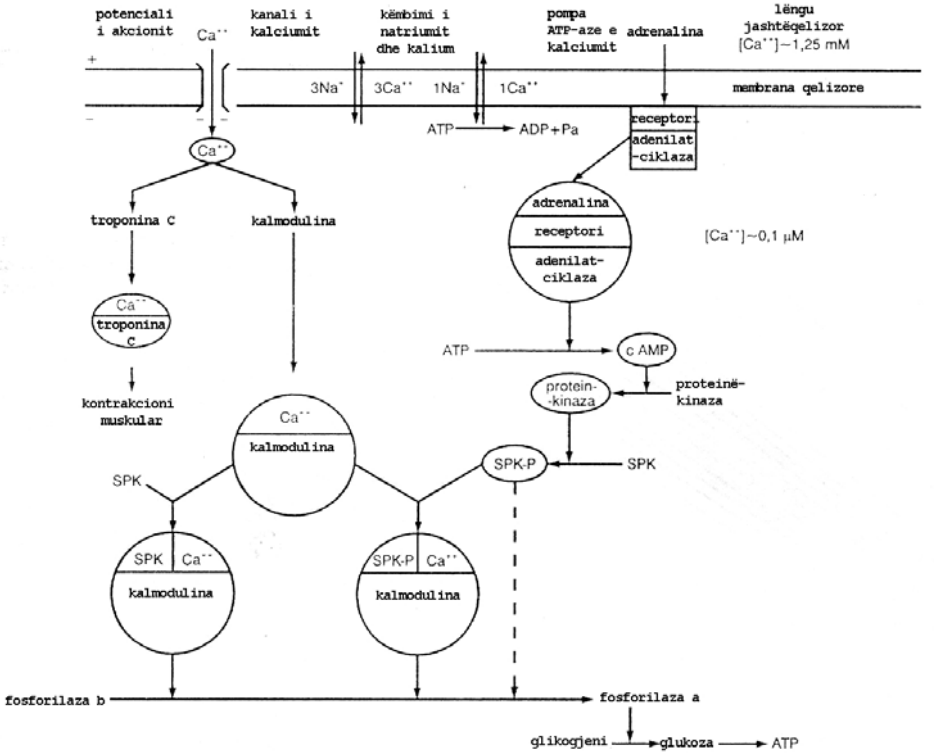


Figura 7-13. *Kalciumi jonik në muskulin skeletor ka rol të dyfishtë. Ndryshimi i ngarkimit membranor në potencialin e akcionit i hapë kanalet membranore të kalciumit, nëpër të cilat jonet rrjedhin në qelizë të bartur me gradientin e përqëndrimit. Aty lidhen për dy proteina, troponinën C dhe kalmodulinën dhe i aktivojnë (format e aktivuara janë të prezentuara me rreth). Troponina C, merr pjesë në kontrakcionin muskular. Kalmodulina vepron në enzime-katalizatorë të krijimit apo të shkatërrimit të lidhjeve fosforike. Enzimi i tillë është sintetazë-fosforilazë-kinaza (SPK). Lidhja e kalmodulinës pjesërisht e aktivon dhe e aftëson për kryerjen e funksionit - lehtësimin e shndërrimit të fosforilazës b në fosforilazën a (vizat e këputura shënojnë ngjarjet katalizuese). Fosforilaza a, është formë aktive e cila katalizon zbërthimin e glikogjenit në glukozë. Glukoza pastaj shërbenë për prodhimin e ATP. Ky është shembull i bashkëpunimit të jonit të kalciumit me cAMP. Në të vërtetë, kur p.sh. adrenalina lidhet në receptorin membranor, adenil-ciklaza katalizon krijimin e cAMP, e ky pastaj stimulon rrugën enzimatike, e cila çon kah fosforilimi (aktivimi) i SPK. Mirëpo, SPK e fosforiluar (SPK-P) vetëm pjesërisht është formë aktive e enzimit dhe vetëm lidhja me kalmodulinë e aktivon plotësisht.*

Hipokalciemia e qëndrueshme kronike, zë fill për shkak të çrregullimit parësor të sistemit homeostatik: për shkak të mungesës së PTH apo të çrregullimit të veprimit të tij.

Në tabelën 7-16, janë dhënë disa shkaqe të hipokalciemisë. *Hipoparatireoza* dhe *mungesa e vitaminës D,* janë përshkruar në kapitujt përkatës (kapit. i 9-të, VII, gjegjësisht i 23-të, II. A). *Hipokalciemia e hershme neonatale,* zë fill kur në lindje fëmija humb baraspeshën pozitive të kalciumit, të cilën ia mundëson placenta. Normalisht, përqëndrimi i kalciumit ulet për 20 - 30% gjatë një deri tri ditë pas lindjes. Hipokalciemia zë fill për shkak të joaktivitetit të gjëndrave paratireoide dhe rëndom përmirësohet gjatë javës së parë të jetës. Në disa të sapolindur, posaçërisht te ata me peshë të vogël, hipokalciemia manifestohet me ngacmueshmëri dhe shtangime. *Hipokalciemia e vonshme neonatale,* zë fill për shkaqe të ndryshme. Më së shpeshti kjo është ngarkimi me fosfate për shkak të ushqimit të papërshtatshëm (qumështi i lopës përmbanë më shumë fosfate sesa qumështi i gruas) i lidhur me përgjigjen jopërkatëse të gjëndrave paratireoide dhe me filtrim të zvogëluar glomerular. Të gjitha këto ngrisin përqëndrimin e fosfateve e kjo e zvogëlon përqëndrimin e kalciumit. Hipokalciemia në *insuficiencën kronike të veshkëve* zë fill me mekanizma të ndryshëm: mbajtja e fosfateve zvogëlon përqëndrimin e kalciumit për shkak të mosshkrirjes së fosfatit të kalciumit, kurse aktiviteti i vitaminës D-1-α-hidroksilazës është frenuar. Në fillim të sëmundjes, çrregullimin e baraspeshës së kalciumit e përmirëson me sukses hiperparatireoza dytësore, por më vonë edhe ajo është e pamjaftueshme. Zvogëlohet përqëndrimi i $1,25(OH)_2D_3$, meqë humb indi i veshkës. Mungesa e vitaminës D dhe anoreksia e zvogëlojnë resorbimin e kalciumit në zorrë. Acidoza metabolike e rritë përqëndrimin e kalciumit të jonizuar, kurse e zvogëlon përqëndrimin e kalciumit të lidhur për proteina.

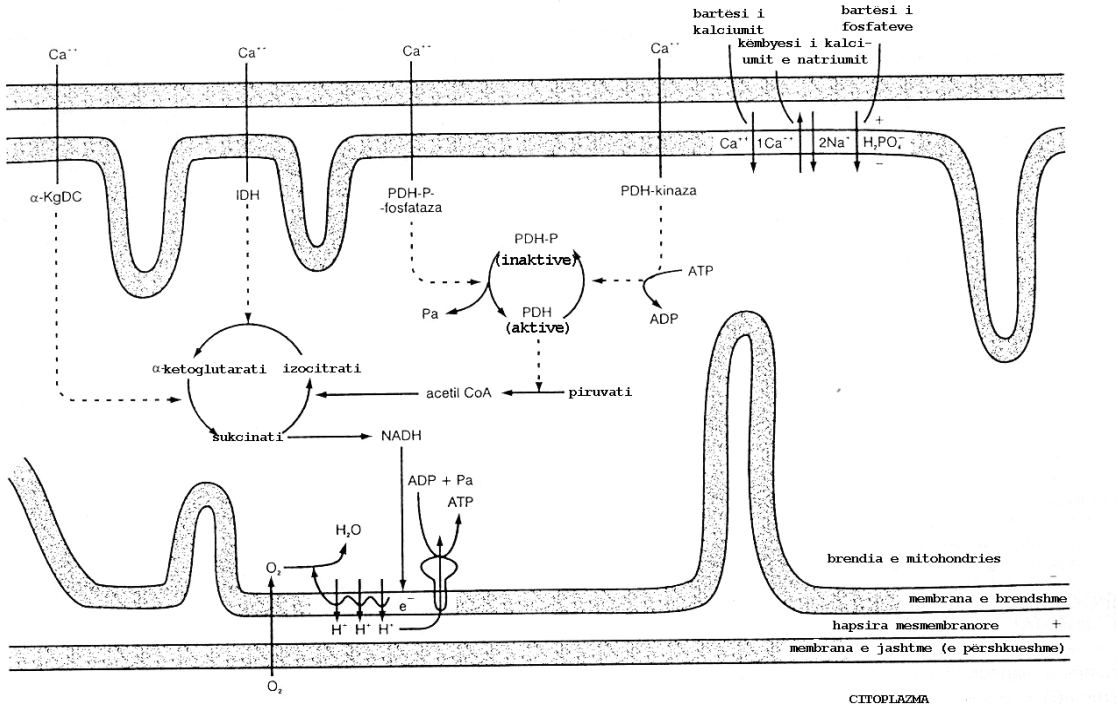


Figura 7-14. *Jonet e kalciumit e shpejtojnë fosforilimin oksidativ (zingjiri respiratorë) në mitohondrie. Në to hyjnë nëpër membranën e brendshme mitohondriale me ndihmen e bartësve të kalciumit, proteinës e cila bartë jonin pozitiv të kalciumit kah brendia me ngarkesë negative të mitohondries. Nga mitohondria, kalciumi lirohet me ndihmen e këmbyesve të kalciumit dhe të natriumit. Sistemi i tretë bartës i membranës së brendshme mitohondriale është i lidhur për atë të kalciumit; ai futë jonet fosfate të cilat në mitohondrie lidhen me kalciumin në hidroksiapatit, mineral i njëjtë si në kocka.*

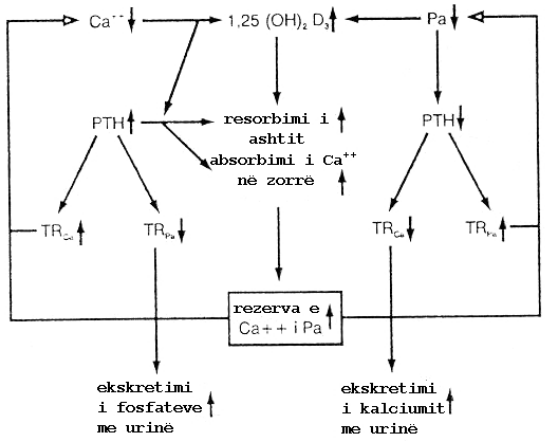


Figura 7-15. *Mekanizmi i mbrojtjes nga hipokalciemia apo hipofosfatemia. Pa - fosfatet inorganike; RT - resorbimi tubular në veshkë; shigjeta kah lartë shënon ngritjen, kurse kah poshtë uljen e përqëndrimit të metaboliteve, gjegjësisht intensifikimin apo dobësimin e ngjarjeve; shigjeta e zbrazët shënon lidhjen e përkundërt negative.*

Në *pankreatitin akut,* hipokalciemia zë fill për shkak se gjendrat paratireoide nuk janë të afta që shpejtë dhe në mënyrë adekuate të plotësojnë zvogëlimin akut të përqëndrimit të kalciumit për shkak të lidhjes së tij me acidet e lira yndyrore (të cilat i liron lipaza nga indi yndyror përreth).

Sindromi i "kockës së uritur", zë fill kur rritet vrullshëm mineralizimi i kockës pas eliminimit të tumorit paratireoid e ndonjëherë edhe gjatë mjekimit të hipertireozës apo metastazave kockore të karcinomës. Përqëndrimi i magnezit dhe fosfateve në këtë rast është po ashtu i zvogëluar.

Hipokalceminë për shkak të hipomagnezisë preparatet e kalciumit nuk do ta shërojnë nëse njëkohësisht nuk përmirësohet çrregullimi i baraspeshës së magnezit (shih pjesën IV. C). Te *çrregullimet e proteinave të gjakut,* hipokalcieminë e shkakton lidhja e intensifikuar e kalciumit për proteina. Te *rritja e përqëndrimit të anioneve* në gjak, përqëndrimi i kalciumit jonik bie për shkak të lidhjes së tij në komplekse me anione. Shkaku më i shpeshtë janë transfuzionet e gjakut me citrat apo EDTA si mjete antikoagulante. Lloji i tillë i hipokalciemisë, shihet në pacientët pas operacionit në zemrën e hapur, kur përdoren tretjet "kardioplegjike", të cilat e zvogëlojnë kontraktilitetin e zemrës, apo pas transplantimit të mëlçisë, kur mëlçia (vendi kryesor i zbërthimit të citrateve), nuk mund t`i zbërthejë citratet nga transfuzionet e gjakut. Citratet dhe laktatet grumbullohen në çrregullimet e ndryshme të

Tabela 7-16. *Shkaqet e hipokalciemisë*

ÇRREGULLIMI PARËSOR I SISTEMIT HOMEOSTATIK TË PTH
çrregullimi i funksionit të gjëndrave paratireoide
- tajimi joadekuat e PTH
hipokalciemia neonatale
- hipoparatireoza
e lindur
e fituar
- mungesa e magnezit
përgjigja joadekuate e indeve të cakut në PTH
- pseudohipoparatireoza
- mungesa e magnezit
- hipernatriemia, hipokaliemia, infekcioni
HIPOKALCIEMIA KRAHAS FUNKSIONIT TË RUAJTUR TË SISTEMIT HOMEOSTATIK TË PTH
absorbimi i zvogëluar i gjithëmbarshëm në zorrë
reabsorbimi i zvogëluar në tubulet e veshkëve
çrregullimi i mineralizimit të kockave
- deponimi i intensifikuar
hiperfosfatemia
sindromi i kockës së uritur
karcinoma medulare e tireoidesë
mjekimi i rahitit apo osteomalacionit
- mobilizimi i zvogëluar
fluoroza
mungesa e vitaminës D apo metaboliteve të saja
- mungesa e kalciferolit
mungesa e rrezeve UV
absorbimi i zvogëluar në zorrë – marrja e pamjaftuar me ushqim – malabsorbimi
- mungesa e $25(OH)D_3$
sëmundjet e mëlçisë
ekskretimi i shtuar me urinë (sindromi nefrotik)
mjekimi me antikonvulziv (fenobarbitoni)
- mungesa e $1,25(OH)_2D_3$
insuficienca kronike e veshkëve
hipoparatireoza
varshmëria nga vitamina D
hipotireoza
- çrregullimi i raportit midis kalciumit, proteinave dhe anioneve në lëngun jashtëqelizor
çrregullimi i proteinave – hiperglobinemia – hiperkolesterolemia
çrregullimet e anioneve – transfuzioni i gjakut të citruar, infuzioni i fosfateve, bikarbonateve, sulfateve, EDTA – çrregullimi i oksigjenimit të indeve (iskemia, operacioni)
pankreatiti akut

oksigjenimit të indeve (iskemia, operacionet e mëdha).

Duke pasur parasysh se joni i kalciumit është i domosdoshëm në një varg ngjarjesh të organizmit, hipokalciemia ndikon në punën e shumë organeve dhe të sistemeve organike.

a) Sistemi nervor

Shenja kryesore e hipokalciemisë është tetania, ngacmueshmëria e shtuar e sistemit nervor qendror dhe periferik. Mekanizmi i tetanisë nuk është i njohur. Supozohet se midis potencialeve të aksionit, përqëndrimi i zvogëluar i joneve të kalciumit shkakton mbyllje jo të plotë të dyerve të natriumit në sipërfaqën e qelizës. Për këtë arsye, natriumi vazhdimisht rrjedh në qelizë dhe kjo ulë pragun e ngacmueshmërisë, ndonjëherë aq shumë sa që membrana pandërprerë ngacmohet apo mbetet qëndrueshëm e depolarizuar.

Ngacmueshmëria spontane e sistemit nervor manifestohet si spazëm karpopedal (shtangimi tetanik i muskujve të ekstremiteteve), parestezionit periferik dhe perioral, bronhospazëm dhe laringospazëm (gërçi i muskujve bronhial apo të laringut, pranë apnesë apo dispensë pasuese), kurse në rastet e rënda edhe si grand mal (gërçi i përgjithshëm kloniko-tonik).

Tabela 7-17. *Veprimi i faktorëve të ndryshëm në tetani*

FAKTORI	VEPRIMI NË SHENJAT E TETANISË	MEKANIZMI I VEPRIMIT
alkaloza	intensifikon	Ca^{++} zëvendëson H^+ në komplekset me proteina
acidoza	zbutë	H^+ çvendos Ca^{++} nga komplekset proteinike
hipomagneziemia	intensifikon	?
hipermagneziemia	zbutë	?
hiperkaliemia	intensifikon	zvogëlon potencialin membranor; pasojë është rritja e ngacmueshmërisë
hipokaliemia	zbutë	hiperpolarizimi i membranës me zvogëlim pasues të ngacmueshmërisë

Në hipokalcieminë e lehtë, përqëndrimi i kalciumit është më i madh se niveli, i cili shkakton tetani. Kjo është gjendje e tetanisë "së fshehur" (latente). Ngacmimi i lehtë i membranës qelizore shkakton ngacmimin spontan dhe manifestim të tetanisë. Në këtë bazohen edhe provat klinike të tetanisë latente: shenja e Chvostekut dhe e peroneusit (ngacmimi mekanik i nervit facial dhe peroneusit), shenja e Erbit (ngacmimi elektrik i nervit motorik), shenja e Trousseaux-së (ngacmimi me iskemi - ndërprerjen e ardhjes arteriale në dorë me lidhësen për matjen e shtypjes së gjakut, të fryer mbi shtypjen sistolike). Në tabelën 7-17 është prezentuar veprimi i faktorëve të ndryshëm në shkallën e simptomeve tetanike. Jonet H^+ zvogëlojnë lidhjen e kalciumit për proteina. Andaj hiperventilimi dhe alkaloza pasuese metabolike, duke zvogëluar frakcionin e kalciumit jonik, intensifikon simptomet. Njësoj, dhënia intravenoze e bikarbonatit të natriumit ndryshon reakcionin e lëngut të trupit kah ajo bazike dhe kështu shkakton tetani të dukshme, bile edhe te pacientët të cilët prej saj janë "të mbrojtur" me acidozën metabolike (psh. në uremi).

b) Sistemi i muskujve

Jonet e kalciumit janë më se të nevojshme për qelizën

muskulare, jo vetëm për rregullimin e potencialit akcional, por edhe për vet procesin e kontrakcionit (fid. 7-18). Veprimet e hipokalciemisë në sistemin nervor dhe muskular janë të kundërt: mungesa e joneve të kalciumit e shton ngacmueshmërinë nervore, ndërsa e dobëson kontrakcionin muskular. Megjithatë, në hipokalciemi, kurrë nuk ka muskuj paralitikë. Shkak i kësaj është përqëndrimi jashtëzakonisht i vogël i joneve të kalciumit në qelizë (0,1 mmol/L) bile edhe dhjetë mijë herë më i vogël sesa ai jashtëqelizor. Për këtë arsye, mjafton që nëpër membranën qelizore të hyjë një numër i vogël i joneve të kalciumit dhe përqëndrimi i joneve të kalciumit të shumëfishohet, e kjo në anën tjetër mjafton për veprimin e tij. Përqëndrimi i kalciumit në lëngun jashtëqelizor, do të duhej të zvogëlohet shumë për tu shprehur në përqëndrimin e kalciumit qelizor dhe në ngjarjet në qelizë. Kjo është arsye pse hipokalciemia më parë manifestohet në muskuj për shkak të veprimit të vet në sistemin nervor (gjegjësisht pllakën motorike), sesa në kontrahimin muskular.

c) Zemra

Në hipokalciemi, zemra dobësohet për shkak të kontrakcionit të dobësuar. Në EKG kjo shihet si zgjatje e intervalit Q-T, pra zgjatje e sistolës elektrike. Por, përqëndrimi i joneve të kalciumit rrallë zvogëlohet aq shumë, sa që ta rrezikojë punën e zemrës; njeriu më parë vdes nga tetania sesa nga dështimi i zemrës.

ç) Sistemi kockor

Në hipokalciemi, për shkak të deponimit jo të mjaftueshëm të kalciumit në formë të hidroksiapatitit apo për shkak të mobilizimit të shtuar të kalciumit nga kockat (për shkak të hiperparatireozës dytësore) është zvogëluar mineralizimi i kockës. Te fëmijët çrregullimi i mineralizimit e ngadalëson rritjen. Të dhënat rentgenologjike dallohen varësisht nga shkaku i hipokalciemisë, por emërues i përbashkët u është rrallimi i supstancës kockore (shih kapit. e 23-të. II).

2. Hiperkalciemia dhe veprimet e saja

Hiperkalciemia është gjendje e përqëndrimit të ngritur të joneve të kalciumit në lëngun jashtëqelizor. Përqëndrimi i kalciumit të gjithëmbarshëm është më i lartë se 2,7 mmol/L, kurse atij të jonizuar më i lartë se 1,4 mmol/L. Shkaqet e hiperkalciemisë janë dhënë në tabelën 7-18.

Hiperkalcieminë më së shpeshti e shkakton absorbimi i shtuar i gjithëmbarshëm i kalciumit nga zorrët, apo shkrirja e tepruar e mineralit kockor. Që të dyja këto çrregullime mbingarkojnë lëngun jashtëqelizor me kalcium, prej së cilës organizmi mbrohet me ekskretimin e shtuar veshkor (fig. 7-16). Mirëpo, ky mekanizëm nuk është i mjaftuar në rastin e mbingarkimit të shtuar meqë, edhe përkundër tajimit të zvogëluar të PTH (për shkak të hiperkalciemisë), përqindja e kalciumit të resorbuar në kanalëzat e veshkëve mbetet e madhe (rreth 95%). Kjo është për arsye se PTH intensifikon reabsorbimin e kalciumit vetëm në kanalëzat distale, kështu që në hiperkalciemi, reabsorbimi në kanalëzat proksimale, megjithatë rritet deri në pikën e maksimumit transportues. Edhe pse nuk e zvogëlon hiperkalcieminë, kjo dukuri është e dobishme meqë e ruanë veshkën nga deponimi i fosfateve të kalciumit në kanalëza.

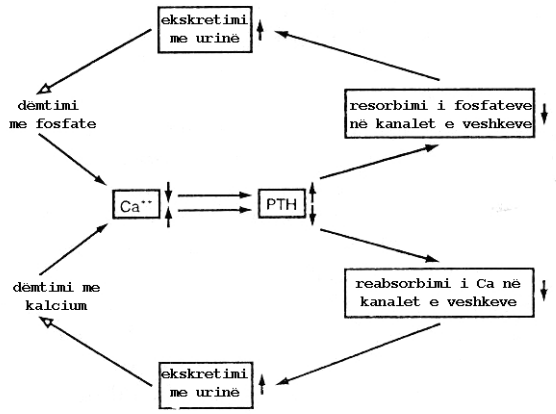


Figura 7-16. *Rëndësia e PTHekskretimin me veshkë të tepricës së kalciumit apo fosfatit. Shigjeta e kthyar lartë shënon rritjen, ndërsa kah poshtë zvogëlimin e përqëndrimit të metabolitëve, gjegjësisht intensifikimin apo dobësimin e ngjarjes; shigjeta e hapur shënon lidhjen e përkundërt negative.*

Tabela 7-18. *Shkaqet e hiperkalciemisë*

ABSORBIMI I INTENSIFIKUAR i KALCIUMIT NË ZORRË
hipervitaminoza
sarkoidoza
hiperparatireoza
hipofosfatemia
çrregullimet e funksionit të gjëndrës tireoide
- hipotireoza (kretenizmi atireotik)
- hipertireoza
MOBILIZIMI I INTENSIFIKUAR I MINERALEVE KOCKORE ME APO PA HIPERABSORBIM TË KALCIUMIT NË ZORRË
hiperparatireoza
hiperkalciemia tumorale
- metastazat në eshtra (më së shpeshti të arcinomës së gjirit dhe mushkërive)
- hiperkalciemia tumorale malinje
- tumorët parësorë kockorë
- tumorët hematologjikë (mieloma)
hipertireoza
imobilizimi

Tumoret malinje dhe hiperparatireoza parësore janë shkaktarët më të shpeshtë të hiperkalciemisë. *Hiperparatireoza* është përshkruar në kapitullin e 9-të, VIII. A1. Gati një e treta e të gjithë pacientëve me tumorët malinjë kanë hiperkalciemi. Mekanizmi i zanafillës së *hiperkalciemisë te pacientët me tumorët malinje* janë të ndryshëm, prej shkatërrimit të drejtpërdrejtë të indit kockor me qelizat tumorale deri te stimulimi i tërthort i shkatërrimit të kockës me faktorët humoral: proteinën e ngjashme me PTH (PTHr, nga angl. PTH-related peptide), prostaglandinën E2, si dhe me citokinet e ndryshme (interleukina 1, faktori α i nekrozës së tumorit, interleukina 6).

Shkaqet më të rralla të hiperkalciemisë janë ato terapeutike (mjekimi me diuretikët tiazidikë, me vitaminën D, me antacide), si dhe sindromi i qumështit dhe alkalieve, sëmundjet granulome, hipertireoza, sëmundja e Addisonit dhe transplantimi i veshkës. Aktivitetin e tepruar të vitaminës D, mund ta shkaktojë marrja e preparateve të vitaminës D apo humbja e rregullimit të hidroksilimit në mëlçi dhe veshkë. Kjo çon deri te tejndieshmëria në përqëndrimin normal të vitaminës D. Në sarkoidozë, konstatohet përqëndrimi i ngritur i $1,25(OH)_2D_3$, e cila shkakton prodhimin jashtëveshkor të këtij hormoni në makrofaget e indit granulomatoz. Hipertireoza shkakton hiperkalciemi me absorbimin e intensifikuar të kalciumit në zorrë dhe me resorbimin e kockës për shkak të metabolizmit të rritur. Hiperkalciemia në sëmundjen e Addisonit nuk është sqaruar plotësisht, por mungesa e glukokortikoideve, të cilët janë antagonistë të vitaminës D dhe dehidratimi, i cili e mbanë kalciumin janë faktorë të rëndësishëm fispatologjik. Mjekimi me diuretikët tiazidikë stimulon reabsorbimin tubular të kalciumit dhe më së shpeshti është shkaktar jatrogjen i hiperkalcemisë së lehtë. Është i rritur përqëndrimi i glukozës dhe urateve, kurse i zvogëluar përqëndrimi i kaliumit. Në sindromin e qumështit dhe alkalieve hiperkalcieminë e shkakton mbingarkimi i tepruar me kalcium (mjekimi i ulçerës me sasi të mëdha të qumshtit dhe alkalieve, të cilat mund të resorbohen), së bashku me dëmtimin e veshkëve për shkak të alkalozës kronike. Sot ky sindrom nuk është aq i rëndësishëm meqë në mjekimin e ulçerës përdoren bllokatorët e histaminës dhe alkaliet, të cilat nuk mund të resorbohen.

Hiperkalciemia e lehtë është e shpeshtë dhe nuk shkakton çrregullime më të mëdha: lodhje, ligështim, urinim të shpeshtuar të natës dhe shtypje të rritur. Hiperkalciemia e rëndë është e rrallë, por e rrezikshme; shkakton vjellje, anoreksi, dobësim të muskulaturës, dobësim të funksioneve intelektuale, dehidratim, komë dhe vdekje. Këto çrregullime janë pasoja të veprimeve të ndërlikuara të hiperkaliemisë në sistemet e shumëta funksionale.

a) Sistemi nervor

Duke i mbyllur fortë dyert membranore të natriumit, teprica e joneve të kalciumit e pengon depolarizimin normal dhe në këtë mënyrë e dobëson aktivitetin elektrik të qelizës. Ngritja e përqëndrimit të kalciumit të gjithëmbarshëm në lëngun jashtëqelizor mbi 2,70 mmol/L shkakton depresionin e sistemit nervor.

Pos frenimit të aktivitetit elektrik të qelizës, teprica e joneve të kalciumit shkakton kontrakcionin e muskujve të lëmuar të enëve të gjakut. Pasojë është ngritja e shtypjes së gjakut dhe kjo çon kah encefalopatia hipertensive dhe iskemia e trurit. Shkaktohet çrregullimi i të menduarit dhe përgjumësia, e cila përmes soporit mund të kalojë në komë. Janë të mundshme edhe konvulzionet.

Hiperkalciemia rrallë e rrezikon aktivitetin e sistemit nervor periferik.

b) Sistemi muskulor

Përqëndrimi i madh i kalciumit më së shumti ndikon në muskujtë e lëmuar. Spazmi i muskulaturës së lëmuar të enëve të gjakut dhe të zorrëve është bazë për simptome të shumëta të hiperkalciemisë.

c) Zemra dhe sistemi enor

Hiperkalciemia shkakton kontrakcionin spastik të muskulit të zemrës, duke stimuluar drejtpërdrejtë procesin e kontrakcionit dhe duke e zgjatur platonë e potencialit të akcionit. Rrallë vërehet, meqë teprica e kalciumit më parë deponohet në indet e buta sesa që e rrezikon zemrën. Më të shpeshta janë goditjet ektopike ventrikulare dhe tahikardia ventrikulare, si dhe fibrilimi meqë teprica e joneve të kalciumit shkurton, fazën refraktare dhe e zvogëlon shpejtësinë e përçueshmërisë.

Shtypja e ngritur, e cila vërehet te pacientët hiperkalciemikë, ka prejardhje të dyfishtë. Kalciumi stimulon kontrakcionin e muskujve të lëmuar të arterieve dhe arterioleve. Kontrakcioni i arterioleve aferente të veshkëve stimulon më tej, sistemin reninë-angiotenzinë dhe kontribuon në zhvillimin e hipertensionit.

ç) Sistemi kockor

Kur hiperkalcieminë e shkakton absorbimi i intensifikuar i kalciumit në zorrë, teprica e kalciumit deponohet në kocka andaj ato janë të forta, kurse në fotografinë e rentgenit vërehet dendësia më e madhe e mineralit kockor. Në hiperkalciemi të shkaktuar me mobilizimin e intensifikuar të kalciumit prej mineralit kockor, statusi është i kundërt.

d) Sistemi digjestiv

Simptomet e hershme të hiperkalciemisë janë anoreksia (me prejardhje qendrore), konstipacioni, tuga dhe vjellja. Shumica e këtyre simptomeve janë pasojë e spazmit të muskulaturës së lëmuar të sistemit digjestiv. Pos kësaj, teprica e joneve të kalciumit stimulon lirimin e shtuar të gastrinës, e cila e nxitë tajimin e acidit klorhidrik në lukth. Hiperklorhidria dhe ulçeret e

shumëfishta peptike, kontribuojnë në manifestimin e pengesave digjestive në hiperkalciemi.

e) Veshka

Hiperkalciemia e zvogëlon aftësinë e veshkës për koncentrimin e urinës. Mekanizmi i saktë nuk është i njohur, por ekzistojnë prova për pengimin e reabsorbimit të natriumit dhe klorideve në anzën e Henleut, me gjasë për shkak të gradientit të zvogëluar të koncentrimit medular intersticial. Përveç kësaj, teprica e joneve të kalciumit e frenon veprimin e ADH. Pasojë janë natriureza dhe poliuria. Humbja e sasisë së madhe të lëngut me veshkë, zvogëlon vëllimin e lëngut jashtëqelizor. Dehidratimin e keqësojnë vjellja dhe anoreksia, bile edhe aq sa që shkaktohet shoku hipovolemik.

Zvogëlimi i vëllimit të lëngut jashtëqelizor aktivon sistemin reninë-angiotenzinë. Jonet e kalciumit, përveç kësaj, drejtpërdrejtë veprojnë në konstrikcionin e arterioleve aferente. Intensifikimi pasues i tajimit të aldosteronit shkakton hipokalieminë meqë në kanalëzat distale vjen shumë natrium (natriureza!) dhe zëvendësohen me kalcium. Kjo shkakton alkaliemi kaluese, meqë në hipokaliemi jonet e hidrogjenit zëvendësohen me natrium dhe humbin me urinë. Alkalieminë e mbështet tajimi i zvogëluar i PTH (pos në hiperparatireozë), meqë ai mundëson rritjen e maksimumit transportues të bikarbonateve. Të gjithë këta faktorë (natriureza, poliuria, dehidrimi, konstrikcioni i arterioleve aferente) e zvogëlojnë filtrimin glomerular. Ky zvogëlim dhe dehidratimi, edhe më tepër e rrisin përqëndrimin e kalciumit në lëngun jashtëqelizor dhe mbyllim rrethin magjik të lidhjes së përkundërt pozitive.

f) Deponimi i tepricës së kalciumit në indet e buta

Kur përqëndrimi i kalciumit të gjithëmbarshëm kalon 4,0 mmol/L, teprica e kalciumit deponohet në indet e buta në formë të fosfateve të kalciumit, posaçërisht në hiperfosfateminë kronike dhe pranë përqëndrimeve të rritura të fosfateve. Në këtë vend, duhet të shpjegojmë nocionin e shumëzimit jonik, Ca^{++} x P_{an}. Ky sygjeron ngopshmërinë relative të lëngjeve të trupit me jone, të cilat ndërtojnë mineralin kockor. Në njeriun e rritur, të shëndoshë, ky është 1,25 $mmol^2$ (1,25 mmol Ca^{++} x 1 mmol P_{an}). Kurse varet nga pH, raporti midis kalciumit dhe fosfateve, forcës jonike etj. Kur shumëzimi jonik kalon në të ashtuquajturën vlerë kritike prej 6 $mmol^2$, për shkak të rritjes së përqëndrimit të joneve të kalciumit apo fosfateve, spontanisht deponohet minerali kockor.

Teprica e kalciumit deponohet në lëkurë, falx cerebri dhe medien e arterieve të mëdha. Në rastet më të rënda, kalcifikim gjejmë në mushkëri, miokard, mukozën e lukthit, kanalëzat e veshkëve dhe intersticium, si dhe nën membranën e Bowman-it, në korne dhe nën lidhëse. Në këto vende, kalcifikimet shkaktojnë reakcion inflamator dhe përfundimisht vrragëzimin e indit.

3. Çrregullimet e ekskretimit të kalciumit me urinë

Për dallim nga fosfatet dhe magnezi, të cilëve reabsorbimi në kanalëzat e veshkëve u është mekanizmi kryesor i rregullimit të përqëndrimit jashtëqelizor, përqëndrimin normal të kalciumit e mbajnë mekanizmat jashtëveshkorë në kocka dhe zorrë. Andaj, ndryshimet e reabsorbimit tubular të kalciumit e ndryshojnë vetëm ekskretimin e kalciumit me urinë, por nuk kanë ndikim në përqëndrimin jashtëqelizor.

a) Hipokalciuria

Zvogëlimi i ekskretimit të kalciumit me urinë, është pasojë e uljes së përqëndrimit të kalciumit në lëngun jashtëqelizor dhe rritjes pasuese të reabsorbimit në kanalëzat e veshkëve (veprimi i PTH); apo zë fill për shkak të dobësimit parësor të filtrimit veshkor. Hipokalciuria është përgjigje fiziologjike në zvogëlimin e përqëndrimit të kalciumit në lëngun jashtëqelizor pranë aktivitetit të ruajtur të gjëndrave paratireoide.

Tabela 7-19. *Veçoritë fispatologjike të tri llojeve themelore të hiperkalciurisë*

PARAMETRI	HIPERKALCIURIA		
	Absorbtive	Resorbtive[b]	Veshkore
Absorbimi i kalciumit në zorrë	i madh	i madh	i madh
Përqëndrimi i kalciumit në lëngun jashtëqelizor	normal	normal apo i vogël	i vogël
Tajimi i PTH			
Ekskretimi i kalciumit me urinë	normal apo i zvogëluar	I SFORSUAR	i sforsuar
a) kalciumi i filtruar			
b) kalciumi i reabsorbuar	i lartë	i lartë	i ultë
Sinteza e $1,25(OH)_2D_3$	i ultë	i lartë	I ULTË
Përqëndrimi i fosfateve në lëngun jashtëqelizor	e sforsuar	e sforsuar	e sforsuar
	NORMAL APO I VOGËL	normal apo i vogël	normal apo i vogël

[a] Me shkronja të mëdha është shënuar çrregullimi parësor
[b] Prototipi : hiperparatireoza parësore
[c] Përqëndrimet e vogla të fosfateve janë pasojë e "derdhjes" veshkore (nga angl. leakage) e fosfateve (shih fig. 7-15)

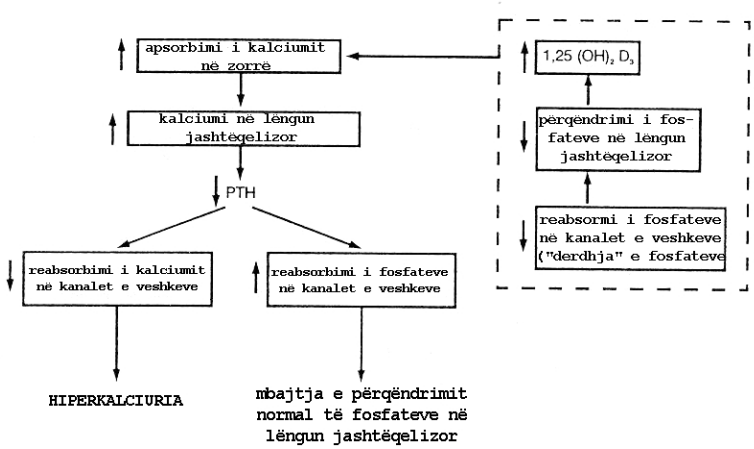


Figura 7-17. *Mekanizmi fispatologjik i zanafillës së hiperkalciurisë absorbtive. Shigjeta nga lart shënon rritjen, kurse nga poshtë, zvogëlimin e përqëndrimit të metabolitëve, gjegjësisht intensifikimin apo dobësimin e ngjarjeve. Pjesa e prezentuar me vijëza tregon se si "derdhja" e fosfateve me veshkë shkakton hiperkalciurinë absorbtive.*

Hipokalciemia stimulon tajimin e PTH i cili pastaj rritë reabsorbimin tubular të kalciumit dhe kështu e mbështetë hipokalciurinë.

Meqë në kanalin proksimal dhe anzën e Henleut natriumi dhe kalciumi konkurojnë për bartësit e njëjtë, reabsorbimi i kalciumit rritet kur është i zvogëluar ngarkimi i veshkëve me natrium. Hipokalciuria e shkaktuar në këtë mënyrë nuk zgjatë shumë, meqë hiperkalciemia pasuese frenon tajimin e PTH, kurse mungesa e PTH në kanalet distale shkakton humbje të shtuar të kalciumit. Shkaktar i vetëm i hipokalciurisë së qëndrueshme është përdorimi i gjatë i diuretikëve tiazidikë të cilët stimulojnë reabsorbimin tubular të kalciumit.

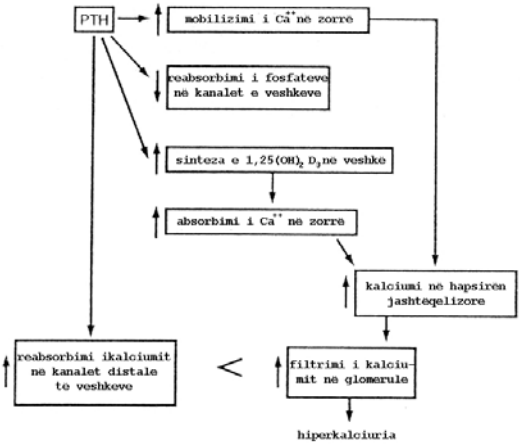


Figura 7-18. *Mekanizmi fispatologjik i zanafillës së hiperkalciurisë resorbtive (prototip hiperparatireoza parësore). Shigjeta nga lart shënon rritjen, kurse nga poshtë zvogëlimin e përqëndrimit të metaboliteve, gjegjësisht intensifikimin apo dobësimin e ngjarjeve.*

b) Hiperkalciuria

Ekskretimi i rritur i kalciumit me urinë është i shkaktuar me ngarkimin e shtuar të veshkëve me kalcium, apo me reabsorbimin e zvogëluar në kanalet e veshkëve. Ngarkimi i shtuar është pasojë e rritjes së absorbimit të gjithëmbarshëm të kalciumit në zorrë apo e zbërthimit të shtuar të kockës. Kështu fitojmë tri lloje themelore të hiperkalciurisë (absorbtive, resorbtive dhe veshkore). Karakteristikat fispatologjike janë dhënë në tab. 7-19.

Hiperkalciuria absorbtive është pasojë e absorbimit të gjithëmbarshëm të rritur në zorrë për shkak të marrjes së shtuar me ushqim, çrregullimit të metabolizmit të vitaminës D dhe PTH-së dhe faktorëve të tjerë. Mekanizmi fispatologjik i zanafillës saj është prezentuar në fig. 7-17.

Hiperkalciuria resorbtive është pasojë e mobilizimit të kalciumit prej kockave apo shtresave në indet e buta (me rastin e mjekimit të gjendjeve hiperkalciemike). Prototip i çrregullimit të tillë është hiperparatireoza parësore (shih kapit. e 9-të, VIII. A), kurse mekanizmi fispatologjik është prezentuar në fig. 7-18.

Hiperkalciuria veshkore zë fill për shkak të rritjes së filtrimit glomerular, apo zvogëlimit të reabsorbimit tubular. Filtrimi i intensifikuar glomerular (për shembull, për shkak të përdorimit të vazodilatatorëve), i mbingarkon më shumë kanalet me natrium dhe kalcium. Natriumi konkuron me kalciumin për sistemin e njëjtë bartës në kanalet proksimale dhe anzën e Henleit, kështu që gjendjet me tepricë të natriumit shkaktojnë hiperkalciuri. Ajo është e kalueshme dhe pas disa javëve sasia e kalciumit të ekskretuar kthehet në nivelin e mëparshëm, përkundër ekskretimit të intensifikuar të natriumit. Këtë dukuri e shpjegon fakti se reabsorbimi i kalciumit në kanalet distale nuk varet nga natriumi, por nga PTH. Mënyra se si PTH e korigjon hiperkalciurinë veshkore është prezentuar në fig. 7-19.

Hiperkalciuria e qëndrueshme paraqitet me rastin e dëmtimit të kanaleve proksimale, p.sh. në sindromin e Fankonit, sëmundjen e Wilsonit, me rastin e helmimit me kadmium, në acidozën tubulare të veshkëve dhe ngjashëm (shih kapit. e 28-të, III. B).

Resorbimi i kalciumit në kanalet distale është i zvogëluar në hipoparatireozë, në rastin e mbingarkimit të veshkës me magnez dhe në hiperfosfatemi.

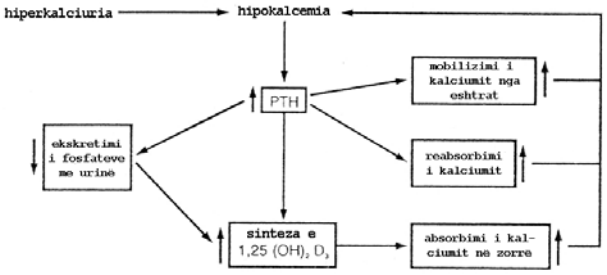


Figura 7-19. *Mekanizmi mbrojtës nga hiperkalciuria veshkore në rastin e sistemit të ruajtur rregullator të përqëndrimit jashtëqelizor të kalciumit. Shigjeta nga lart tregon rritjen, kurse nga poshtë zvogëlimin e përqëndrimit të metaboliteve, gjegjësisht intensifikimin apo dobësimin e ngjarjeve; shigjeta e hapur shënon lidhjen e përkundërt negative.*

Hiperkalciuria është më e rrezikshme për organizmin, sesa hipokalciuria, meqë përqëndrimi i lartë i kalciumit në urinë mund të shkaktojë krijimin e gurëve të veshkëve (shih kapit. e 28-të).

B. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TË FOSFATEVE

Organizmi i njeriut përmban rreth 15 deri 20 mola fosfor, prej të cilës sasi, 90% në formë të hidroksiapatitit të mineralit kockor, kurse pjesa tjetër më së shumëti në qelizat e indeve të buta, kryesisht të muskujve dhe organeve të brendshme dhe atë në sheqere, fosfolipide, fosfoproteina, acidet nukleinike dhe në formë të fosfateve joorganike.

Përqëndrimi i fosfateve joorganike në lëngun jashtëqelizor është shumë i ndryshueshëm dhe varet shumë nga koha e ditës dhe nga marrja e ushqimit. Në njeriun e rritur, të shëndosh dhe të uritur është rreth 1 mmol/L; prej kësaj sasie rreth 80% është HPO_4^{--}, 20% $H_2PO_4^-$, dhe më pak se 0,01% PO_4. Përqëndrimin e fosfateve në lëngun jashtëqelizor e rregullojnë PTH, vitamina D dhe kalcitonina (fig. 7-10). Për dallim nga kalciumit, mekanizmi kryesor rregullator është ekskretimi me veshkë, kurse është i drejtuar kryesisht kah mbrojtja nga hiperfosfatemia.

Ekskretimi i fosfateve me urinë është funksion i tre proceseve: filtrimit glomerular, reabsorbimit në kanale dhe sekretimit tubular. Procesi i fundit është papërfillshëm i vogël. Pran filtrimit normal glomerular dhe përqëndrimit normal në lëngun jashtëqelizor, sasia e fosfatit të filtruar është shumë më e madhe sesa sasia e absorbuar në zorrë, bile edhe në rastin e mbingarkimeve të mëdha me fosfate. Andaj reabsorbimi i fosfatit të filtruar në kanalet e veshkëve përcakton aftësinë e organizmit për të mbajtur baraspeshën fosfatike dhe përqëndrimin e përhershëm të tij në lëngun jashtëqelizor. Reabsorbimi i fosfateve është proces i cili ngopet: kur sasia e filtruar tejkalon vlerën e maksimumit transportues, teprica e fosfateve ekskretohet me urinë (fig. 7-20).

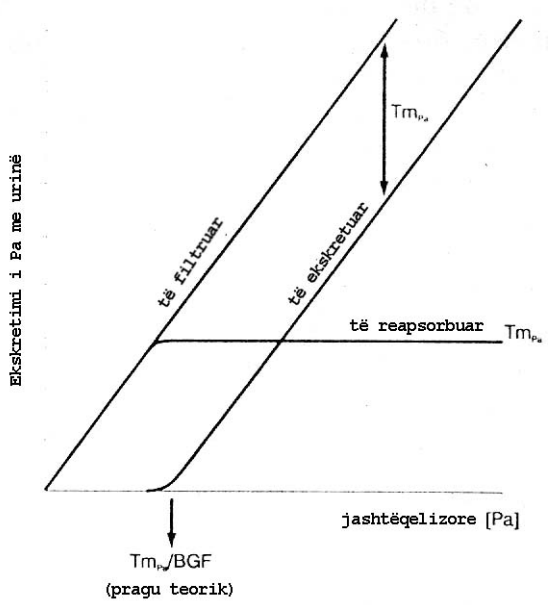


Figura 7-20. *Raporti midis ekskretimit me urinë të fosfatit joorganik (P_a), reabsorbimit të P_a dhe përqëndrimit jashtëqelizor të P_a. Kur sasia e fosfatit në filtrimin glomerular është më e vogël sesa transportin maksimal (Tm), reabsorbimi në kanalet e veshkëve është i plotë; në urinë gati edhe nuk ka fosfate. Ngritja e përqëndrimit jashtëqelizor pa ndryshim të shpejtësisë së filtrimit glomerular (ShFG) e rritë sasinë e fosfatit të filtruar. Kur kjo rritje e tejkalon transportin maksimal, fosfatet humbin me urinë. Pragu teorik i paraqitjes së fosfatit në urinë është i shprehur me masën TmP_a/ShFG. Kjo në të vërtetë është vlera e maksimumit transportues e korrigjuar duke marrë parasysh masën e veshkës dhe është indeks i reabsorbimit maksimal sipas njësisë funksionale të veshkës, gjegjësisht nefronit. Pragu praktik, gjegjësisht përqëndrimi i fosfatit jashtëqelizor pranë të cilit urina është pa fosfate, gjithëherë është më i ulët sesa pragu teorik.*

1. Hipofosfatemia

Hipofosfatemia është gjendje e përqëndrimit të zvogëluar të fosfateve në lëngun jashtëqelizor. Përqëndrimi i zvogëluar deri në 0,5 mmol/L shkakton hipofosfatemi të lehtë, kurse format e rënda paraqiten në përqëndrime më të vogla se 0,5 mmol/L.

a) Hipofosfatemia akute

Të gjitha gjendjet, të cilat përnjëherë ndryshojnë raportet e fosfateve qelizore dhe jashtëqelizore me shkuarjen e fosfateve në qeliza, shkaktojnë hipofosfatemi akute (tab. 7-20). Për shembull, infuzioni i glukozës dukshëm e zvogëlon përqëndrimin e fosfateve jashtëqelizore, meqë glukoza me vete tërhekë fosfatet në qelizë, me gjasë tërthorazi, me veprimin e insulinës (fig. 7-10). Për shkak të shpërndarjes së fosfateve të organizmit, hipofosfatemia akute shihet edhe gjatë mjekimit të ketoacidozës diabetike, si dhe në ushqimin plotësisht parenteral. Me korrigjimin e glikemisë dhe ketoacidozës me insulinë, si dhe me përdorimin intravenoz të kripës dhe ujit, fosfatet me shpejtësi të madhe shkojnë në qelizë (3-5 mmol/h).

b) Hipofosfatemia kronike

Faktorët e ndryshëm mund ta zvogëlojnë përqëndrimin e fosfateve (tab. 7-20) por ajo shpejtë kthehet në vlerat normale pranë funksionit të ruajtur të veshkeve dhe sistemit hormonal të rregullimit (fig. 7-15). Çrregullimet hormonale apo veshkore shkaktojnë hipofosfatemi serioze dhe të gjatë.

Çrregullimi i absorbimit në zorrë rrallëherë mund të shkaktojë hipofosfatemi serioze. Absorbimi mund të jetë i zvogëluar për shkak të marrjes së zvogëluar me ushqim (p.sh. ushqimi plotësisht parenteral pa fosfate), humbjes së shtuar me fekalie (sëmundja e Crohn-it, koliti ulceroz, enteropatia glutenike) si dhe për shkak të absorbimit të zvogëluar apo sekretimit të shtuar endogjen në zorrë. Mirëpo, pranë funksionit të ruajtur të veshkëve këto çrregullime zvogëlojnë përqëndrimin e fosfateve në lëngun jashtëqelizor për vetëm 0,05 mmol/L. Absorbimin në zorrë e zvogëlon edhe marrja e antacideve, të cilët lidhin fosfatet, posaçërisht atyre të aluminit. Fosfatet atëherë humbin me fekalie në formë të $AlPO_4$. Në fund alkoolizmi është shembull i hipofosfatemisë shumëfaktorëshe: marrja e pamjaftuar me ushqim, vjelljet e shpeshta, absorbimi i çrregulluar në veshkë për shkak të alkoolit, cirozës së mëlçisë dhe inflamacionit të pankreasit, si dhe përdorimi i shpeshtë i antacideve për shkak të gastritit kronik.

Çrregullimet e reabsorbimit veshkor të fosfateve, çojnë kah hipofosfatemia e rëndë dhe e qëndrueshme. Fosfatet më së shumti reabsorbohen në kanalet proksimale. Meqë aty reabsorbohen edhe glukoza dhe aminoacidet, si dhe pjesa më e madhe e natriumit dhe ujit, mbingarkimi i veshkës me këto substanca, do ta zvogëlojë reabsorbimin e fosfateve, megjithëse kanë mekanizma të ndryshëm transportues.

Ekskretimi i fosfateve me urinë është funksion i tre proceseve: filtrimit glomerular, reabsorbimit në kanale dhe sekretimit tubular. Procesi i fundit është papërfillshëm i vogël. Pran filtrimit normal glomerular dhe përqëndrimit normal në lëngun jashtëqelizor, sasia e fosfatit të filtruar është shumë më e madhe sesa sasia e absorbuar në zorrë, bile edhe në rastin e mbingarkimeve të mëdha me fosfate. Andaj reabsorbimi i fosfatit të filtruar në kanalet e veshkëve përcakton aftësinë e organizmit për të mbajtur baraspeshën fosfatike dhe përqëndrimin e përhershëm të tij në lëngun jashtëqelizor. Reabsorbimi i fosfateve është proces i cili ngopet: kur sasia e filtruar tejkalon vlerën e maksimumit transportues, teprica e fosfateve ekskretohet me urinë (fig. 7-20).

Tabela 7-20. Disa shkaqe të hipofosfatemisë

EKSKRETIMI I SHTUAR I FOSFATEVE ME URINË
alkoolizmi
hiperkalciemia humorale në tumoret malinje
ketoacidoza diabetike
acidoza metabolike dhe respiratore
hiperparatireoza
hipovitaminoza D
rahiti hipofosfatik i lidhur për gjini
çrregullimet e fituara të tubuleve të veshkëve
transplantimi i veshkëve
barërat: diuretikët, glukokortikoidet, bikarbonatet
ABSORBIMI I ZVOGËLUAR I FOSFATEVE NË ZORRË
përdorimi i tepruar i antacideve
hipovitaminoza D
sindromi i malabsorbimit (sëmundja e Crohn-it, etj)
uria
alkooilizmi
HYRJA E FOSFATEVE NË QELIZË
zëvendësimi i fosfateve pas ushqimit të varfër me fosfate
alkaloza respiratore
këndjellja prej acidozës apo hipotermisë
infuzioni i glukozës, dhënia e insulinës
kriza blastike leukemike

Dëmtimi parësor i reabsorbimit të fosfateve në veshkë dhe hipofosfatemia pasuese shihet në shumë gjendje: sindromin e Fankonit (dëmtimi i kanaleve të veshkëve me prejardhje endogjene dhe ekzogjene me glukozurinë, aminoacidurinë dhe hipofosfateminë pasuese), acidozën proksimale dhe distale tubulare (shih kapit. e 28-të, III. B) dhe rahitin hipofosfatemik të lidhur për gjini (çrregullim gjenik i bartjes transepiteliale të fosfateve, shih kapit. e 23-të, II, A).

Hipofosfatemia kronike është karakteristikë edhe e hiperparatireozës dhe mungesës së vitaminës D.

c) Veprimet e hipofosfatemisë

Hipofosfatemia nuk jep simptome karakteristike. Forma akute mund të kalojë pa kurrfarë shenjash, kurse atë kronike e përcjellin vjellja, dobësia dhe çalimi. Jospecificiteti i simptomeve sugjeron në rëndësinë e fosfateve në shumë ngjarje biokimike. Në hipofosfateminë e rëndë lajmërohen edhe neuroencefalopatia me komë, dobësia muskulare, anemia hemolitike dhe funksioni i çrregulluar i leukociteve dhe trombociteve. Këto janë shenjat e humbjes së fosfateve qelizore, tentimit të fundit të organizmit që të normalizojë përqëndrimin jashtëqelizor.

Shumica e këtyre tentimeve mund të shpjegohet me çrregullimin e oksigjenimit të indeve për shkak të mungesës së 2,3-difosfogliceratit (2,3-DPG) në eritrocite dhe zvogëlimit të përqëndrimit të ATP në qeliza. Përqëndrimi i ulët i fosfateve e kufizon shndërrimin e gliceraldehid-3-fosfatit në 2,3-DPG, i cili është mesprodukti më i bollshëm glukolitik në eritrocite. Pasojë është grumbullimi i triozo-fosfateve dhe fruktozo-difosfateve, kurse pas bllokut nuk ka mesprodukte glukolitike, kështu që sinteza e ADP dhe ATP është e çrregulluar. Veprimi më i rëndësishëm i mungesës së 2,3-DPG është zhvendosja e kurbës së disociacionit të oksihemoglobinës në të majtë, gjë që e vështirëson lirimin e oksigjenit (shih kapit. e 4-të, II).

Fosfatet janë të nevojshme edhe për shndërrimin e ADP në ATP, kështu që në hipofosfatemi është e zvogëluar sasia e ATP. Pasojë e kësaj mungese është çrregullimi i kontrollit të prodhimit të energjisë me fosforilimin oksidativ në mitohondrie, aktiviteti i zvogëluar i pompës së Na-K në sipërfaqen e qelizës pranë humbjes së kaliumit prej qelizës dhe hyrjes së natriumit në qelizë, sinteza e zvogëluar e ARN dhe proteinave, si dhe grumbullimi i trigliceride në mëlçi.

Hipofosfatemia mund të shkaktojë rahitin apo osteomalacionin, bile edhe pranë rezervave normale të vitaminës D dhe përqëndrimit normal të metaboliteve të saj, posaçërisht $1,25(OH)_2D_3$. Në këtë rast, përqëndrimi i fosfateve është aq i vogël, sa që nuk krijohet precipitati amorf i fosfatit të kaciumit, paraardhës i hidroksiapatitit.

2. Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia është gjendje e përqëndrimit të rritur të fosfateve në lëngun jashtëqelizor. Nuk ekziston përqëndrimi i caktuar, për të cilin mund të themi se shkakton shenja të hiperfosfatemisë. Shenjat e para lajmërohen në përqëndrimin më të madh se 2 deri 3 mmol/L, kurse vlerat vdekjeprurëse janë prej 10 deri 20 mmol/L. Kur janë të ruajtura dhe efikase funksionet e veshkëve dhe rregullimi hormonal, organizmi mbrohet me sukses prej sasisë së madhe të fosfateve (fig. 7-16 dhe 7-20). Shkaqet e hiperfosfatemisë janë të llojllojshme (tab. 7-21).

a) Hiperfosfatemia për shkak të ngarkimit me fosfate

Sasitë e mëdha të fosfateve, mund të futen në organizëm përmes zorrëve në rastin e marrjes së përhershme të qumështit për mjekimin e ulçerës, me rastin e përdorimit të fosfateve apo vitaminës D në mjekimin e hiperkalciemisë, osteomalacionit dhe rahitit si dhe me rastin e marrjes së laksativëve, të cilët përmbajnë fosfatin e natriumit. Me rrugë parenterale, fosfatet merren me infuzionet e fosfateve në mjekimin e hipofosfatemisë, hiperkalciemisë, apo me transfuzionin e gjakut të vjetër, ku nga qelizat e shkatërruara lirohen sasitë e mëdha të fosfateve.

Shkatërrimi i qelizave të trupit është shkak i ngarkimit *endogjen.* Meqë muskuli është rezervoari më i rëndësishëm i fosfateve të indeve të buta, nekroza e muskujve (psh. në crush-sindrom, shih kapit. e 20-të, I. A4), shkakton hiperfosfatemi serioze, posaçërisht pranë insuficiencës përcjellëse të veshkëve. Sasitë e mëdha të qelizave shkatërrohen edhe te pacientët me leukemi, spontanisht apo pas kemoterapisë. Atëherë përqëndrimi i fosfateve rritet vrullshëm, meqë veshka është e dëmtuar me sasi të mëdha të acidit urik, e cila krijohet me zbërthimin e acideve nukleinike.

Tabela 7-21. Disa shkaqe të hiperfosfatemisë

NGARKIMI ME FOSFATE
marrja e fosfateve me rrugë perorale apo parenterale
dalja e fosfateve nga qelizat
- gjendjet katabolike
- infekcionet
- hipertermia
- crush sindromi
- mjekimi me barëra citotoksike
- hemoliza
- leukemia akute
- acidoza
EKSKRETIMI I ZVOGËLUAR I FOSFATEVE ME VESHKË
insuficienca e veshkëve
- akute
- kronike
hipoparatireoza
pseudohipoparatireoza

b) Hiperfosfatemia për shkak të dështimit të sistemit rregullator të fosfateve

Çrregullimi i hormoneve, të cilët rregullojnë përqëndrimin jashtëqelizor të fosfateve dhe insuficienca e veshkëve pashmangshëm shkaktojnë hipofosfateminë.

Pranë ushqimit normal me sasinë e madhe të fosfateve, përqëndrimi i tyre në lëngun jashtëqelizor rritet vetëm kur shpejtësia e filtrimit glomerular zvogëlohet nën 25 ml/min; deri në këtë vlerë, mekanizmat homeostatikë mund të vendosin normokalcieminë (fig. 7-10 dhe 7-16). Insuficienca e veshkëve e zvogëlon rëndësinë e reabsorbimit të fosfateve dhe rritë rëndësinë e pruarjes së fosfateve nga zorrët. Për këtë arsye, në rastin e insuficiencës së veshkëve përqëndrimi i fosfateve jashtëqelizore mund të zvogëlohet me kufizimin e fosfateve në ushqim, apo me pengimin e absorbimit të tyre me përdorimin e kripërave të aluminit apo magnezit, të cilat i lidhin në bashkëdyzime të patretshme.

Në hipoparatireozë, apo pseudohipoparatireozë (shih kapit. e 9-të, VIII) është i ngritur përqëndrimi i fosfateve në lëngun jashtëqelizor, meqë nuk ka PTH, apo ai për shkak të pandieshmërisë së indeve të cakut nuk mund ta zvogëlojë reabsorbimin e fosfateve në veshkë dhe ta lirojë organizmin nga mbingarkimi.

c) Veprimet e hiperfosfatemisë

Hiperfosfatemia nuk ka shenja karakteristike. Kur përqëndrimi i lartë i fosfateve qëndron gjatë, është intensifikuar deponimi i mineraleve në kockë, kurse $Ca_3(PO_4)_2$ deponohet edhe në indet e buta për shkak të ngritjes së shumimit jonik. Vendet e deponimit ektopik të mineraleve dallohen prej atyre në hiperkalciemi; më së shpeshti këto janë bërthamat bazale të trurit, posaçërisht regjionet perivaskulare. Nuk është i njohur shkaku i nënshtrimit të këti regjioni kalcifikimit.

Përqëndrimi i rritur i fosfateve jashtëqelizore, mund ta e zvogëlojë përqëndrimin e joneve të kalciumit për aq sa të shkaktohet tetania. Kjo shihet shpesh te pacientët me leukemi, të cilëve u jepen supstancat alkilizuese me qëllim të parandalimit të nefropatisë, e cila i kanoset për shkak të deponimit intratubular të urateve. Mediumi alkalin e nxitë lidhjen e kalciumit për proteina dhe kështu e ndihmon tetaninë.

C. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TË MAGNEZIT

Magnezi në mesin e kationeve është i katërti përnga sasia në organizëm. Trupi me peshë prej 70 kg ka mesatarisht 24 gramë magnez. Prej kësaj sasie 99% është brenda në qelizë dhe në mineralin kockor. Andaj magnezi është kationi më i përfaqësuar qelizor pas kaliumit. Gjashtëdhjetë për qind të magnezit të përgjithshëm është i deponuar në kocka, kurse 35% në muskulaturë, posaçërisht skeletore dhe atë të zemrës. Me magnez janë të pasura indet metabolikisht aktive - truri, mëlçia dhe veshkët. Një përqind të magnezit të gjithëmbarshëm është në lëngun jashtëqelizor. Rreth 35% të magnezit në gjak është i lidhur jospecifikisht për albuminë, kurse pjesa tjetër është në formë jonike. Përqëndrimi normal i magnezit në serum është 0,75 - 1,5 mmol/L. Baraspeshën e magnezit në organizëm e rregullojnë zorrët dhe veshkët. Në zorrën e hollë absorbohen rreth 100 mg magnez në ditë. Absorbimi intestinal është aktiv dhe pasiv. E stimulon vitamina D, megjithëse më pak se atë për kalcium. Veshka filtron rreth 2,5 g magnez në ditë dhe reabsorbon rreth 95%, kështu që mesatarisht ekskretohen rreth 100 mg. Në kanalet e lakuara proksimale, në mënyrë pasive resorbohen rreth 30% të magnezit, kurse pjesa e mbetur reabsorbohet aktivisht në pjesën ascendente, të trashë, të anzës së Henleit. Megjithëse metabolizmi i magnezit është nën mbikqyrje të madhe, nuk është përshkruar hormoni apo faktori, i cili do të ishte përgjegjës vetëm për rregullimin e baraspeshës së magnezit. Hormoni paratireoid, vitamina D, aldosteroni dhe kalcitonina, veprojnë në ekskretimin me veshkë të magnezit, por nuk është e qartë mënyra e veprimit të tyre. Përqëndrimi i magnezit në serum nuk është domosdoshëm shprehje e baraspeshës së tij trupore, meqë mungesa e brendshme e magnezit mund të ekzistojë pranë përqëndrimit normal jashtëqelizor. Pak dihet për disponueshmërinë e magnezit nga kockat, megjithëse një e treta e magnezit të gjithëmbarshëm është në formë, e cila mund të ndryshohet shpejtë në sipërfaqën e mineralizuar. Magnezi është i domosdoshëm për aktivitetin e shumë enzimeve, si dhe për mbajtjen e vetive elektrike të membranës qelizore (tab. 7-22). Bashkëvepron në më se 300 reakcione biokimike, duke përfshirë të gjitha ato, të cilat bashkëveprojnë në krijimin dhe përdorimin e energjisë: metabolizmi i karbohidrateve, sienteza e proteinave dhe acideve nukleinike, si dhe kontrakcioni i muskujve.

Tabela 7-22. Rëndësia fiziologjike e magnezit

KRIJIMI I SUBSTRATEVE ENZIMATIKE (ATPMg, GTPMg)
Kinazat
- heksokinazat
- kreatinë-kinazat
- proteinë-kinazat
ATP- dhe GTP-azat
- Na-K ATP-aza
- Ca ATP-aza
Ciklazat
- adenilat ciklaza
- guanilat ciklaza
AKTIVIZIMI I DREJTPËRDREJTË I ENZIMEVE
fosfofrukto-kinaza
kreatinë kinaza
5-fosforibozil-sintetaza
adenilat ciklaza
NaK ATP-aza
AKTIVITETI I MEMBRANËS QELIZORE
përqueshmëria nervore
aktiviteti i kanaleve të kalciumit
pompat jonike

1. Mungesa e magnezit

Meqë përqëndrimi i magnezit në serum nuk është shprehje e baraspeshës së gjithëmbarshme të magnezit në trup, mungesa e magnezit mund të ekzistojë pranë normomagneziemisë. Përqëndrimi i magnezit në serum më i vogël se 0,75 mmol/L, konsiderohet si hipomagneziemi. Tabela 7-23 tregon disa shkaqe të mungesës së magnezit. Vërejmë se shkaqet e mungesës së magnezit janë të lloj-llojshëm dhe të shumtë dhe se mund të paraqiten si komplikim i sëmundjeve të shumëta dhe përdorimit të barërave të ndryshme.

a) Mungesa e magnezit për shkak të çrregullimeve në traktin digjestiv

Meqë resorbimi i magnezit bëhet më së shumti në jejunum e më pak në ileum, largimi i madh kirurgjik i zorrës së hollë çon kah mungesa e magnezit, për shkak të resorbimit të pamjaftueshëm. Sindromet e ndryshme malapsorptive dhe dëmtimi me rrezatim të mukozës së zorrëve po ashtu janë shkaqe të mungesës së magnezit. Në steatore zvogëlohet absorbimi i magnezit meqë ai lidhet me lipide në kripëra, të cilat nuk mund të reabsorbohen. Humbja e sasisë së madhe të lëngut nga sistemi digjestiv, po ashtu shkakton baraspeshën negative të magnezit në organizëm. Megjithëse lëngu i lukthit dhe ai biliar përmbajnë relativisht pak magnez (0,5 - 1 mmol/L), humbja e sasive të mëdha të lëngut përmes sondës nazo-gastrike apo fistulave, do të shkaktojnë mungesë serioze të magnezit. Lëngu i ekskretuar në pjesën e poshtme të zorrës përmban mjaft magnez (5 - 10 mmol/L), kështu që barkëqitja e gjatë (koliti ulçeroz, enteriti, përdorimi i tepërt i laksativëve, infekcioni i zorrëve, malnutricioni proteiniko-kalorik),

shkakton pabaraspeshë të metabolizmit të magnezit. Është e rrallë mungesa parësore selektive e absorbimit të magnezit në zorrë; manifestohet në fëmijëri kurse i bashkangjitet hipokalciemia. Mekanizmi patogjenetik i mungesës së magnezit në pankreatitin akut, nuk është i njohur deri në fund, por rol të rëndësishëm ka deponimi i magnezit në indin nekrotik yndyror.

Tabela 7-23. *Disa shkaqe të mungesës së magnezit*

ÇRREGULLIMET NË SISTEMIN DIGJESTIV
sindromi i malabsorbimit
resekcioni i madh i zorrëve
barkqitja kronike
fistulat intestinale dhe biliare
pankreatiti akut
malnutricioni
hipomagneziemia parësore
ÇRREGULLIMI I EKSKRETIMIT ME VESHKË
dhënia kronike parenterale e lëngjeve
hiperkalciemia
aldosteronizmi parësor
barërat
- diuretikët
- gentamicina
- glikozidet e zemrës
diureza osmotike
- glukoza, manitoli
- karbamidi
alkooli
uria
sëmundjet e veshkëve
- pielonefriti dhe glomerulonefriti kronik
- nefropatia postobstruktive
- acidoza renale tubulare
- transplantimi i veshkëve
- nekroza akute e tubuleve
hipomagneziemia parësore
ÇRREGULLIMET HORMONALE DHE METABOLIKE
sindromi i kockës së uritur
hipertireoza dhe hipotireoza
mungesa e fosfateve
laktacioni i tepruar
malnutricioni/ushqimi me sasi të vogël të proteinave

b) Mungesa e magnezit për shkak të çrregullimit të ekskretimit me veshkë

Meqë kalciumi dhe magnezi konkurojnë për sistemin e njëjtë transportues në kanalet e veshkëve, çrregullimet të cilët shkaktojnë hiperkalcieminë apo hiperkalciurinë, shkaktojnë edhe hipomagnezieminë. Shembull i çrregullimeve të tilla është hiperparatireoza, hiperkalciemia humorale te tumoret dhe helmimi me vitaminën D. Rritja e vëllimit të lëngut të trupit me infuzione të tretjes fiziologjike, apo të tretjeve tjera intravenoze, si dhe aldosteronizmi parësor, po ashtu mund të rrisin ekskretimin e magnezit me urinë. Diuretikët, posaçërisht ata të cilët veprojnë në anzën e Henleut, mund të shkaktojnë humbje të mëdha të magnezit, kurse glikozidët e zemrës mund të intensifikojnë veprimin e diuretikëve duke frenuar tërthorazi reabsorbimin e magnezit. Dëmtimi reverzibil i kanaleve të veshkëve në rastin e mjekimit me gentamicin është shkak i humbjes së magnezit. Diureza osmotike, të cilën e shkakton glukozuria në sëmundjen e sheqerit, hiperglicemia, dhënia e manitolit apo karbamidit po ashtu do të shkaktojnë ekskretimin e rritur të magnezit. Mekanizmi fispatologjik, me të cilin alkooli shkakton mungesën e magnezit dhe hipomagnezieminë e inkuadron edhe urinën dhe barkëqitjen të cilët janë të shpeshtë te alkoolikët. Alkooli po ashtu e intensifikon filtrimin glomerular dhe mbingarkimin veshkor me magnez, kurse molekulet e filtruara të alkoolit shkaktojnë diurezën osmotike. Uria shkakton ketozën dhe acidozën metabolike, e cila mund ta zvogëlojë aftësinë e kanaleve të veshkëve ta reabsorbojnë magnezin. Gjendjet tjera, të cilat i dëmtojnë kanalet e veshkëve (nefropatia pas mbylljes së kanaleve, nekroza akute tubulare, inflamacionet kronike dhe transplantimi i veshkës) do ta çrregullojnë reabsorbimin e magnezit. Është çrregullim shumë i rrallë parësor i reabsorbimit të magnezit.

c) Mungesa e magnezit për shkak të çrregullimeve endokrine dhe metabolike

Hiperkalciuria në hiperparatireozën parësore, është shkak i humbjes së magnezit me veshkë. Pas largimit kirurgjik të gjëndrave paratireoide, për shkak të hiperparatireozës shkaktohet hipomagneziemia e shprehur krahas hipokalciemisë dhe hipofosfatemisë. Shkak i kësaj pabaraspeshe jonike është deponimi i kalciumit, magneziumit dhe i fosfateve në indin kockor, me rastin e mjekimit dhe shërimit të ostitis fibrosa cystica - sindromi i kockës së uritur (shih kapit. e 9-të, VIII. A). Mekanizmat fispatologjikë të zanafillës së hipomagneziemisë në hipo dhe hipertireozë nuk janë të njohur, por sugjerojnë se tiroksina është e nevojshme për mbajtjen e baraspeshës midis magnezit brendaqelizor dhe jashtëqelizor. Hipofosfatemia shkakton hipomagnezieminë, duke shkaktuar ekskretimin e shtuar të magnezit me urinë. Uria dhe mosushqyeshmëria proteiniko-kalorike te fëmijët, janë të shënuar me përqëndrim shumë të ulët të magnezit në muskuj. Mekanizmat e zanafillës së mungesës së magnezit, nuk janë të qartë plotësisht, por mungesa e magnezit në ushqim dhe inflamacionet e shpeshta të zorrëve janë faktorë të rëndësishëm fispatologjikë. Është përshkruar hipomagneziemia për shkak të humbjes së tepruar të magnezit me qumësht te gratë me foshnje në gji.

ç) Veprimet e mungesës së magnezit

Mungesa e magnezit, gati gjithëherë përcillet me hipokalciemi, andaj shenjat e hipomagneziemisë janë të njëjtë me shenjat e hipokalciemisë: tremori muskular,

dobësia, çrregullimi i gëlltitjes për shkak të dobësisë së muskulaturës së lëmuar, tuga dhe vjellja, shenja pozitive e Chvostek-ut dhe Trousseau-së dhe tetania. Mungesa e magnezit shkakton hipokalciemi në tri mënyra: me frenimin e tajimit (jo krijimit) të PTH nga qelizat e gjëndrës paratireoide, me çrregullimin e efektit të PTH në receptorët e organeve të cakut (kocka dhe veshka), si dhe me shkaktimin e pandieshmërisë në vitaminën D. Konsiderohet se për çrregullime të tajimit dhe veprimit të PTH është përgjegjës veprimi i zvogëluar i adenilat-ciklazës, që varet nga magnezi. Mekanizmi i zanafillës së pandieshmërisë në vitaminën D, nuk është i njohur.

Mungesa e magnezit çrregullon edhe gradientin qelizor të kaliumit me humbjen pasuese të kaliumit brendaqelizor. Enzimi membranor Na-K ATP-aza, e cila përcakton përçuarjen e kaliumit dhe natriumit është e varshme nga magnezi, kështu që në rastin e mungesës së magnezit, zvogëlimi i aktivitetit të pompës kationike shkakton humbjen e kaliumit dhe grumbullimin e natriumit në qelizë. Njëjtë ndodhë edhe në veshkë, e cila për këtë arsye nuk mund ta mbajë kaliumin. Hipokaliemia manifestohet me çrregullim të aktivitetit elektrik të muskulaturës së zemrës (shih kapit. e 7-të, III. D1b). Format më të shpeshta të aritmive në hipomagneziemi (me apo pa hipokaliemi), janë kontrakcionet e jashtëzakonshme ventrikulare, tahikardia ventrikulare dhe fibrilimi. Në EKG shihet zgjatja e segmentit P-R dhe Q-T, si dhe vala T e ulët dhe e zgjatur. Meqë digitalisi vepron në pompën Na-K në mënyrë të njëjtë si edhe mungesa e magnezit, në hipomagneziemi është i shprehur predispozicioni për intoksikim me digitalis (shih kapit. e 25-të, IV. A1).

Veprimeve të përmendura të mungesës së magnezit, duhet shtuar edhe hipenergozën për shkak të çrregullimit të sistemeve enzimatike të sintezës dhe përdorimit të ATP në të cilat bashkëvepron magnezi si kofaktor. Andaj, mungesa e magnezit e keqëson dobësinë e zemrës dhe pasojat e iskemisë së miokardit. Meqë magnezi është i domosdoshëm për stabilizimin e membranës dhe agregimin e trombociteve, si dhe për vijimin normal të procesit të koagulimit, mungesa e magneziumit mund të shkaktojë koagulim të intensifikuar, posaçërisht në enët e dëmtuara të gjakut (ateroskleroza).

2. Teprica e magnezit

Sasia e magnezit të gjithëmbarshëm të trupit, rëndom është e rritur vetëm në llogari të pjesës jashtëqelizore (hipermagneziemia). Magnezi në qeliza është i këmbyeshëm dobët, pos në rastin e shkatërrimit të tyre. Atëherë, përqëndrimi jashtëqelizor i magnezit rritet vrullshëm, por veshka e shëndoshë e liron lehtë organizmin nga teprica. Mirëpo, kur veshka është e dëmtuar, përqëndrimi jashtëqelizor i magnezit mbetet i rritur. Hipermagnezieminë, mund ta shkaktojë marrja e shtuar e magnezit me ushqim (përdorimi i antacidëve, të cilët përmbajnë magnez), apo ekskretimi i zvogëluar me urinë. Insuficinca kronike e veshkëve është shkaku më kryesor i hipermagneziemisë, posaçërisht kur është e shoqëruar me acidozën metabolike e cila e zhvendosë magnezin nga qeliza. Rritja e sasisë së magnezit të ekskretuar është në proporcion me zvogëlimin e filtrimit glomerular. Hipermagneziemia, zë fill kur filtrimi glomerular zvogëlohet nën 10 - 30 ml/min. Rritjen e reabsorbimit tubular të magneziumit e shkaktojnë disa diuretikë si dhe zvogëlimi i vëllimit të lëngut jashtëqelizor (për shembull, në rastin e dështimit të gjëndrës mbiveshkore). Tabela 7-24 tregon disa shkaktarë të hipermagneziemisë.

Tabela 7-24. *Disa shkaktarë të hipermagneziemisë*

DHËNIA E TEPRUAR E MAGNEZIT
antacidet
infuzionet
EKSKRETIMI I ZVOGËLUAR
insuficienca kronike e veshkëve
insuficienca akute e veshkëve
LIRIMI I SHTUAR NGA QELIZAT
crush sindromi
rabdomioliza

a) Veprimet e tepricës së magnezit

Shenjat e tepricës së magnezit, lajmërohen kur përqëndrimi i magnezit në serum kalon 2 mmol/L. Teprica e joneve të magnezit shkakton dobësinë muskulare, për shkak të frenimit të përçuarjes neuromuskulare. Ky veprim është pasojë e bllokadës së lirimit të acetilkolinës, me gjasë për shkak të konkurimit me jonet e kalciumit. Përqëndrimet më të larta se 5-7 mmol/L, shkaktojnë paralizën e muskujve skeletorë, pos diafragmës, abduktorit të laringut dhe disa muskujve të fytyrës. Me rritjen e koncentrimit të joneve të magnezit, mund të zërë fill edhe apnea. Hipermagneziemia e zvogëlon ngacmueshmërinë e membranës qelizore dhe frenon kontrakcionet e zemrës që manifestohet me bradikardi dhe hipotension të lehtë, kurse hipermagneziemia e shprehur (7 mmol/L), mund të shkaktojë edhe ndaljen e punës së zemrës.

V. Vlerësimi i çrregullimit të metabolizmit të ujit dhe të elektroliteve

Në pacientët me çrregullim të metabolizmit të ujit dhe elektroliteve, simptomet nuk japin të dhëna të mjaftuara, andaj për vlerësimin e saktë të gjendjes së hidratimit është e nevojshme të bëhen një varg analizash të përbërjes së lëngjeve të trupit. Për vlerësimin e efikasitetit të mjekimit, janë të nevojshëm edhe më shumë teste sesa për diagnozë. Kurdo që dyshohet në çrregullim të hidratimit, është e nevojshme të merret anamneza, të bëhen shikimi fizikal dhe testet laboratorike.

Anamneza mund të sugjerojë në faktorët patologjikë, të cilët ndikojnë në baraspeshën e lëngut. Ndihmë të madhe ofron njohja e peshës së trupit para fillimit të sëmundjes, meqë humbja e përnjëhershme në peshë rëndom është shenjë e humbjes së lëngut. E njëjta vlenë edhe për shtypjen: shtypja momentale normale mund të jetë hipotension relativ për personin, i cili vuan nga hipertensioni.

Shikimi fizikal e mundëson vlerësimin e shpejtë të llojit dhe shkallën e çrregullimit të ujit dhe të elektroliteve. Shtypja e ulët e gjakut, pulsacionet e dobëta periferike, tahikardia, zbehja apo cianoza, sugjerojnë hipovoleminë dhe humbjen e madhe të lëngut. Duhet përcjellë ndryshimet e gjendjes së vetëdijes, ngjyrën e lëkurës, djersitjen, turgorin e lëkurës, lagështinë e mukozave, temperaturën e trupit dhe ngjyrën e ekstremiteteve.

Parametrat laboratorike. Me analizat e plazmës apo serumit, maten përqëndrimet jashtëqelizore të elektro-liteve, të cilët janë shprehje e përmbajtjes së ujit qelizor.

Parametrat më të dobishëm laboratorik, për vlerësimin e çrregullimit të hidratimit janë përqëndrimi i gjithëmbarshëm i natriumit në serum (Na^+), hematokriti (Htc) dhe proteinat e gjithëmbarshme në plazmë. Rritja proporcionale e këtyre vlerave sugjeron në hemo-koncentrim për shkak të humbjes së lëngut, kurse me rritjen e vëllimit të plazmës shkaktohet zvogëlimi proporcional i tyre. Hollimi apo koncentrimi i hapësirës jashtëqelizore (LJQ), më së miri vlerësohet nga jonet dominante (Na^+, Cl^-). Kur vëllimi i hapësirës LJQ ndryshohet për 10%, përqëndrimi i kalciumit, magnezit dhe kaliumit në serum, ende do të jetë brenda kufijve normalë. Për këtë arsye, ndryshimet e përqëndrimit të këtyre joneve nuk janë të sigurta për vlerësimin e gjendjes së hidratimit.

Përqëndrimi i natriumit në serum (Na^+), varet nga raporti midis sasisë së ujit të humbur dhe sasisë së natriumit të humbur, kështu që mund të ekzistojë dehidratimi me hiponatriemi, hipernatriemi dhe me natrium normal në serum.

Përqëndrimi i Na^+ nuk flet drejtpërdrejtë për përmbajtjen e natriumit të përgjithshëm në organizëm (e as për vëllimin e gjithëmbarshëm të ujit të trupit), por vetëm tregon se ekzistojnë çrregullimet në proporcionet e natriumit dhe ujit. *Urina* me përqëndrim të lartë sugjeron në funksionin e kënaqshëm të veshkës pran ngacmimit të fortë me ADH (p.sh. në rastin e humbjes së rëndë të lëngut). Vëllimi i madh i urinës me përqëndrim të vogël sugjeron në tajimin e zvogëluar të ADH apo në dëmtimin e madh të tubuleve të veshkëve. Për vlerësimin e llojit të çrregullimit është e rëndësishme analiza e elektroliteve në urinë. Natriureza pranë hiponatriemisë sugjeron në sëmundjet në të cilat humb kripa. Humbjet e mëdha të kaliumit me urinë sugjerojnë në dehidratimin e gjithëmbarshëm, me ç`rast kaliumi humb për shkak aldosteronizmit dytësor (shih kapit. e 9-të, VII. A1b). Analiza rutinore e urinës mund ta zbulojë albuminurinë apo ndryshimet tjera, të cilat sinjalizojnë dëmtimin e veshkës, glukozuri, ketozë apo dehidratim.

A. VLERËSIMI I VËLLIMIT TË GJAKUT PARA DHE PAS GJAKDERDHJES

Metodat për përcaktimin e vëllimit të gjakut, bazohen në hollimin e substancave të cilat normalisht nuk gjenden në qarkullimin e gjakut. Hollimi i ngjyrës (e kaltra e Evansit), sot përdoret rrallë, meqë ngjyros indin e pacientit dhe pamundëson vlerësimin e sërishëm derisa ngjyra nuk ekskretohet. Për matjen e drejtpërdrejtë të vëllimit të gjakut, më shpesh përdoret metoda me hollimin e radioizotopeve. Parakusht i matjes së saktë është substanca e shënuar me radioizotop që të mos humbet nga hapësira intravaskulare dhe të ekzistojë përzierja e plotë e substancave radioaktive në qarkullimin e gjakut. Koha e përzierjes është 10 - 20 minuta, kurse është e zgjatur në gjendjet me splenomegali për shkak të humbjes së eritrociteve, apo në pacientët në shok. Vëllimi i njohur i substancës radioaktive i shtohet vëllimit të panjohur të gjakut. Pas përzierjes së plotë matet zvogëlimi i radioaktivitetit të mostrës (hollimi) dhe konkludohet për vëllimin e gjakut.

Për matjet e këtilla është i përshtatshëm eritrociti i shënuar me element radioaktiv (^{51}Cr, ^{32}P), meqë mbetet në hapësirën radioaktive si dhe në serum albumina e njeriut e shënuar me jodin radioaktiv, ^{125}J.

Këto metoda janë të dobishme, nëse përdoren para dhe pas humbjes së gjakut (p.sh. para dhe pas operacionit). Nëse nuk e dimë vëllimin e gjakut para humbjes, është e nevojshme që ky të vlerësohet. Vëllimi i gjakut varet nga gjatësia dhe pesha e trupit. Meqë indi dhjamor është më pak i iriguar me gjak, përcaktimi i vëllimit të gjakut sipas peshës së trupit është i pasaktë, kështu që llogaritet nga tabelat e peshës ideale, të cilat janë përpiluar në bazë të gjatësisë dhe gjinisë, apo me formulën:

$$\text{pesha ideale (kg)} = \text{gjatësia (cm)} - 100$$

Vëllimi i gjakut mund të llogaritet tërthorazi me ndihmën e formulës:

$$\text{vëllimi i gjakut (L)} = \frac{\text{gjatësia (cm)} - 100}{13}$$

apo më saktësisht me formulat:
vëllimi i gjakut (mashkulli)=0,0236 x $Gj^{0,725}$ x $P^{0,423}$- 1,229
vëllimi i gjakut (femrat) = 0,0248 x $Gj^{0,725}$ x $P^{0.425}$ - 1,054
ku Gj është gjatësia në cm, kurse P pesha e trupit në kg.

Kaq shumë korekcione për vlerësimin e vëllimit të gjakut tregon se sa është vështirë që ky të përcaktohet.

B. METODAT E PËRCAKTIMIT TË GJENDJES SË HIDRATIMIT ME HUMBJE KRYESISHT TË UJIT

Metodat e përcaktimit të tërthortë të humbjes së lëngut, japin vlerësim vetëm të përafërt, por megjithatë ky vlerësim është i rëndësishëm për mjekimin e pacientit.

1. Vlerësimi i hidratimit në bazë të ekzaminimit të pacientit

Metoda më e thjeshtë e humbjes së ujit, bazohet në simptomet te pacienti. Venerimi i drejtë i simptomeve, siç janë etja, oliguria dhe disa simptome të trurit, njëkohësisht flet përafërsisht për sasinë e ujit të humbur. Kjo sasi mund të vlerësohet si përqindje e peshës së trupit dhe si humbje apsolute e lëngut. Vlera e dytë del nga fakti se në kilogramët e peshës së trupit, uji kontribuon me 60 deri 70%.

Shembull:
Vlerësimi i humbjes së lëngut në pacientin e rëndë 70 kg.

Simptomet	Humbja relative e lëngut (% e pe shës së trupit)	Humbja e vlerësuar absolute e lëngut (L)
etja (hipernatremia)	2	1,4
plus oliguria	6	4,2
plus simptomet t trurit (çrregullinet e vetëdijes eliriumi, etj.)	7-14	4,9-9,8

2. Vlerësimi i hidratimit në bazë të matjeve ditore të peshës së trupit

Një litër ujë peshon 1 kg. Në periudha të shkurtëra kohore nuk ndryshon shumë pesha e trupit, kështu që ndryshimet e peshës mund t`i përshkruhen ndryshimeve të përmbajtjes së ujit.

Shembull:
Pesha normale e trupit ($p.t._1$) = 70,0 kg
Pesha aktuale e trupit ($p.t._2$) = 67,2 kg
= 2,8 kg = 2,8 L ujë
Humbja e përnjëhershme e 2,8 kg të peshës së trupit i përgjigjet humbjes së 2,8 L ujë.

3. Vlerësimi i hidratimit me përcjelljen e kontinuar të humbjes së lëngut

Kjo metodë përdoret shpesh për vlerësimin e baraspeshës së lëngut. Bazohet në krahasimin e përhershëm të humbjeve normale dhe patologjike (barkqitjeve, me djersitje të tepruar, përmes sondës së lukthit, përmes fistulave të zorrëve), me marrjen e lëngjeve me gojë apo me rrugë intravenoze. Për këtë metodë është me rëndësi të shënohet baraspesha e lëngut, në të cilën shënohen të gjitha humbjet e lëngjeve dhe elektroliteve. Nuk mund të pritet që shtyllat e marrjes dhe e eliminimit të lëngut të janë në pajtueshmëri të plotë, meqë është vështirë të llogaritet humbja e pastër e padukshme në kushte të ndryshme të katabolizmit të indit. Humbja e padukshme (përmes lëkurës dhe mushkërive në pacientët afebril, në klimën mesatare është rreth 1.000 ml në ditë. Nëse pacienti është në ventilimin artificial ku gazërat e inhaluar janë të ngopur me avullin e ujit, uji nuk humbet përmes mushkërive, kështu që humbja e vlerësuar duhet zvogëluar për 500 ml. Në tab. 7-25 janë dhënë përqëndrimet e përafërta të elektroliteve në ekskretet e trupit prej të cilave në mungesën e matjeve të drejtpërdrejta, mund të orientohemi për humbjet patologjike. Shohim se përqëndrimet e elektroliteve në ekskrete të njëjta, mund të ndyshojnë dukshëm.

Shembull:
Vlerësimi i baraspeshës së lëngjeve në pacientin me bulbostenozë, gjatë dy ditëve.

Humbjet:
urina = 1.700 ml
humbjet me feces, djersë, dhe hunbjet e padukshme përmes mushkërive dhe lëkurës = 1.800 ml
lëngu i fituar me sondën e lukthit = 3.300 ml
Humbjet e përgjithshme të lëngut = 6.800 ml
Marrja:
marrja e lëngjeve me gojë = 0
marrja intravenoze e lëngjeve = 4.400 ml
uji metabolik = 300 ml
Marrja e gjithëmbarshme e ujit = 4.700 ml
Baraspesha e ujit =marrja-humbja =4.700-6.800=- 2,1 L

4. Vlerësimi i humbjes së ujit me matjen e natriumit në serum

Hipernatriemia sugjeron në humbjen më të madhe të ujit, në raport me humbjen e natriumit dhe është e përcjellur me provat tjera laboratorike të dehidrimit (hemokoncentrimi). Kur të vendoset hidratimi normal, Na^+ mund të këtë vlerat normale apo të zvogëluara. Vlerat e vogla sinjalizojnë për humbjen e natriumit të gjithëmbarshëm të serumit. Na^+ më së shpeshti ndryshon me proporcion të kundërt me vëllimin e lëngut jashtëqelizor. Kjo metodë nënkupton se ka humbur vetëm uji, kurse përmbajtja e natriumit gjatë dehidratimit ka mbetur e njëjtë, që kryesisht nuk është e saktë. Mungesa e ujit të gjithëmbarshëm të trupit (UGjT) llogaritet ashtu që prej ujit të gjithëmbarshëm standard të trupit ($UGjT_{stand}$= 60% të peshës së trupit para dehidratimit) merret uji i gjithëmbarshëm aktual i trupit ($UGjT_{akt}$).Uji aktual i trupit llogaritet sipas formulës:

$$UGjT_{stand} \times Na_s^+ = Na_{s\ akt} \times UGjT_{akt}$$

Shembull:
Sa është humbja e ujit të gjithëmbarshëm të trupit në pacientin e dehidruar, para dehidrimit me peshë prej 80 kg, me përqëndrimin e natriumit të serumit ($Na_{s\ akt}^+$) prej 156 mmol/L?

Tabela 7-25. Përqëndrimet e përafërta të elektroliteve në lëngjet e trupit (mmol/L). Në kllapa është treguar diapazoni në të cilin vlerat mund të oscilojnë gjatë çrregullimit

	VJELLJA	EKSKRETET				
	LËNGU I LUKTHIT	EKSKRETET BILIAREDHE PANKREATIKE	JEJUNUMI DHE ILEUMI	PAS ILEOSTOMISË	BARKQITJA	DJERSA
Na^+	60 – 120	130 –155	125 – 140	130	60 (45 – 125)	60 (18 – 97)
K^+	10 - 20	2 - 12	5 – 10	15	40 (5 – 50)	10 (5 – 10)

Pesha e trupit para dehidrimit = 80 kg
$Na_s^+{}_{akt}$ = 140 mmol/L
$Na_s^+{}_{akt}$ = 156 mmol/L
$UGjT_{stand}$ = 48 L (60% të peshës së trupit)
140 x 48 = 156 x $UGjT_{akt}$
$UGjT_{akt}$ = 156 = 43,1 L
Humbja e ujit = UGjTstand - UGjTakt = 48 - 43,1 =4,9 L

5. Vlerësimi i humbjes së ujit me përcaktimin e përqëndrimit të gjithëmbarshëm të serumit

Përqëndrimin e gjithëmbarshëm të serumit e llogarisim tërthorazi me formulën:

$$S_{përq} = 2[Na^{s+}] + 2[K_s^+] + [karbamidi] + [glukoza],$$
të gjitha në mmol/L.

Përqëndrimi i serumit drejtpërdrejtë përcaktohet me matjen e pikës së ngrirjes së plazmës me osmometër. Matja e drejtpërdrejtë e përqëndrimit të serumit është e rëndësishme për llogaritjen e humbjes së gjithëmbarshme të ujit në pacientët psh. me ketoacidozën diabetike. Përqëndrimi prej 314 mmol/L në ketoacidozën diabetike përbën rritje prej 10% (në raport ndaj normalës, 285 mmol/L) dhe njëherësh zvogëlim të ujit të gjithëmbar-shëm të trupit prej 10%. Nëse është llogaritur uji i gjithë-mbarshëm i trupit 48 L, humbje 10%-she është 4,8 L.

Llogaria supozon se nga organizmi nuk janë humbur grimcat aktive në përcaktimin e përqëndrimit, që në rastin e ketoacidozës diabetike, gjithësesi nuk është ashtu. Kur ekzaminohet gjendja e hidratimit, përqëndrimi i serumit jep informatë shumë më të mirë për gjendjen e hidratimit sesa përqëndrimi i Na_s^+. Vlerat e Na_s^+ rëndom janë të çrregulluara në kahje të njëjtë si ndryshimet e përqëndrimit të serumit.

Shembull:
Sa është humbja e ujit të gjithëmbarshëm të trupit në pacientin e dehidruar, para dehidrimit me peshë prej 80 kg, me përqëndrimin aktual të plazmës 317 mmol/L?

$Përq_{stand}$ = 285 mmol.L
$Përq_{akt}$ = 317 mmol/L
$UGjT_{stand}$ = 48 L

$$UGjT_{akt} = \frac{Përq_{stand.} \times UGjT_{stand.}}{Përq_{akt}} = \frac{285 \times 48}{317} = 43,1 \text{ L}$$

Humbja e ujit = $UGjT_{stand}$ = $UGjT_{akt}$ = 48 = 43,1 = 4,9 L.

6. Metoda e vlerësimit të humbjes së ujit me matjen e klorideve në serum

Më parë kemi thënë se Na_s^+ jep më shumë të dhëna për vëllimin e gjithëmbarshëm të ujit sesa për sasinë e natriumit. Hipernatriemia mesatare është shenjë e dehidrimit. Nëse humbja e ujit është e njëjtë me humbjen e natriumit, përqëndrimet e natriumit në plazmë janë afër atyre normale. Kloridi është jon, i cili kryesisht gjendet në hapësirën jashtëqelizore dhe për mbajtjen e elektroneutralitetit në organizëm ruhet me rastin e humbjes së HCO_3^- dhe Na^+, kështu që në këso raste përqëndrimi i lartë i klorideve është tregues më i mirë i humbjes së ujit të gjithëmbarshëm të trupit. Kjo metodë nuk merr parasysh humbjen e klorideve. Meqë kloridet megjithatë humbin, por më pak se natriumi, metoda më mirë e vlerëson humbjen e ujit, por megjithatë e nënvlerëson. Koeficienti prej 0,9 thotë se me këtë metodë, humbja e vlerësuar e ujit është 90% prej humbjes së vërtetë, ndërsa përdoret në bazë të vlerësimeve me eksperiencë të shumë laboratoreve.

Shembull:
Para fillimit të barkqitjeve të shpeshta, fëmija ka pasur peshë prej 10 kg, tani ka shenja të dehidratimit.
Analiza e serumit ka treguar:
Na_s^+ 150 mmol/L, Cl_s^- 128 mmol/L, K_s^+ 5,3 mmol/L, pH 7,03, DB (deficit i bazave) 20 mmol/L. Shkak i acidozës metabolike janë barkqitjet e shpeshta, me të cilat humbin HCO_3 dhe Na^+. Treguesit laboratorikë japin të dhëna për statusin acidobazik dhe për çrregullimin e ujit në organizëm. Ngritja e përqëndrimit të klorideve prej 101 deri 128 mmol/L, i përgjigjet zvogëlimit të ujit të gjithëmbarshëm trupor prej 22%. UGjT i fëmijës me moshë mbi një vjet përbën 60% të peshë së trupit. Në shembullin tonë, UGjT është 6 litra, kurse humbja prej 22% përbën 1,3 litra. Nëse humbjen do ta llogarisim nga vlera e natriumit në serum, do të kishim:

$$UGjT = \frac{146 \times 6}{150} = 5,6 \text{ L}$$

Humbja e ujit = 6,0 - 5,6 = 0,4 L,
që nënvlerëson hummbjen absolute të ujit. Nëse humbja e ujit llogaritet nga vlera e klorideve në serum, do të kemi:

$$UGjT = \frac{101 \times 6}{128} = 4,6 \text{ L} - 4,7 \text{ L}$$

Humbja e ujit = 6,0 - 4,7 = 1,3 L.
Kësaj vlere duhet shtuar edhe 10%, kështu që fitohet humbja reale e ujit trupor (1,43 L).

7. Vlerësimi i hidratimit nga ndryshimi i vlerës së hematokritit (Htc)

Përqindja e rritjes së Htc njëherësht është edhe përqindja e zvogëlimit të vëllimit të lëngut jashtëqelizor (LJQ) meqë humbja e ujit njëtrajtshëm shpërndahet në hapësirën intravaskulare dhe intersticiale.

Shembull:
Pacienti para dehidratimit me peshë prej 70 kg, me Htc 48% (Htc_1), pas dehidratimit ka Htc 58% (Htc_2).
Vëllimi i LJQ është 20% nga pesha e trupit në kilogram. Htc_2 është për 20% më i madh se Htc_1.
LJQ = 14 L (20% të peshës së trupit).
Humbja aktuale e LJQ vlerësohet në bazë të rritjes së Htc dhe është 20% nga 14 L = 2,8 L.

Vlerat e mëdha të Htc mund të dalin me rastin e humbjes parësore të ujit me hiponatriemi apo me rastin e humbjes parësore të natriumit. Htc i madh ka rëndësi më të madhe në hipernatriemi për shkak të humbjes parësore të ujit, sesa në gjendjet e tjera. Në humbjen parësore të natriumit është i zvogëluar përqëndrimi plazmatik. Kjo shkakton zhvendosjen e ujit në qeliza. Humbja e ujit është më e vogël sesa që tregon

Htc. Me mungesën parësore të ujit zë fill hipernatriemia, kështu që rritet përqëndrimi i gjithëmbarshëm plazmatik me zhvendosjen e ujit prej qelizave në LJQ.

Hollimi i till i plazmës zvogëlon Htc. Për këtë shkak humbja e ujit e cila shihet me rastin e hipernatriemisë me humbjen parësore të ujit, është më i madh sesa që tregon Htc.

8. Vlerësimi i hidratimit me analizën e përbërësve të gjakut

Përqëndrimi i hemoglobinës (Hb) më i lartë se 160 g/L te femrat apo 175 g/L te meshkujt është vërtetim i drejtpërdrejtë i humbjes së lëngut nga hapësira jashtëqelizore. Rritja e përqëndrimit të proteinave në gjak ka kuptim të njëjtë.

Përqëndrimi i karbamideve në gjak, varet nga shpejtësia e krijimit dhe shpejtësia e ekskretimit. Shpejtësia e ekskretimit varet nga filtrimi glomerular dhe shpejtësia e reabsorbimit. Kur karbamidi nuk krijohet shpejtë dhe kur nuk ekziston dëmtimi i veshkëve që pengon tajimin dhe reabsorbimin, karbamidi shpreh gjendjen e hidratimit të organizmit. Në dehidratimin e rëndë, përqëndrimi i karbamidit rritet për shkak të: a) Qarkullimit të zvogëluar të gjakut nëpër veshkë (gjaku është më viskoz dhe zvogëlohet shtypja e filtrimit glomerular); b) Ekskretimit të zvogëluar, meqë praktikisht i tërë karbamidi dhe uji reabsorbohen.

9. Vlerësimi i hidratimit nga vëllimi mesatar i eritrociteve (MCV) dhe vlerës mesatare të përqëndrimit të hemoglobinës (MCHC)

Rrudhja e eritrociteve për shkak të rritjes së përqëndrimit qelizor (dehidratimi hipertonik) e zvogëlon MCV. Hiperhidratimi shkakton bymimin e eritrociteve, kurse MCV bëhet më i madh. Në krahasim me eritrocitet e hidruara normalisht, MCHC është i madh kur eritrociti është i dehidruar, kurse më i vogël kur është i hiperhidruar. Këto vlera nuk janë tregues të sigurtë të hidratimit të organizmit kur ekziston ndonjë çrregullim hematologjik, i cili ndikon në madhësin e tyre.

C. VLERËSIMI I GJENDJES SË HIDRATIMIT ME HUMBJEN KRYESISHT TË NATRIUMIT

Nëse vëllimi jashtëqelizor është i zvogëluar dhe Na^+ i ulët, mungesa e natriumit përbëhet prej a) Humbjes së natriumit me pjesën proporcionale të ujit dhe b) Humbjes shtesë të natriumit nga LJQ. Kjo humbje kushtëzon zvogëlimin e koncentrimit të natriumit. Në këto gjendje gjejmë shenja të dehidratimit, kurse vetëm pastaj hiponatrieminë. Zvogëlimi i vëllimit intravaskular shkakton hemokoncentrim me Htc dhe karbamide, si dhe proteina të gjithmbarshme të larta. Zvogëlimi i qarkullimit të gjakut nëpër veshkë shkakton azotemi të lehtë. Në urinë është përqëndrimi i vogël i natriumit (më e vogël se 10 mmol/L) për shkak të veprimit të aldosteronit, pos në rastet e dëmtimit të tubuleve renale, sëmundjes së Addisonit apo terapisë me natrium. Karbamidi dhe acidi urik reabsorbohen në tepricë, e kjo rritë përqëndrimin e tyre në serum. Kreatinina në gjak është normale përderisa është normal edhe filtrimi glomerular. Kur të keqësohet hipoperfuzioni i veshkëve, rritet përqëndrimi i kreatininës së serumit. Në këtë rast, raporti midis përqëndrimit të karbamidit dhe kreatininës mund të lëkundet. Në gjendjet tjera ky raport është normal apo i rritur proporcionalisht me rritjen e përqëndrimit të karbamidit (tab. 7-26).

Njohja e përqëndrimit të urinës ndihmon në vlerësimin e çrregullimeve të hidratimit dhe sUgjeron në problemet e lidhura me sëmundjet e veshkëve. Veshkët e shëndosha ekskretojnë rreth 800 mmol të grimcave aktive në përqëndrim në ditë, kurse përqëndrimi i urinës varet nga gjendja e hidratimit në organizëm. Përqëndrimi i urinës llogaritet sipas firmulës:

$$\text{përqëndrimi i urinës} = \frac{\text{diureza molare (mmol/24 orë)}}{\text{vëllimi i urinës (L/24 orë)}}$$

Nga koncentrimi i urinës mund të nxierren konkluzionet për funksionin e veshkëve dhe për baraspeshën e lëngut. Nëse ekziston vëllimi i vogël i urinës me përqëndrim të lartë, kemi të bëjmë me dehidratim. Nëse me matje konstatojmë vëllim përpjestimisht të vogël të urinës së holluar, kemi të bëjmë me çrregullim të funksion të veshkëve.

Tabela 7-26. *Afrimi fispatologjik në vlerësimin e hiponatriemisë*[a]

LLOJI I ÇRREGULLIMIT	KONCENTRIMET					
	SERUMI			URINA		
	Na^+	KARBAMIDI	KREATININA	KARBAMIDI/ KREATININA	Na^+ mmol/L	mmol/L TOTAL
HUMBJET GASTRO-INTESTINALE	↓	N - ↑	N - ↑	↑ > 40	< 10	> 400
INSUFICIENCA E GJËNDRËS MBIVESHKORE (mb.ADDISON)	↓	N - ↑	N - ↑	↑ > 40	> 20	> 400
SËMUNDJET E VESHKËVE	↓	↑↑	↑↑	lëkundët	> 20	250 – 350
ME HUMBJEN E KRIPËS	↓	↑	N - ↑	> 40	>	lëkundët
DIURETIKËT						

[a] Hiponatriemia e lidhur me zvogëlimin parësor të ujit total të organizmit dhe të elektroliteve dhe me plotësimin e mungesës dytësore të ujit. Shigjetat shënojnë kahjen e ndryshimit.

Tabela 7-27. *Gjendjet hiponatriemike me natriumin e gjithëmbarshëm relativisht normal të trupit dhe me sasinë e rritur të ujit të gjithëmbarshëm të trupit (hiponatriemia dilutive)*[a]

LLOJI I ÇRREGULLIMIT	PËRQËNDRIMET					
	SERUMI				URINA	
	Na^+	KARBAMIDI	KREATININA	KARBAMIDI/ KREATININA	Na^+ mmol/L	mmol/L TOTAL
INSUFICIENCA AKUTE E VESHKËVE	↓	↑↑	↑↑	20 : 1	> 20	≤ 400
SINDROMI I TAJIMIT JOADEKUAT TË ADH	↓	↓	N apo lehtë ↓	↓	> 20[a]	rëndomë më e lartë se e plaz
MARRJA E TEPRUAR PSIKOGJENE E UJIT	↓	↓	N apo lehtë ↓	↓	< 15	250 - 300

[a] Përqëndrimi i Na^+ në urinë rëndom më i lartë se 30 mmol/L, nëse pacienti merr normalisht kripëra.

Shembull:
Metoda e osmometrisë në dallimin e oligurive në dehidratim dhe oligurive në insuficiencën e veshkëve. Diagnostifikimi bëhet nga vëllimi i urinës dhe diureza e grimcave me aktivitet përqëndrues.

Kur përqëndrimi i Na_s^+ bie nën 120 mmol/L, shkaktohet humbja e oreksit (anoreksia), tuga, vjellja, kokëdhembja dhe çrregullimet e vetëdijes. Kur Na_s^+ është 110 mmol/L pacienti ka konvulzione dhe bie në komë, meqë lëngu hipertonik shkakton edemë qelizore (të trurit). Ky është indikacion për kompensimin urgjent të ujit dhe të natriumit. Simptomet e hipovolemisë janë zvogëlimi i turgorit të lëkurës, zvogëlimi i elasticitetit të lëkurës, ekstremitetet e ftohta cianotike, tahikardia, hipotensioni.

Shpesh është shumë vështirë të përcaktohet saktësisht vëllimi i lëngut që duhet kompenzuar në organizmin e dehidruar, kështu që i përcjellim edhe shenjat klinike të kompenzimit të lëngut: plotësimi i pulsit, shtypja qendrore venoze, frekuenca dhe ritmi i zemrës, përfundimi i hipotensionit ortostatik, vërtetimet e perfuzionit të mirë periferik dhe vendosja e përqëndrimit normal të elektroliteve.

Për të llogaritur sasinë e ujit e cila i mungon organizmit, shërbehemi me metodën e matjeve ditore të peshës së trupit (metoda B. 2). Sasia e natriumit e cila mungon, llogaritet në ujin e gjithëmbarshëm të trupit, e kjo është 60% të peshës aktuale të trupit në kg ($p.t._2$). Ekuacioni është:
nevoja për natrium = ($Na^+_{s\text{-}stand}$ x $Na^+_{s\text{-}akt}$) x 0.6 x $t.t._2$.

Shembull:
$p.t._1$ = 74 kg (para humbjes së lëngut)
$p.t._2$ = 68 kg (pas humbjes së lëngut)
$Na^+_{s\text{-}akt}$ = 126 mmol/L
$Na^+_{s\text{-}stand}$ = 140 mmol/L
Nevoja për natrium = (140 - 126) x 0,6 x 68 = 571 mmol Na^+
Kjo mund të kompenzohet me 3,7 L tretje izotonike të NaCl (154 mmol/L Na^+) (571/154 = 3,7 L).

68 kg + 3,7 kg = 71,7 kg.

Meqë pesha trupore e pacientit para humbjes së lëngut ka qenë 74 kg, uji që mungon deri në $p.t._1$ =74 - 71,7 = 2,3 L, që mund të kompenzohet me 2,3 L tretje izotonike të NaCl në të cilën shtohen edhe elektrolitet tjerë (K^+, Mg^{++} etj.). Pos kësaj, të gjitha nevojat e ardhshme ditore dhe humbjet patologjike duhet të kompenzohen gradualisht, siç edhe krijohen.

Ç. VLERËSIMI I HIDRATIMIT NË GJENDJET ME TEPRICËN E UJIT (NATRIUMI TOTAL I TRUPIT RELATIVISHT NORMAL)

Kemi të bëjmë me gjendjet me a) mbajtjen e tepruar të lëngut apo b) me marrjen e terpuar të lëngut.

Për shkak të tepricës së ujit, zvogëlohet përqëndrimi i natriumit në serum dhe shkaktohet hiponatriemia dilutive (shih tab. 7-27). Qarkullimi i shpejtuar i gjakut nëpër veshkë e ndalë tajimin e aldosteronit, kështu që rritet ekskretimi i natriumit me veshkë. Kështu zvogëlohet edhe më shumë përqëndrimi i natriumit në serum. Për këtë arsye, ndërpritet tajimi i ADH dhe krijohet vëllimi i madh i urinës së holluar.

Në sindromin e tajimit të papërpjestueshëm të ADH (SIADH shih kapit. e 9-të-të, V. B2) nuk ka lidhje të përkundërt negative në tajimin e ADH, kështu që prej plazmës relativisht të holluar, krijohet urina me përqëndrim më të lartë se ai i plazmës.

Pacientët që marrin sasi të tepërta të ujit për shkaqe psikogjene, kanë urinë maksimalisht të holluar. Kjo i dallon nga të gjithë pacientët me hiponatriemi.

Për shkak të hollimit intravaskular dhe të zvogëlimit të resorbimit tubular të veshkëve, zvogëlohen përqëndrimet e karbamidit dhe acidit urik në serum. Vëllimi i eritrociteve (MCV) është i rritur, kurse përqëndrimi mesatar i hemoglobinës për eritrocit (MCHC) i zvogëluar, meqë eritrocitet bymehen për shkak të përqëndrimit të zvogëluar në serum.

Në bazë të përqëndrimit të urinës vlerësojmë aftësinë funksionale të veshkëve për koncentrim dhe hollim. Kur funksioni i veshkëve është në rregull, raporti midis koncentrimit të urinës dhe koncentrimit të plazmës është masë e gjendjes së hiperhidratimit në organizëm. Kjo shihet nga të dhënat nga tab. 7-28.

Simptomatologjia e hiponatriemisë dilutive, rrjedh nga hipokoncenrueshmëria. Pasojë janë hiperhidratimi i hapësirës jashtëqelizore dhe qelizore.

Hiponatriemia dilutive mjekohet me ndërprerjen e dhënies së lëngut. Vetëm nëse hiponatriemia është shumë e shprehur, mund të jepet tretja hipertonike e NaCl. Nëse Na^+ është 120 mmol/L apo më pak, është e nevojshme që Na^+ të ngritet shpejtë bile në 120 mmol/L që të evitohen konvulzionet apo koma dhe të parandalohet dëmtimi i përhershëm i sistemit nervor qendror apo vdekja. Kjo arrihet me aplikimin e njëkohshëm të diuretikëve dhe me sasinë mesatare të infuzioneve të tretjes njëmolare të NaCl (NaCl 5,8%-she).

Tabela 7-28. *Dallimi laboratorik i oligurisë në insuficiencën akutetë veshkëve dhe oligurisë pararenale (dehidratimi apo hipovolemia)*

TESTET LABORATORIKE	LLOJI I ÇRREGULLIMIT	
	OLIGURIA PARARENALE - hipovolemia -	OLIGURIA PRANË INSUFICIENCËS AKUTE TË VESHKË
SERUMI: Karbamidi/ kreatinina	> 40	20 : 1
URINA:		
Na^+(mmol/L)	< 20	> 20
Pesha specifike	> 1 015	1 010
Përqëndrimi (mmol/L)	> 500	≤ 400
Përqëndrimi – urina : plazma	> 1,5	≤ 1
Kreatinina – urina : plazma	> 40 : 1	10 – 20 : 1
Karbamidi – urina : plazma	> 8 : 1	< 3 : 1

Shembull:
Pacienti me peshë prej 70 kg ka hiponatriemi dilutive, pranë përqëndrimit të $Na^+_{s\text{-}akt}$ prej 110 mmol/L.
Sa mmol/L të natriumit duhet shtuar për të arritur $Na^+_{s\text{-}x}$ prej 120 mmol/L dhe kështu t`i parandalojmë konvul-zionet?
Natriumi i cili duhet shtuar:
$= Na^+_{s\text{-}x} - Na^+_{s\text{-}akt} \times 0{,}6 \times$ p.t. =
$= (120 - 110) \times 0{,}6 \times 0{,}6 \times 70 = 420$ mmol natrium

Sasinë e llogaritur të natriumit duhet dhënë në sasinë minimale të ujit. Meqë tretja 5,8%-she e NaCl është njëmolare, që pacienti të merr 420 mmol, duhet të jepen 0,42 litra tretje të përmendur në infuzionin e ngadalshëm.

E. VLERËSIMI I HIDRATIMIT NË GJENDJET ME EDEME (TEPRICA DOMINANTE E NATRIUMIT)

Në pasqyrën klinike të këtij sindromi mbizotërojnë hipertensioni, edema, e ndonjëherë edhe asciti. Karakteristikë e përbashkët e këtyre gjendjeve është Na^+ normal, apo bile edhe i zvogëluar për shkak të ndaljes së ujit (tab. 7-29). Hiponatriemia zhvillohet vetëm në stadet e përparuara të sëmundjes, apo vetëm pas mbingarkimit të pacientit me sasi panevojshëm të mëdha të infuzioneve. Në urinë gjejmë pak natrium, kurse në plazmë hipokaliemi për shkak të veprimit të aldosteronit. Përqëndrimet e karbamidit në serum janë normale apo lehtë të rritura, çka varet nga madhësia e filtrimit glomerular. Proporcioni midis përqëndrimit të karbamidit dhe kreatininës gjithëherë është i rritur, pos në sindromin nefrotik, ku mund të luhatet.

LJQ i gjithëmbarshëm vlerësohet në bazë të matjeve të peshës së trupit, gjegjësisht me hjekjen e peshës aktuale prej peshës standarde të trupit.

Shembull:
Pacienti para çrregullimit ka pasë 70 kg, kurse tash ka 80 kg dhe edeme të gjeneralizuara. Sa është vëllimi i LJQ të tij?

Pesha aktuale e trupit ($p.t._1$) = 80 kg
Pesha normale e trupit ($p.t._2$) = 70 kg
Dallimi midis $p.t._2$ dhe $p.t._1$ =
= lëngu i edemës = 10 kg = 10 L
14 L (LJQ) = 20% $p.t._1$
+ 1) L (lëngu i edemës)
Vëllimi i vlerësuar i LJQ = 24 L.

Në fig. 7-21 në mënyrë skematike, është dhënë diagnoza diferenciale e hiponatriemisë e bazuar në përqëndrimin e natriumit në urinë.

F. VLERËSIMI I ÇRREGULLIMEVE TË METABOLIZMIT TË KALIUMIT

Përqëndrimin e kaliumit jashtëqelizor të kaliumit e përcaktojmë nga serumi apo nga plazma.

Mungesa e kaliumit, kryesishtë e goditë hapësirën qelizore, kështu që matja e kaliumit në plazmë nuk jep të dhëna të sakta për humbjet dhe ka vlerë të vogël në vlerësimin e nevojave për kalium. Nëse pacienti ka peshë prej 70 kg dhe ka 3,0 mmol/L të kaliumit në plazmë, nuk kupton se për plotësimin deri në vlerat normale (4,0 mmol/L) është e nevojshme:

$70 \times 20/100 \times 1 = 14$ mmol K^+

por, mund t`i mungojë edhe 100 edhe 1000 mmol kalium.

Në mjekësinë klinike, nuk mund të maten saktësisht humbjet e gjithëmbarshme të kaliumit, kështu që i shfrytëzojmë rregullat e thjeshta për vlerësimin e tyre:

1. Përcjellja e kontinuar e humbjes së kaliumit dhe elektroliteve tjera me ekskretet e ndryshme të organizmit (urina, djersa etj.), me matjen e drejtpërdrejtë të vëllimit dhe përmbajtjes së elektroliteve në to.
2. Nëse nuk kemi mundësi të masim drejtpërdrejtë humbjet në ekskrete, vlerësimi bëhet nga tabelet. Në tab. 7-25, janë dhënë përqëndrimet mesatare të elektroliteve në mmol/L në ekskretet e ndryshme të organizmit te të rriturit, por lëkundjet shpesh janë aq të mëdha sa që nuk mund të përcaktohet mesatarja e besueshme.
3. Në vend të matjes së përqëndrimit të kaliumit jashtëqelizor, ndonjëherë për gjendjen e kaliemisë mund të orientohemi sipas elektrokardiogramit (shih fig. 7-9).
4. Nga humbja e vlerësuar e ujit të gjithëmbarshëm të organizmit; gjegjësisht nga supozimi se gjysma e humbjes së ujit është nga hapësirat qelizore; kurse gjysma tjetër nga hapësirat jashtëqelizore.

Shembull:
Pacienti me peshë prej 60 kg ka humbur 6 L ujë të trupit (vlerësuar në bazë të humbjes së gjithëmbarshme të peshës së trupit). Kjo i përgjigjet humbjes së 10% të peshës së trupit apo humbjes së rreth 17% të ujit të gjithëmbarshëm. Humbjet e ujit jashtëqelizor vlerësohen në 3 L. Kjo thjesht kompenzohet me plotësimin e 3 L të tretjes izotonike të NaCl. Mungesa qelizore e ujit po ashtu është 3 L, e kjo në mungesën elektrolite është:

3 x 160 = 480 mmol kalium
3 x 10 = 30 mmol natrium
3 x 15 = 45 mmol magnezium
3 x 150 = 450 mmol fosfate

Megjithëse as kjo metodë e vlerësimit të humbjes së elektroliteve nuk është posaçërisht e saktë (meqë humbjet e ujit shpesh janë më të mëdha sesa humbja e elektroliteve), ajo

Tabela 7-29. *Afrimi fispatologjik i vlerësimit të hiponatriemisë. Parametrat laboratorike në serum dhe urinë në pacientët me tepricën dominante të natriumit dhe me edeme*

LLOJI I ÇRREGULLIMIT	PËRQËNDRIMET					
	SERUMI				URINA	
	Na^+	KARBAMIDI	KREATININA	KARBAMIDI/ REATININA	Na^+ mol/L	mmol/L TOTAL
INSUFICIENCA KONGJESTIVE E ZEMRËS	N apo ↓	N - ↑	N - ↑	↑	< 10	> 400
CIROZA E MËLÇISË	N apo ↓	N apo leh.↑	N - ↑	↑	< 10	> 400
SINDROMI NEFROTIK	N apo ↓	↑	lëkundet varësisht nga sëmundja parësore e veshkës	lëkundet	< 10	lëkundet
HIPOTIREOZA (MIKSEDEMI)	N apo ↓	lëkundet	N - ↑	↑	< 25	lëkundet

megjithatë tregon se pacienti ka nevojë për sasi dukshëm më të mëdha të kaliumit, sesa që mund të vlerësohet në bazë të përqëndrimit të kaliumit në plazmë.

Hiperkaliemia nuk do të thotë se është rritur sasia e gjithëmbarshme e kaliumit të organizmit, por mund të paraqitet edhe në çrregullimet në të cilat kaliumi i gjithëmbarshëm i organizmit është i zvogëluar (ketoaci-doza diabetike). Me zvogëlimin e pH për 0,1 njësi, përqëndrimi i kaliumit në plazmë rritet për 0,3 mmol/L, pa marrë parasysh se a ekziston në organizëm mungesa e kaliumit të gjithëmbarshëm të organizmit. Për këtë arsye, më e rëndësishmja është që të përcillet vazhdimisht përqëndrimi i kaliumit në serum dhe të korrigjohet sipas vlerës së fituar.

G. VLERËSIMI I ÇRREGULLIMEVE TË METABOLIZMIT TË KALCIUMIT

Me rastin e interpretimeve të të dhënave për përqëndrimin e kalciumit, gjithëherë duhet të mirret parasysh përqëndrimi i proteinave në plazmë. Kur shkaku për ndryshimin e përqëndrimit të kalciumit nuk gjendet, duhet përcaktuar përqëndrimi i albuminës, meqë është frakcioni i proteinave, i cili lidhë më së shumti kalcium.

Korrigjimi i përqëndrimit të kalciumit në serum, në raport me ndryshimet e përqëndrimit të proteinave, mund të bëhet ashtu që të hiqen 0,25 mmol nga përqëndrimi i kalciumit në

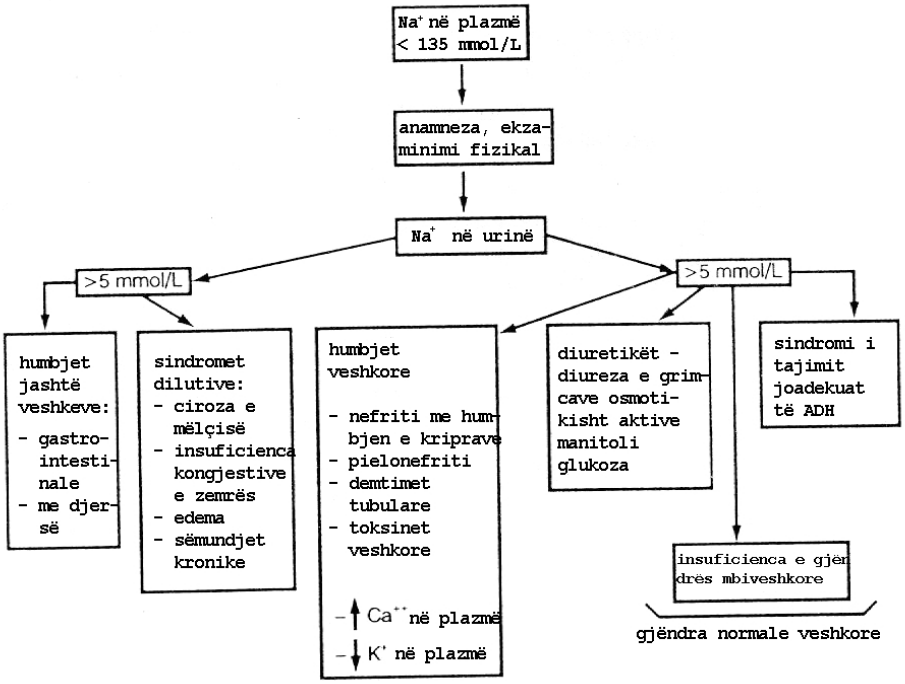


Figura 7-21. *Diagnoza diferenciale e hiponatriemisë.*

serum për çdo 10 g/L të albuminës së serumit që është më e vogël se 40 g/L.

Në shumicën e rasteve mjafton që të përcaktohet përqëndrimi i gjithëmbarshëm i proteinave. Kur përqëndrimi i proteinave është më i vogël se 72 g/L, shtohet për dallim prej 3,7 g/L shumës së përqëndrimit të kalciumit 0.06 mmol/L. Kur përqëndrimi i proteinave është më i madh se 72 g/L, për dallim prej 3,7 g/L hiqet nga vlera e përqëndrimit të kalciumit 0,06 mmol/L.

Po që se me analizën e gjakut zbulohet shkaku i hiperkaciemisë, mund të konkludohet se është rritur përqëndrimi i kalciumit të jonizuar, fiziologjikisht aktiv. Duhet patur parasysh se përqëndrimi normal i kalciumit në plazmë, në rastin e përqëndrimeve të zvogëluara të proteinave, po ashtu kupton rritjen e përqëndrimit të kalciumit të jonizuar.

H. VLERËSIMI I ÇRREGULLIMIT TË METABOLIZMIT TË MAGNEZIT

Përqëndrimet e ulëta të magnezit në plazmë shkaktojnë tetani dhe pranë përqëndrimeve normale të kalciumit. Për këtë arsye hipomagneziemia korrigjohet sipas vlerave të magnezit në plazmë, dhe atë me tretjen njëmolare të kloridit të magnezit ($MgCl_2$ x 6 H_2O). Pranë funksionit normal të veshkëve jepen 40 mmol MgCl në ditë, përzier me tretjet tjera infuzive.

8

Çrregullimet e ekuilibrit acido-bazik

(Z. Popoviq)

Përmbajtja

I. Faktorët fispatologjikë të çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik 261
II. Vështrimi i mekanizmave kompenzatorë të çrregullimeve të ekuilibrit acido-bazik 264
A. PUFERËT 264
1. Sistemi puferik qelizor 264
2. Sistemet puferike jashteqelizore 265
B. SISTEMI RESPIRATOR 265
C. VESHKA 265
1. Reabsorbimi i bikarbonateve 265
2. Titrimi i puferëve të urinës 266
3. Sekretimi i amoniakut 266
III. Patogjeneza e çrregullimeve të ekuilibrit acido-bazik 266
A. ACIDOZA 266
1. Acidoza respiratore 266
a) Acidoza akute respiratore 267
b) Acidoza kronike respiratore 267
2. Acidoza metabolike 268
a) Acidoza metabolike hiperkloremike 269
aa) Çrregullimi i punës së veshkëve 269
ab) Acidoza tubulare e veshkëve 269
ac) Shkaku gastrointestinal i acidozës hiperkloremike 270
b) Acidoza metabolike me tepricën anionike 270
ba) Acidoza metabolike uremike 270
bb) Ketoacidoza diabetike 271
bc) L-laktacidemia 271
bç) Ketoacidoza alkoolike 271
bd) Salicilizmi 271
be) Helmimi me metanol 271
c) Acidoza e kombinuar (D-laktacidemia) 272
B. ALKALOZAT 272
1. Alkalozat respiratore 272
a) Alkalozat akute respiratore 272
b) Alkalozat kronike respiratore 273
2. Alkalozat metabolike 273
a) Alkaloza konstriktive 274
b) Humbja e acidit klorhidrik 274
c) Diuretikët 274
ç) Marrja e alkalieve 275
d) Hiperkalciemia 275
C. FORMAT E PËRZIERA TË ÇRREGULLIMIT TË EKUILIBRIT ACIDO-BAZIK 275
IV. Pasojat fispatologjike të çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik 276
A. ÇRREGULLIMET E PËRGJITHSHME 276
B. ÇRREGULLIMET KARDIOVASKULARE 277
V. Vlerësimet e çrregullimeve të ekuilibrit acido-bazik 277
A. PARIMET E PËRGJITHSHME TË EKUILIBRIT ACIDOBAZIK 277
B. VLERËSIMI I SHKALLËS SË ÇRREGULLIMEVE TË VEÇANTA ACIDO-BAZIKE 278
1. Acidoza respiratore 278
2. Alkaloza respiratore 279
3. Acidoza metabolike 279
4. Alkaloza metabolike 279
5. Format e përziera të çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik 279
a) Acidoza respiratore dhe metabolike 279
b) Alkaloza respiratore dhe metabolike 279
c) Alkaloza respiratore dhe acidoza metabolike 280
ç) Acidoza respiratore dhe alkaloza metabolike 280
d) Acidoza e përzier akute dhe kronike 280
e) Alkaloza metabolike dhe acidoza metabolike 280

I. Faktorët fispatologjikë të çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik

Gjendja normale acido-bazike, përfshinë lëkundjen e përqëndrimit të joneve të hidrogjenit në lëngun jashtëqelizor brenda kufijëve të ngushtë të vlerës së pH prej 7,36 (44 nmol/L) deri në 7,44 (36 nmol/L). Gjendjet patologjike me çrregullim të përqëndrimit të joneve të hidrogjenit janë acidozat, ku përqëndrimi i joneve të hidrogjenit është i rritur dhe alkalozat, ku përqëndrimi i joneve të tyre është i zvogëluar. Nëse gjendjet e tilla nuk kompenzohen me mekanizmat e ndryshëm homeostatikë, ose nuk mjekohen me sukses, përqëndrimi i joneve të hidrogjenit devijon jashtë vlerave normale. Vlerën e pH-së arteriale më të vogël se 7,36 e quajmë acidemi, ndërsa

kur vlera e pH-së është mbi 7,44, kemi të bëjmë me alkaliemi. Por, acidoza mund të ekzistojë edhe pa acidemi, sikurse edhe alkaloza pa alkaliemi.

Devijimet e ekuilibrit acido-bazik, mund të shkaktojnë ndryshime në organizëm, të cilat e rrezikojnë jetën. Çrregullimi është posaçërisht kritik kur vlera e pH zvogëlohet nën 7,0 (koma acidike), ose kur është më e lartë se 7,8 (pacienti rëndom vdes në tetani).

Ekuilibri acido-bazik mund të çrregullohet për shkak të formimit të rritur, humbjes së shtuar të joneve të hidrogjenit ose të bazave me kusht që të jenë në rregull mekanizmat homeostatikë të veshkës dhe mushkërive (tab. 8-1). Kur formimi i rritur i joneve të hidrogjenit e tejkalon kapacitetin normal të sekretimit të tyre, zhvillohet acidoza. Acidoza mund të zhvillohet edhe gjatë humbjes së bazave, p.sh. me jashtëqitje. Në të kundërten, kur përtej mase humbin jonet e hidrogjenit (p.sh. me vjellje), do të zvogëlohet përqëndrimi i tyre dhe do të zhvillohet alkaloza.

Tabela 8-1. *Shkaqet e çrregullimit acido-bazikë gjatë mekanizmave normal homeostatik*

ACIDOZAT
Ketozat
- ketoacidoza e sëmundjes së dekompenzuar të sheqerit
- uria
- vjellja toksike në shtatzëni
- etanoli
L-laktacidemia
- hipoksia
- barërat dhe toksinet (metanoli, fenformini, etanoli, etilglikoli, salicilatet)
D-laktacidemia
- pas jejuno-ileostomisë
- sindromi i lakut të vërbër
Marrja e tepërt e joneve të hidrogjenit
- kloruri i amoniakut, kloruri i kalciumit, argininë-HCl, metionina
Humbja e bazave potenciale
- barkqitjet
- fistulat e rrugëve biliare dhe pankreasit
- ureteroenterostomitë
ALKALOZAT
Humbja e joneve të hidrogjenit
- vjellja
Marrja e tepërt e bazave: mjekimi i sëmundjes së ulçerëa me antacide

Në anën tjetër, çrregullimi i ekuilibrit acido-bazik, mund të ndodhë për shkak të *çrregullimit në mekanizmat homeostatikë të cilët kanë për detyrë mbajtjen e gjendjes normale në statusin acido-bazik* (tab. 8-2). Gjatë kësaj, prodhimi i acideve dhe bazave mund të jetë plotësisht normal. Këtu i numërojmë të gjitha gjendjet me zvogëlimin e mundësisë për aktivizimin dhe eliminimin e joneve të hidrogjenit. Veshkët sekretojnë normalisht sasi të vogël të protoneve (50 - 100 mmol/ditë), kurse në të kundërtën sekretimi i protoneve me anë të mushkërive është shumë më i madh. Ky kryhet në mënyrë indirekte, me eliminimin e CO_2, rreth 15.000 mmol/ditë. Për këtë arsye çrregullimi i funksionit të mushkërive mund të shkaktojë acidozë brenda disa minutave, ndërsa shkalla e njëjtë e acidozës gjatë zvogëlimit të funksionit të veshkëve, zhvillohet tek pas disa ditëve.

Tabela 8-2. *Shkaqet e çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik për shkak të insuficiecës së mekanizmave homeostatikë*

ACIDOZAT
Çrregullimet e funksionit të veshkëve:
- dëmtimet difuze të veshkëve - uremia
- acidoza tubulare e veshkëve
- zvogëlimi i filtrimit glomerular
- hipofunksioni i korës së gjëndrës mbiveshkore (sëmundja e Addison-it)
Çrregullimet e funksionit të mushkërive
- hipoventilimi
ALKALOZA
Çrregullimet e funksionit të veshkëve
- hiperfunksioni i korës së gjëndrës mbiveshkore (sindromi i Cushing-ut, Conn-it, Bartter-it)
Çrregullimet e funksionit të mushkërive:
- hiperventilimi

Acidozat janë shumë më të shpeshta se alkalozat dhe shkaqet e tyre janë të shumëta, sepse në organizëm gjatë metabolizmit acidet prodhohen vazhdimisht.

Gjatë metabolizmit intermediar prej substancave neutrale (hidratet e karbonit, yndyrnat dhe proteinat), prodhohen acidet organike me sasi të madhe të joneve të hidrogjenit, në mes 15.000 dhe 20.000 mmol/ditë. Pjesa më e madhe e H^+ e cila i merret substratit me metabolizmin oksidativ inkuadrohet në ujë. Prej karbonit të anioneve të acideve karbonike formohet CO_2. Dioksidi i karbonit është burim potencial i acidit karbonik. Meqë largohet me ekspirium, CO_2 është *acid i avullueshëm.* Me largimin e CO_2, përfundimisht largohen nga organizmi jonet e hodrogjenit të liruara nga substrati gjatë metabolizmit oksidativ (fig. 8-1). Në anën tjetër, CO_2 është burim për formimin e bikarbonateve në qeliza, të cilat mund ta formojnë (eritrocitet, qelizat e tubulave renale dhe qelizat e traktit gastrointestinal). Acidi karbonik dhe anionet bikarbonate e përbëjnë sistemin kryesor puferik për rregullimin e ekuilibrit acido-bazik, meqë përqëndrimet e tyre mund të rregullohen me anë të mushkërive dhe veshkëve dhe në fund, të gjitha ndryshimet në ekuilibrit acido-bazik konsistojnë në ndryshimet e sistemit puferik bikarbonat. Kështu, në fund, përqëndrimi i H^+ në lëngjet e trupit drejtpërdrejtë varet nga *raporti* i përqëndrimit të acidit karbonik dhe bikarbonateve (e jo nga shuma absolute e tyre, shiko pjesën II. A).

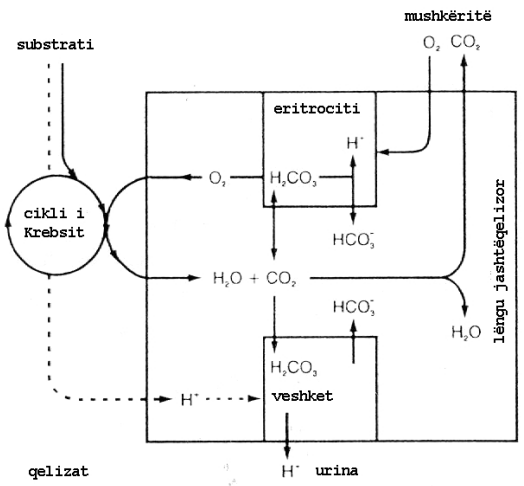


Figura 8-1. *Metabolizmi i joneve të hidrogjenit. Jonet e H^+ lirohen nga metabolizmi intermediar. Më së tepërmi inaktivohen me metabolizmin oksidativ, kur bashkohen me oksigjen duke e formuar ujin. CO_2, i cili formohet gjatë kësaj është burim potencial i acidit karbonik, pastaj organizmi me ekspirium në mënyrë indirekte liron jonet H^+, të formuara me oksidimin e substratit. Dioksidi i karbonit në eritrocite dhe në veshke është burim, nga i cili plotësohet bikarbonati i lëngut jashtëqelizor. Jonet e hidrogjenit eliminohen përmes veshkëve (vija e ndërprerë), në sasi e cila u përgjigjet acideve jo të avullueshme, të liruara në metabolizmin intermediar.*

Gjatë çrregullimeve të frymëmarrjes ndryshon edhe eliminimi i CO_2, andaj ndodhin edhe çrregullimet e ekuilibrit acido-bazik. Këto janë acidoza respiratore, e cila zhvillohet gjatë hipoventilimit dhe hiperkapnisë, si dhe alkaloza respiratore, e cila zhvillohet gjatë hiperventilimit dhe hipokapnisë.

Lëkundjet patologjike të ekuilibrit acido-bazik, të cilat nuk shkaktohen nga çrregullimet respiratore, quhen *acidoza metabolike* dhe *alkaloza metabolike.* Kur mungon metabolizmi i plotë oksidativ i acideve organike, të cilat krijohen në metabolizmin intermediar, zhvillohet acidoza. Ky është shkaku themelor i acidozës gjatë hipoksisë për shkak të grumbullimit të acidit laktik, pastaj acidozat që zhvillohen për shkak të grumbullimit të keto-acideve (acet-octene dhe β-hidroksi-butirike), gjatë prodhimit të tepërt dhe shfrytëzimit të zvogëluar të acetil-CoA (shih kapit. e 4-të). Humbja e anioneve të acideve organike, nga të cilat me metaboilizmin oksidativ kishte për t`u formuar H_2O dhe CO_2, zvogëlohet inkuadrimi i H^+ në ujë dhe shkakton humbjen e burimit potencial të bikarbonateve. Për këtë zhvillohet acidoza, kur me diare humbin anionet e acideve organike (laktik, piruvik, citrik), kurse mbahen sasitë përkatëse të H^+.

Grupi tjetër i acideve, të cilat formohen në metabolizmin intermediar janë acidet jo të avullueshme, të cilat nuk mund të metabolizohen në CO_2 dhe H_2O. Këto janë acidi sulfurik, i cili formohet në metabolizmin e aminoacideve që përmbajnë sulfur (cisteina, cistina dhe metionina), acidi fosforik, i cili formohet në metabolizmin e fosfoproteinave, fosfolipideve, acideve nukleinike dhe komponimeve të tjera, të cilat përmbajnë fosfor dhe acidi urik, i cili është komponim përfundimtar i zbërthimit të bazave purine. Sasia e joneve H^+ të këtyre acideve është 50-100 mmol në ditë, që eliminohen me veshkë. Për këtë arsye, gjatë insuficiencës së veshkëve zhvillohet acidoza.

Alkaloza metabolike zhvillohet për shkak të humbjes së H^+ nga lukthi ose me veshkë, ose për shkak të resorbimit të shtuar të bikarbonateve, të shkaktuara më së shpeshti me aldosteronizmin parësor ose dytësor (shih kapit. e 9-të, VII. A1b).

Gjatë çrregullimeve të ekuilibrit acido-bazik, për shkak të efekteve të sistemeve puferike, këmbimi i

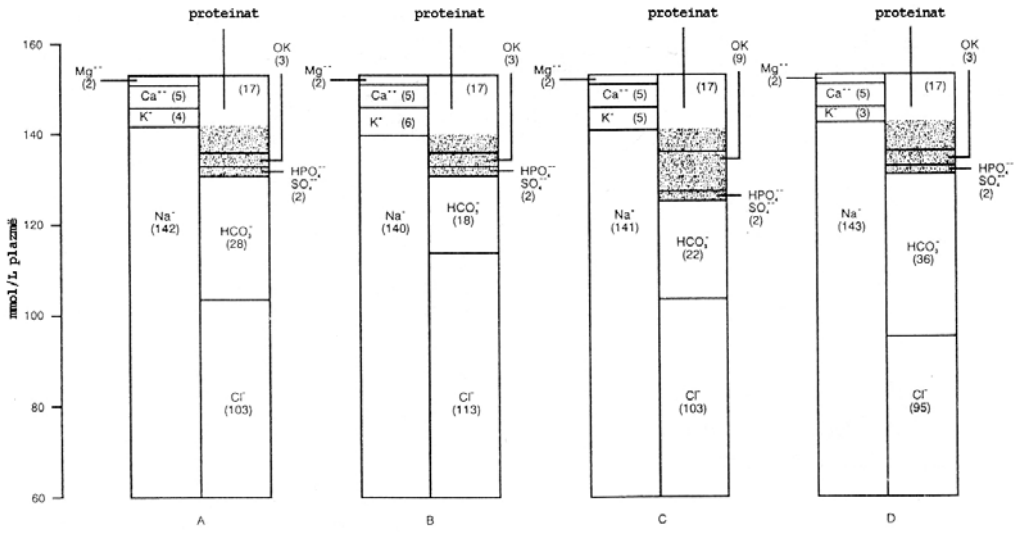


Figura 8-2. *Përbërja e elektroliteve të plazmës: (A) Normale; (B) Acidoza hiperkloremike; (C) Acidoza me rritjen e tepricës anionike; (D) Alkaloza metabolike me hipokloremi, A.O. = acidet organike. Vlenë të dallohen ndryshimet e tepricës anionike (me pika).*

joneve midis lëngut jashtëqelizor dhe brendaqelizor dhe efektit të sistemeve homeostatikë, ndryshojnë përqëndrimet e shumë elektroliteve. Në të kundërten, ndryshimet e përqëndrimeve të elektroliteve mund të shkaktojnë çrregullime të ekuilibrit acido-bazik. Gjatë këtyre ndryshimeve, duhet mbajtur elektroneutralitetin e lëngjeve të trupit, në mënyrë që shuma e përqëndrimit të anioneve dhe kationeve janë çdo herë të njëjta (fig. 8-2). Në plazmën e personit të shëndoshë 90% e shumës së përqëndrimit të kationeve u përkasin Na^+ dhe K^+, ndërsa pjesën tjetër e përbëjnë kryesisht Ca^{++} dhe Mg^{++}, kurse 80% të shumës së anioneve përbëhen nga Cl^- dhe HCO_3^-, ndërsa pjesa tjetër nga proteinat dhe anionet "e pamatshme". Përqëndrimi i anioneve "të pamatshme", nuk përcaktohet në praktikën e përditshme. Këto janë anionet e fosfateve, sulfateve dhe acideve organike, p.sh. acidit laktik dhe acetoacetik. Ndryshimet e shumëta të përqëndrimit të K^+, Ca^{++}, Mg^{++} dhe proteinave ndikojnë pak në shumën e përgjithshme të përqëndrimit të kationeve dhe anioneve, andaj gjatë përcaktimit të ekuilibrit të kationeve dhe anioneve, rëndom nuk merren në konsiderim. Kështu, ekuilibri e kationeve dhe anioneve mund të shprehet me ekuacionin:

$$[Na^+] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + A^-]$$

ku $(A^-]$ ose teprica anionike paraqet anionet e "pamatshme" dhe molekulat e proteinave me ngarkesë negative, kryesisht albuminet. Proteinat e plazmës e përbëjnë gjysmën e tepricës anionike. Teprica anionike normalisht është 8 - 18 mmol/L.

Në rastin e çrregullimeve të ekuilibrit acido-bazik, në varshmëri nga shkaktari i çrregullimit, ndryshon shumë përqëndrimi i Cl^-, HCO_3^- dhe anioneve të "pamatshme".

Kur në organizëm mbeten protonet (H^+) pa anionet përcjellëse, përmes rregullimit renal mbahet në organizëm sasia përkatëse e Cl^-, andaj formohet acidoza hiperkloremike, në të cilën përqëndrimi i Cl^- në plazmë rritet në llogari të zvogëlimit të përqëndrimit të HCO_3, i cili shpenzohet për puferimin e H^+. Në të kundërtën, kur në organizëm mbesin anionet përcjellëse (psh. laktati), rritet përqëndrimi i tij në plazmë, dhe me këtë edhe teprica anionike, sërish në llogari të përqëndrimit të HCO_3^-. Pasojë e kësaj është acidoza me tepricë anionike. Megjithatë, me acidozën respiratore kronike, kur veshka e kompenson rritjen e përqëndrimit të PCO_2 ashtu që mbanë jonet e bikarbonateve, përqëndrimi i HCO_3^- në plazmë rritet në llogari të përqëndrimit të Cl^-, i cili zvogëlohet.

Në alkalozën metabolike, përqëndrimi i HCO_3^- rritet në llogari të Cl^-. Nëse në të njëjtën kohë nuk rritet përqëndrimi i Na^+, zvogëlohet përqëndrimi i klorit në plazmë, kështu që në alkalozën metabolike e hasim shpesh hipekloreminë. Përkundrazi, në alkalozën respiratore kronike, zvogëlohet përqëndrimi plazmatik i HCO_3^- për shkak të efektit kompensator të veshkëve, ndërsa rritet përqëndrimi i Cl^-, ashtu që e vërtetojmë hipokloreminë. Ndryshimet e përqëndrimit të K^+ dhe Ca^{++} në çrregullimet e ekuilibrit acido-bazik janë përshkruar në kapitullin e 7-të, III dhe IV dhe në pjesën IV A të këtij kapitulli.

II. Vështrimi i mekanizmave kompensatorë të çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik

Çrregullimi i ekuilibrit acido-bazik inicon një varg të mekanizmave kompenzatorë, të cilët i kundërvihen rritjes ose zvogëlimit të përqëndrimit të joneve të hidrogjenit.

A. PUFERËT

Sistemet puferike janë tretje të acideve të dobëta dhe bazave të konjuguara të tyre. Ekzistojnë sistemet puferike qelizore dhe jashtëqelizore (tab. 8-3). Në lëngun jashtëqelizor, puferi kryesor bikarbonat është H_2CO_3/HCO_3, kurse më pak të rëndësishëm janë puferët fosfatik dhe proteinik. Proteinat dhe fosfatet janë puferë qelizorë. Kapaciteti puferik i kësaj hapësire ka rëndësi esenciale në acidozë, p.sh. në acidozën respiratore akute dhe në ketoacidozën akute diabetike. Në sistemin puferik hemoglobinik, bënë pjesë një e treta e kapacitetit të gjithëmbarshëm puferik të gjakut.

Tabela 8-3. *Puferët kimikë të organizmit*

HAPSIRA	ACIDI	BAZA E KONJU-GUAR	% E PUFERIMIT NË GJAK
lëngu	$Hprt^a$	Ptr^-	
qelizor	Hp^b_{org}	P^-_{org}	
Plazma:			
bikarbonati	H_2CO_3	HCO_3^-	35
fosfati, org.	P_{org}	P^-_{org}	5
fosf. inorg.	$H_2PO_4^-$	$HPO_4^=$	
proteinet	HPr	Pr^-	7
Eritrocitet:			
Hb	HHb	Hb^-	35
bikarbonatet	$_2CO_3$	HCO_3	18

[a] Proteina indore
[b] Fosfatet organike

Me rastin e mbetjes së gjatë kronike të acideve, rëndësi të veçantë ka kapaciteti i madh puferik i eshtrave (kripërat alkale të kalciumit). Fatkeqësisht, ky është joefikas në çrregullimet akute të ekuilibrit acido-bazik.

1. Sistemi puferik qelizor

Në lëngun qelizor, janë të shumëta sistemet puferike, me pK të ndryshëm. Prej tyre, më të rëndësishmit janë puferët proteinikë. Prej puferëve qelizor fosfatikë, më të rëndësishëm janë fosfatet organike si glukozë-6-fosfati dhe ATP, Në pH 7.4 puferët qelizorë proteinikë dhe fosfatikë mund të puferojnë

50% të ngarkesës me acide jo të avullueshme. Në rastin e pH-së së ulët, puferojnë gjithnjë e më shumë acide, në mënyrë që kapaciteti puferik qelizor mund të neutralizohet 80%, ose më shumë të joneve të hidrogjenit. Për shembull, gjatë fosforilizimit jo të plotë oksidativ, si në ketoacidozën akute diabetike dhe acidozën akute respiratore, jonet e hidrogjenit hyjnë në qeliza ku përkohësisht puferohen, d.m.th. inaktivohen me proteinat qelizore që veprojnë si baza. Gjatë kësaj, nga qelizat dalin kaliumi dhe natriumi. Në rast të ngarkimit me baza, aktivizohen proceset e drejtimit të kundërt, andaj nga qelizat del hidrogjeni, kurse hyjnë kaliumi dhe natriumi. Por, gjatë ngarkesës me baza në puferët qelizorë bie një e treta e kapacitetit të përgjithshëm puferik.

2. Sistemet puferike jashtëqelizore

Karakteristika më e rëndësishme e sistemit puferik bikarbonat është se përqëndrimi i përbërësve të tij, mund të kontrollohet përmes veshkëve dhe mushkërive. Në të vërtetë, me këtë rrugë këto dy sisteme organike e kryejnë veprimin e tyre të fuqishëm puferik. Pastaj, me ndihmën e puferit bikarbonat, mund t`i përcjellim ndryshimet dinamike të gjendjes acido-bazike dhe ajo është shprehje e gjendjes së mekanizmave kryesorë kompenzator të mushkërive dhe veshkëve. Puferin bikarbonik, mund ta definojmë me ekuacionin e Henderson-Hasselbalch-it:

$$pH = pK + \log \frac{(A^-)}{(HA)} - 6{,}1 + \log \frac{(HCO_3^-)}{(H_2CO_3)} \qquad (1)$$

ku pH = logaritmi negativ i përqëndrimit të joneve të hidrogjenit

pK = pH i përqëndrimit ekuimolar të puferit

A^- = akceptori ose marrësi i protoneve (baza)

HA = donatori ose dhënësi i protoneve (acidi)

Përqëndrimet e joneve të hidrogjenit mund të llogariten edhe në mënyrë direkte.

$$(H+) = 24 \times \frac{PCO_2}{(HCO_3^-)} \qquad (2)$$

ku PCO_2 paraqet shtypjen parciale të CO_2 në tretjen e puferit bikarbonik.

Nga formula (2) bëhet e qartë se përqëndrimi përfundimtar i joneve të hidrogjenit, nuk është përcaktuar me shumat absolute të (HCO_3^-) dhe PCO_2, por me raportin e tyre. Sistemi puferik vepron si akceptor i protoneve, kur rritet përqëndrimi i joneve të hidrogjenit, kurse si donator i protoneve kur zvogëlohet përqëndrimi i joneve të hidrogjenit.

Prej puferëve fosfatikë, më i rëndësishmi është $HPO_4^=/H_2PO_4^-$. pK i tij është 6.8 meqë gjatë pH fiziologjike, çdo molekul\e $H_2PO_4^-$ i përkasin katër molekula $HPO_4^=$. Kjo do të thotë se për çdo molekulë të donatorit të protoneve ekzistojnë katër molekula të akceptorit të protoneve.

Kur acidi jo i avullueshëm puferohet në lëngun jashtëqelizor, reakcioni rrjedhë kështu:

$$HA + NaHCO_3 \leftrightarrow NaA + CO_2 + uji$$

Dioksidi i karbonit largohet pastaj me mushkëri. Nga formula e sipërme, shihet se në reakcion është shpenzuar bikarbonati. Prodhimi normal ditor i acideve jo të avullueshëm do ta shpenzonte tërë kapacitetin puferik që është në dispozicion për 14 ditë, sikurse të mos kishte mundësi të ripërtrirjes së bikarbonateve. Kjo është detyrë e veshkëve.

B. SISTEMI RESPIRATOR

Sistemi respirator, inkuadrohet në rregullimin e ekuilibrit acido-bazik, vetëm atëherë kur ndryshon pH. Rritja e përqëndrimit të joneve të hidrogjenit e ulë përqëndrimin e bikarbonateve në gjak dhe pastaj e stimulon qendrën e respirimit. Ventilimi i sforcuar i mushkërive e ulë përmbajtjen e acidit karbonik dhe kështu e korrigjon pjesërisht acidozën metabolike. Përndryshe reakcioni rrjedh kështu:

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

Kështu, joni i hidrogjenit metabolizohet dhe zhduket nga lëngjet trupore dhe organizmi. Nëse zvogëlohet përqëndrimi i joneve të hidrogjenit, do të zvogëlohet edhe nxjerrja e CO_2, andaj mbetet më tepër në organizëm.

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO3^- + H^+$$

Mbajtja e CO_2 e rritë përqëndrimin e joneve të hidrogjenit.

Vendi kryesor i puferimit të CO_2 janë eritrocitet, kurse pufer kryesor është hemoglobina. Membrana e eritrocitit është shumë e kalueshme për dioksidin e karbonit. Eritrocitet kanë sasi të madhe të karboanhidrazës, e cila e hidratizon CO_2 në H_2CO_3. Kështu dioksidi i karbonit puferohet me difuzionin në eritrocite, ndërsa acidi karbonik i formuar në këtë mënyrë, disocon në $H^+ + HCO_3^-$. Hidrogjeni bashkohet me Hb^- në formën HHb. HCO_3^- difundon në eritrocite duke u zëvendësuar me Cl^-, i cili hyn në eritrocite. Rezultat i tërë kësaj është puferimi i dioksidit të karbonit të formuar gjatë proceseve metabolike dhe kthimi i joneve bikarbonate në gjak.

C. VESHKA

Veshkët e mbikqyrin eliminimin e joneve të hidrogjenit me reabsorbimin e bikarbonateve, titrimin (neutralizimin) e puferëve të urinës dhe sekretimin e joneve të amoniakut (NH_4).

1. Reabsorbimi i bikarbonateve

Veshket mund të reabsorbojnë gati tërë bikarbonatin e filtruar (rreth 450 mmol/ditë). Reabsorbimi i bikarbonateve i shprehur si transporti maksimal (Tm) normalisht është 26 mmol/L. Pranë përqëndrimit të lartë plazmatik bikarbonatet humbin, ndërsa pranë përqëndrimit të ulët reabsorbohet tërsisht. Tm i bikarbonateve nuk është i pandryshueshëm dhe është nën ndikimin e shumë faktorëve (tab. 8-4). Në tubulet proksimale, reabsorbohen 85-90% të bikarbonateve, kurse pjesa tjetër në tubulet distale. Me këtë rast, sekretimi i joneve të hidrogjenit nga qelizat është i lidhur me kthimin e bikarbonateve në gjak.

Mekanizmi i reabsorbimit të bikarbonateve është i rregulluar nga shumë faktorë, të cilët mund t'i radhisim në tri grupe: a) Faktorët, të cilët ndryshojnë përqëndrimin e natriumit; b) Faktorët, të cilët ndryshojnë përqëndrimin brendaqelizor (të tubulave) të joneve të hidrogjenit dhe c) Faktorët, të cilët kushtëzojnë më pak energji për sekretimin e joneve të hidrogjenit.

Tabela 8-4. *Gjendjet kryesore të cilat e rrisin transportin maksimal të veshkëve për resorbimin e bikarbonateve*

rritja e reabsorbimit të natriumit
vëllimi i zvogëluar i lëngut jashtëqelizor
hipokloremia
sekretimi i rritur i hidrogjenit
rritja e PCO_2
hipokaliemia (qelizore)
hipoparatireoza
sekretimi i rritur i mineralokortikosteroideve
gjendjet e kundërta e zvogëlojnë Tm për bikarbonat

a) Kur është i rritur reabsorbimi i natriumit, rritet Tm dhe reabsorbimi i bikarbonateve. Në përgjithësi, kjo do të thotë se zvogëlimi i hapësirës jashtëqelizore dhe gjendjet hipokloremike e ngrisin Tm të bikarbonateve. Kur reabsorbimi i natriumit në tubulat proksimale është i ulur, zvogëlohet Tm i bikarbonateve dhe reabsorbimi i tyre. Me fjalë të tjera, rritja e hapësirës jashtëqelizore e ulë Tm për bikarbonate (tab. 8-4).

b) Kur në qelizat e tubulave proksimale ekzistojnë tepricë e joneve të hidrogjenit, do të rritet Tm dhe reabsorbimi i bikarbonateve në funksion të sekretimit të joneve të hidrogjenit. Në këtë mënyrë, krijimi i sforcuar i CO_2 ose humbja e kaliumit qelizor (i cili është i zëvendësuar me H^+) e rritë sekretimin e joneve të hidro-gjenit dhe e rritë Tm të bikarbonateve. Mineralokortiko-idet, po ashtu mund të rrisin Tm të bikarbonateve duke e rritur reabsorbimin e natriumit dhe duke e shpejtuar sekretimin e kaliumit dhe hidrogjenit (shih alkalozën metabolike). Në rastin e PCO_2 të zvogëluar (hiper-ventilimi), zvogëlohet edhe Tm i bikarbonateve dhe bikarbonatet humbin me urinë.

c) Shembulli më i mirë i mungesës së energjisë së nevojshme, për sekretimin e joneve të hidrogjenit është hipofosfatemia. Atëherë është i zvogëluar sekretimi i joneve të hidrogjenit dhe është ulur Tm i bikarbonateve, të cilat humbin me urinë. Hipofosfatemia e ulë sekre-timin e H^+, për shkak se çdo çrregullim i reabsorbimit të bikarbonateve në tubulet proksimale, ka për pasojë edhe çrregullimin e reabsorbimit distal. Ja për ç'arsye:

ca) Kapaciteti i qelizave të tubuleve distale për reabsorbimin e bikarbonateve është i kufizuar dhe lehtë mund të tejkalohet me sasinë e bikarbonateve nga tubulat proksimale.

cb) Tubulat distale nuk kanë karboanhidrazë luminale. Për këtë arsye, pas lidhjes së H^+ dhe HCO_3, pak acid karbonik disocon nëCO_2 dhe ujë. Acidi karbonik e ulë pH të urinës.

Sekretimi i joneve të hidrogjenit në tubulat distale vazhdon edhe pas reabsorbimit të plotë të bikarbonateve. Vazhdimi i sekretimit të joneve të hidrogjenit është i lidhur me prodhimin e bikarbonateve në lëngun jashtë-qelizor, të cilat sërish e rivendosin kapacitetin puferik qelizor. Natriumi për këtë bikarbonat të regjeneruar, vjen nga puferët titrues, apo nga kripërat tjera të natriumit në tubule.

Sekretimi i joneve të hidrogjenit e bënë të thartë urinën. Sekretimi maksimal i H^+ në urinë është i kufizuar me gradientin pran pH të urinës prej 4.5 dhe paraqet më pak se 1 mmol H^+/L të lirë të urinës. Meqë prodhimi ditor i acideve jo të avullueshëm, të cilët duhet sekretuar si jon i hidrogjenit është 70 mmol, mekanizmi i sekre-timit të joneve të hidrogjenit nuk mund të mbajë ekuili-brin acido-bazik. Për këtë, veshkët duhet pasur mundësi për sekretimin e joneve të hidrogjenit me urinë pa e zvogëluar pH-në e urinës në 4.5. Këtë e siguron titrimi i puferit të urinës dhe tajimi i joneve të amoniumit (NH_4^+).

2. Titrimi i puferëve të urinës

Me titrimin e puferëve të urinës, kuptojmë aciditetin titrabil të urinës, i cili matet me sasinë e bazave të nevoj-shme që pH e urinës të jetë e njëjtë me pH-në e plazmës.

Puferi më i rëndësishëm i urinës është puferi fosfatik ($HPO4^=$ bëhet i titruar në $H_2PO_4^-$). Derisa në lëngun tubular ka bikarbonate, sekretimi i hidrogjenit është në funksion të reabsorbimit të tyre. Një sasi e caktuar e fosfateve (puferi fosfatik) i ikë reabsorbimit në tubulat proksimale dhe koncentrohet për shkak të reabsorbimit të ujit. Për këtë, përqëndrimi i fosfateve në urinë mund të jetë edhe dhjetë herë më i lartë se përqëndrimi i fosfateve në filtratin glomerular.

3. Sekretimi i amoniakut

Amoniaku (NH_3) krijohet në tubulet e veshkëve, kryesisht nga azoti amid i glutaminës. Pjesa plotësuese e NH_3 mund të rrjedhë nga grupi amin i glutaminës ose asparaginës, kurse një sasi e vogël e tij, formohet nga dezaminimi oksidativ i aminoacideve të tjera. Amoniaku ekziston si gas i pajonizuar ose si bazë:

$$NH_3 + H^+ \leftrightarrow NH_4^+$$

Në pH fiziologjike, reakcioni ka tendencë në të djathtë (d.m.th. në formën NH_4^+), në rastin e pH-së së ulur, kjo kahje e reakcionit është shumë e intensifikuar. Pranë pH 5.3 raporti NH_4 ndaj NH_3 është 10.000 : 1. Sekretimi i amoniakut është në funksion të pH-së së urinës; sa më e ulët të jetë vlera e pH-së së urinës, aq më i madh është sekretimi i amoniakut. Prej mekanizmave të tjerë kompenzatorë duhet përmendur se në rast të acidozës rritet sekretimi i aldosteronit, i cili kontribuon në sekretimin më të madh të joneve të hidrogjenit. Në alkalozë është vërejtur glikoliza e shpejtuar e cila me rritjen e përqëndrimit të piruvateve dhe laktateve, e rritë përqëndrimin e joneve të hidrogjenit.

III. Patogjeneza e çrregullimeve të ekuilibrit acido-bazik

A. ACIDOZA

1. Acidoza respiratore

Në fillim hasim rritje të shtypjes parciale të dioksidit të karbonit në arterie ($PaCO_2$) dhe pH të ulët, e kur funksioni i veshkëve është në rregull, përqëndrimi i bikarbonateve është i rritur.

Shkaku themelor i acidozës respiratore është hipoventilimi. Në varshmëri nga shpejtësia e zhvillimit, intensiteti dhe kohëzgjatja e çrregullimit, do të ulet shtypja parciale e oksigjenit (hipoksemia) dhe do të mbahet dioksidi i karbonit (hiperkapnia). Kjo e rritë përqëndrimin e joneve të hidrogjenit (pH zvogëlohet). Acidoza respiratore mund të jetë akute (pH shumë e ulët dhe rritja minimale e përqëndrimit të bikarbonateve) dhe kronike (ulje e lehtë e pH dhe përqëndrim i lartë i bikar-

Tabela 8-5. *Efikasiteti i puferimit në acidozën respiratore akute dhe kronike*

		ACIDOZA RESPIRATORE AKUTE		
	VLERA NORMALE	PA KOMPENZIM	KOMPENZIMI AKUT	KRONIKE
Na^+ (mmol/L,P)	140			140
K^+ (mmol/L,P)	4,0			5,0
Cl^- (mmmol/L,P)	105			90
HCO_3 (mmol/L,P)	25	25 (puferët)	29 (sinteza e HCO_3^-)	39
Teprica anionike	10			11
$PaCO_2$ (kPa,Gj)	5,3	10,6		10,6
pH (Gj)	7,42	7,11		7,31

P - plazma; GJ - gjaku (në arteriole)

bonateve). Mund të jetë, po ashtu e kompensuar ose e dekompenzuar kur tejkalohet aftësia e mekanizmave homeostatikë (tab. 8-5). Shkaqet e acidozës respiratore janë treguar më qartë në tabelën 8-6 (shih kapit. e 27-të,V).

Tabela 8-6. *Shkaqet e acidozës respiratore*

DEPRESIONI I QENDRËS PËR FRYMËMARRJE: me barrëra me anestezion, me sëmundje neurologjike, me lëndim
ABNORMALITETET E KAFAZIT TË KRAHARORIT: pas lëndimit, në sëmundjet neurologjike (poliomieliti, miaste-nia gravis, polineuropatitë), kifoskolioza
SËMUNDJET DIFUZE TË MUSHKËRIVE QË SHKAKTOJNË TRASHJE TË MEMBRANËS ALVEOLO-KAPILARE: Fibroza intersticiale difuze, sarkoidoza, karcinoma-toza alveolare, edemet e ndryshme mushkërore
REDUKCIONI I MADH I SIPËRFAQEVE DIFUZIVE ALVEOLARE QË JANË TË KARAK-TERIZUARA ME ÇRREGULLIMIN E VENTI-LIMIT DHE PERFUZIONIT: sëmundjet kroni-ke obstruktive të mushkërive (emfizemi, bronkiti kronik, astma), pneumonitë e rënda apo pneumotoraksi, obstrukci-oni i rrugëve të larta të frymëmarrjes)

a) Acidoza akute respiratore

Çrregullimet e shpejta dhe të rënda të ventilimit alveolar (difuzionit të gazërave), kushtëzojnë grumbullimin e shpejtë të dioksidit të karbonit (hiperkapnia), meqë prodhimi metabolik ditor i CO_2 është shumë i madh (15.000 - 20.000 mmol). Njëkohësisht, ndodhë edhe hipoksia, kurse për shkak të kthimit të metabolizmit në rrugën anaerobe, rritet përqëndrimi i acidit laktik. Për shkak të rritjes së përqëndrimit të acidit karbonik dhe laktacidemisë-L, mund të shkaktohet rritja e shpejtë e përqëndrimit të joneve të hidrogjenit, dmth. acidoza akute respiratore dhe metabolike. Gjatë këtij tipi të çrregullimit, 95% e kompenzimit bëhet nga puferët qelizorë (proteinat).

Në kompensimin e acidozës akute respiratore, puferi bikarbonat është relativisht i parëndësishëm, për dallim nga acidoza kronike respiratore ku është i rëndësishëm. Në të vërtetë, gjatë mbajtjes së CO_2 rritet përqëndrimi i acidit karbonik, i cili disocon dhe kështu rritet përqëndrimi i joneve të hidrogjenit. Jonet e hidrogjenit futen në qeliza, në të cilat bëhen të puferizuara (inaktive) me proteina, kurse nga qelizat dalin jonet e kaliumit dhe të natriumit. Përveç kësaj, CO_2 difundon shpejtë në eritrocite, në të cilat karboanhidraza e shpejton hidratizimin e CO_2 në acidin karbonik. Acidi karbonik tani disocon në H^+, që puferizohen me hemoglobinë dhe në HCO_3^-, i cili i lëshon eritrocitet në këmbim me klorin. Kjo rritje e përqëndrimit të bikarbonateve në plazmë, zakonisht është vetëm rreth 5 mol/L pran $PaCO_2$ në mes 5,3 dhe 10,6 kPa (vetëm rreth 2 mmol/L për çdo rritje të $PaCO_2$ deri 1,3 kPa), kurse maksimumin e arrinë vetëm pas 10 minutash. Njëkohësisht, rritet përqëndrimi i joneve të hidrogjenit në mënyrë lineare si funksion i rritjes së $PaCO_2$. Kjo do të thotë se rritja e përqëndrimit të bikarbonateve, nuk do ta përmirësojë përqëndrimin e rritur të joneve të hidrogjenit.

Patogjeneza varet nga shkalla dhe shpejtësia e zhvillimit, si dhe nga kohëzgjatja e hiperkapnisë dhe hipoksisë. Kur rritja e përqëndrimit të dioksidit të karbonit është mesatare dhe graduale, çrregullimi mund të kalojë i pa vërejtur. Në rastin e rritjes së shpejtë të $PaCO_2$ (p.sh. deri në 9,3 kPa) dhe hipoksisë së njëkohshme, shkaktohet zhvillimi i shpejtë i acidozës (pH 7,11) e cila shkakton konstrikcionin e arterioleve të mushkërive dhe dilatimin e qarkullimit trunor. Në acidozën akute respiratore, mundësia e mbrojtjes nga acidemia është e vogël. Në të vërtetë, rritja e përmendur e përqëndrimit të bikarbonateve (3-5 mmol/L, kryesisht nga eritrocitet), nuk mund ta korrigjojë zvogëlimin e pH, por paraqet kompensim të pjesërishëm në orët e para pas rritjes akute të $PaCO_2$ (tab. 8-5).

Në acidozën akute respiratore, për dallim nga forma kronike, ekziston mundësia e vogël e alkalozës post-hiperkapnike. Për këtë, duhet të përmirësohet shpejtë ventilimi pran oksigjenimit adekuat.

b) Acidoza kronike respiratore

Kur hipoventilimi me hiperkapni dhe hipoksi zgjasin shumë, atëherë shterren puferët qelizorë. Kompensimin e acidozës kronike respiratore (tab. 8-5), tash e merr

veshka me sekretimin e joneve të hidrogjenit dhe me reabsorbimin e prodhimin e rritur të bikarbonateve. Gjatë 3-6 ditëve, rritet përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë dhe e arrinë nivelin më të lartë sesa gjatë kohës së acidozës akute respiratore. Rritja e shpejtë e $PaCO_2$ e shpejton sekretimin e joneve të hidrogjenit në veshkë dhe e rritë transportin maksimal të bikarbonateve. Meqë rritja e përqëndrimit të joneve të hidrogjenit është lineare, përqëndrimi i rritur i bikarbonateve nuk mund ta normalizojë pH-në e zvogëluar. Në rastin e rritjes së përqëndrimit të bikarbonateve në mënyrë progresive, zvogëlohet përqëndrimi i klorideve në plazmë. Megjithatë, nëse shkaktohet përmirësimi i shpejtë i ventilimit, hiperkapnia do të zhduket më shpejtë sesa rritja e transportit maksimal të veshkëve për bikarbonate, sepse veshka më vonë i ndërpret mekanizmat e kompensimit të acidozës. Për këtë, nëse ndërpritet shpejtë hipoventilimi, atëherë mund të zhvillohet alkaloza post-hiperkapnike e cila inkibon frymëmarrjen. Kjo mund të shkaktohet posaçërisht kur rritja e transportit maksimal e bikarbonateve përkrahet nga hipovolemia, hipokloremia ose hipokaliemia, meqë atëherë veshka nuk do të ndërprejë reabsorbimin e shtuar të bikarbonateve (tab.8-4). Për këtë, zvogëlimi i $PaCO_2$ duhet të jetë gradual, në mënyrë që të mundësohet eliminimi i bikarbonateve me urinë. Përveç kësaj, duhet bërë me kujdes oksigjenimin (kohë pas kohe ose vazhdimisht deri 2 L oksigjen/min), meqë hipoksia në acidozën kronike respiratore e ndihmon respiracionin. Nëse hipoksia zhduket shpejtë, atëherë vjen deri te keqësimi i mëtejmë dhe rritja e hiperkapnisë me frenimin e frymëmarrjes.

2. Acidoza metabolike

Së pari hasim zvogëlimin e përqëndrimit të bikarbonateve në plazmë, kurse pH dhe $PaCO_2$ janë të zvogëluara në gjak.

Acidoza metabolike mund të ndodh për shkak të një varg shkaqesh (tab. 8-7) dhe kjo me rritjen e prodhimit të acideve jo të avullueshme, me sekretimin e zvogëluar të joneve të hidrogjenit, me humbjen e rritur të bazave ose me marrjen e substancave, të cilat e thartësojnë organizmin.

Rritja e përqëndrimit të joneve të hidrogjenit në acidozën metabolike zakonisht është e ngadalshme, në mënyrë që me kohë të mundësohet përgjigja e plotë respiratore. Kjo përgjigje, arrihet përmes kemoreceptorëve periferikë, të cilët i ngacmon zvogëlimi i pH-së së gjakut arterial, kurse diçka më vonë edhe përmes ndryshimeve të pH-së në lëngun cerebrospinal. Zhvillohet hiperventilimi, i cili mund të jetë shumë intenziv (frymëmarrja e Kussmaul-it). Përgjigja e tillë e fuqishme mund ta zgjasë jetën, edhe pse praktikisht janë të shpenzuar të gjithë puferët që janë në dispozicion. Brenda dy orëve të para të ngarkesës me jone të hidrogjenit, veshkët reabsorbojnë tërë bikarbonatin, kurse pas 3-5 ditësh rritet sekretimi i amoniakut prej 300 deri në 500 mmol/ditë, me të cilën rritje mundësohet sekretimi më i madh i joneve të hidrogjenit.

Tabela 8-7. *Shkaqet e acidozës metabolike*

SEKRETIMI I ZVOGËLUAR I H^+
uremia
acidoza renale tubulare
insuficienca e gjëndrave mbiveshkore
PRODHIMI I RRITUR I H^+
ketozat: deficiti i insulinës, uria, marrja e alkoolit
laktacidemia, hipoksia indore, toksinet
HUMBJA E BAZAVE POTENCIALE
barkqitjet
fistulat biliare dhe pankreatike
uretero-enterostomia
MARRJA E ACIDIT POTENCIAL
marrja e NH_4Cl, $CaCl_2$, argininë-HCl, lizinë-HCl, këmbyesit të H^+, metioninës, salicilateve, etilen-glikolit, metanolit, paraldehidit

Në llogari të zvogëlimit të përqëndrimit plazmatik të bikarbonateve, të cilat shpenzohen për puferimin e joneve të hidrogjenit, rritet përqëndrimi i anioneve tjera dhe kështu mbahet elektroneutraliteti. Anion mund të jetë klori (Cl^-), ose ndonjë acid i prodhuar ose i mbajtur në organizëm, andaj dallojmë (tab. 8-8): acidozat metabolike hiperkloremike, acidozat metabolike me tepricën anionike, ose kombinimet e tyre (shih pjesën I).

Tabela 8-8. *Ndarja e acidozave metabolike me ndihmën e analizës së anioneve në plazmë*

ACIDOZAT HIPERKLOREMIKE
Çrregullimet e veshkëve
- nefriti intersticial me azotemi të lehtë ose mesatare
- hidronefroza
- ATR (proksimale dhe distale)
Shkaqet gastro-intestinale
- diaretë
- utero-enterostomia
Kripërat, të cilat e rrisin aciditetin
- NH_4Cl, $CaCl_2$,
- argininë-HCl, lizinë-HCl
ACIDOZAT ME TEPRICËN E RRITUR ANIONIKE
Insuficienca e veshkëve
Ketoacidoza diabetike
Laktacidemia-L
Marrja e barërave apo toksineve
- metanoli
- etilen glikoli
- salicilatet
- paraldehidi
ACIDOZA E KOMBINUAR
Laktacidemia-D

a) Acidoza metabolike hiperkloremike

Acidoza metabolike hiperkloremike, lajmërohet kur të çrregullohet sekretimi renal i H^+ ose kur humbin anionet (bikarbonatet ose anionet e acideve organike). Atëherë, në organizëm për shkak të mbajtjes së neutralitetit elektrokimik ruhen kloridet dhe formohet acidoza hiperkloremike. Tipi i tillë i acidozës, ndodhë edhe gjatë marrjes së klorideve, të cilat e thartësojnë organizmin.

aa) Çrregullimi i punës së veshkëve

Për shkak të zvogëlimit të prodhimit të amoniakut, ose për shkak të pamundësisë për acidifikimin maksimal të urinës, acidoza metabolike hiperkloremike mund të zërë fill gjatë insuficiencës së lehtë ose mesatare të veshkëve, kur filtrimi glomerular është në nivel të kënaqshëm, por është i dëmtuar funksioni tubular. Për shembull, te nefriti intersticial dhe gjatë zvogëlimit të numrit të qelizave epiteliale të tubuleve, çrregullohet prodhimi i amoniakut. Pranë prodhimit ditor të acideve jo të avullueshme prej 70 mmol, ato do të puferohen në këtë mënyrë:

$$\underset{\text{(acide jo të avullueshme)}}{HA} + NaHCO_3 \leftrightarrow \underset{\text{(kripa neutrale)}}{NaA} + H_2O + CO_2$$

Rezultati i reakcionit puferik është NaA, kripa neutrale e cila me filtrim arrinë në tubule, ku reabsorbohet natriumi, në këmbim me hidrogjenin, gjatë regjenerimit të bikarbonateve. Hidrogjeni lidhet me A^- dhe formon acidin (HA), i cili largohet me urinë. Prodhimi i amoniakut në tubulë e pengon acidifikimin e urinës, sepse amoniaku me acide formon kripëra të amoniumit.

$$NH_3 + HA \rightarrow NH_4A$$

Por, nëse është i çrregulluar prodhimi i amoniakut, lajmërohen me këtë renditje:

1. Kur shpenzohet tërë amoniaku, ulet pH e urinës deri në 4,5 dhe ndërpritet sekretimi i joneve të hidrogjenit.
2. Kur zvogëlohet sekretimi i hidrogjenit para se të apsorbohet tërë natriumi prej NaA, kjo kripë neutrale humb me urinë.
3. Meqë NaA është fituar me puferimin e HA me $NaHCO_3$, humbja e NaA me urinë shkakton ulje të përqëndrimit të bikarbonateve dhe mbajtjen e joneve të hidrogjenit, me sasinë ekuivalente të Cl^-.
4. Me humbjen e natriumit me urinë në formë të NaA, zvogëlohet vëllimi i lëngut jashtëqelizor.
5. Kjo gjendje e shkakton sekretimin e reninës dhe aldosteronit.
6. Nën ndikimin e aldosteronit mbahet natriumi i cili reabsorbohet edhe në zëvendësim me kaliumin.
7. Formohet acidoza metabolike hiperkloremike me përqëndrim relativisht të ulët të kaliumit në serum për acideminë e pranishme. Përparimi i insuficiencës së veshkëve me zvogëlimin e filtrimit glomerular e shkakton grumbullimin e anioneve (fosfateve dhe sulfateve), e kjo megjithatë e shkakton acidozën me tepricën anionike (shih më tej).

ab) Acidoza tubulare renale (ATR)

Karakterizohet me hipokaliemi, acidozë metabolike hiperkloremike dhe zvogëlim të aciditetit të urinës, pH e së cilës është më e lartë se 5,3. Në të gjitha format e ATR me urinë humbin bikarbonatet. Sa më pak e thartë që të jetë urina, humbin më shumë bikarbonate.

Dallojmë dy tipa të ATR, tipi proksimal me çrre-gullim të reabsorbimit të bikarbonateve dhe tipi distal, me çrregullimin e sekretimit të joneve të hidrogjenit.

ATR proksimale ose tipi II, ndodhë për shkak të çrregullimit të vendit ku bëhet reabsorbimi i bikarbonateve (në tubulet proksimale), ku përndryshe normalisht reabsorbohen 85-90% të sasisë së filtruar. Për këtë arsye $NaHCO_3$ humb me urinë duke e zvogëluar përqëndrimin e tij në plazmë dhe zë fill acidemia. Për shkak të humbjes së njëkohshme të natriumit me urinë, pason zvogëlimi i vëllimit të lëngut jashtëqelizor, i cili inicon sekretimin e aldosteronit. Sasi të mëdha të natriumit dhe bikarbonateve arrijnë në tubulet distale, ku për shkak të aktivitetit të aldosteronit absorbohet natriumi në këmbim me kaliumin, që ka për pasojë hipokalieminë. Meqë zvogëlohet përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë, zhvillohet acidemia sistemike, kurse sasia e bikarbonateve të filtruara zvogëlohet në nivelin në të cilin tubulet proksimale mund të reabsorbohen deri në 90%. Në tubulet distale arrijnë më pak bikarbonate dhe nëse funksioni i tubuleve distale është në rregull, atëherë urina do të jetë gati maksimalisht e thartë (pH më e ulët se 5,3).

Çrregullimi i tubuleve proksimale mund t`i përfshijë edhe abnormalitetet tjera, si glukozurinë, fosfaturinë, aminoacidurinë etj. Kur humbin sasitë e mëdha të kalciumit dhe fosforit, është i rritur edhe sekretimi i parathormonit. Sekretimi i rritur i parathormonit dhe hipofosfatemia e zvogëlojnë Tm për bikarbonate, duke e keqësuar kështu ATR proksimale. Mirëpo, ky efekt e ka edhe anën tjetër, meqë e zvogëlon reabsorbimin e citrateve, për çka janë të rralla rastet e nefrokalcinozës. Ky tip i acidozës tubulare renale, zë fill edhe gjatë sëmundjeve të trashëguara, siç është sindromi i Fankonit, patoleranca e fruktozës, sëmundja e Willsonit dhe sindromi i Loweit. Po ashtu mund të zërë fill gjatë plazmocitomit, hipokalcemive kronike me hipertireozë dytësore, pas transplantimit të veshkëve dhe gjatë mjekimit me disa barëra, siç janë acetazolamid sulfonamidi, tetraciklinet e vjetra dhe streptozotocina.

Acidoza tubulare distale ose tipi I, është çrregullim i sekretimit të joneve të hidrogjenit gjatë zvogëlimit të aciditetit të urinës (fig. 8-3). Ecuria patogjenike është e ngjashme me atë të acidozës metabolike hiperkloremike. Kur nuk ka sekretim të joneve të hidrogjenit, humbet me urinë NaA. Meqë NaA fitohet nga bikarbonati i natriumit, me humbjen e NaA ulet përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë, kurse për shkak të humbjes së natriumit zvogëlohet vëllimi i lëngut jashtqelizor. Pasojë e kësaj është stimulimi i sekretimit të aldosteronit, i cili e nxitë reabsorbimin e NaCl. Kjo e shkakton hiperkloreminë, kurse për shkak të këmbimit me kaliumin, ndodhë hipokaliemia. Hipokaliemia shkakton dobësi dhe parezë të muskujve, si dhe hipotoni të zorrëve. Mbajtja e vazhdueshme e joneve të hidrogjenit inkuadron edhe kapacitetin puferik të eshtrave. Atëherë nga eshtrat lirohet kalciumi dhe shkaktohet demineralizimi i tyre. Tek te sëmuarit me ATR është i rritur

reabsorbimi i citrateve në tubulet proksimale. Për shkak të lirimit të kalciumit, ai sekretohet në sasi të madhe me urinë, kurse meqë urina është më pak e thartë dhe përmbanë më pak citrat, për shkak të hiperkalciurisë mund të zhvillohet nefrokalcinoza dhe nefrolitiaza. Përndryshe, citrati normalisht e nxitë formimin e kristaleve të fosfateve të kalciumit. pH qelizore (jo e urinës) është përgjegjëse për sekretimin e citratit me urinë. Sekretimi i citratit është i zvogëluar në acidemi, kurse i rritur në alkalemi. Andaj, mund të pritet se me dhënien e alkalieve zvogëlohet formimi i mëtejmë i kristaleve të fosfatit të kalciumit. Megjithatë, këtu duhet pasur kujdes në hipokalciemi, dobësimin e rëndë të muskulaturës dhe në aritmi.

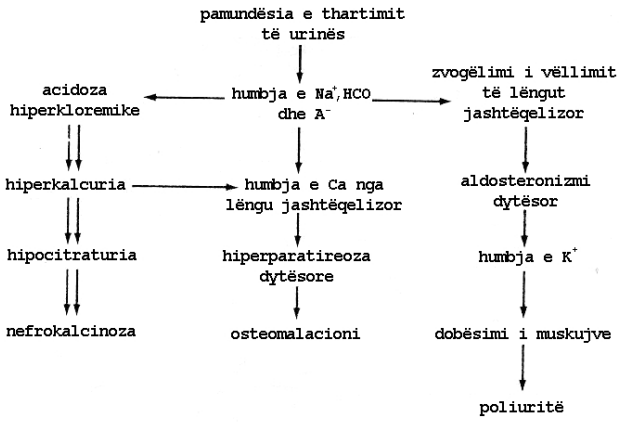


Figura 8-3. *Komplikimet e acidozës tubulare distale të veshkëve. E tërë struktura patogjenike, zë fill për shkak të çrregullimit të sekretimit të joneve të hidrogjenit. A^- = anionet*

ATR distale vërtetohet me pamundësinë e thartësimit të urinës nën 5,3 në acidemi. Ekziston edhe e ashtuquajtura ATR distale jo e plotë. Këtu acidemia nuk zhvillohet edhe përkundër pamundësisë së acidifikimit maksimal të urinës, sepse me gjasë sasia e mjaftuar e joneve të hidrogjenit sekretohet me ndihmen e joneve të amoniakut. Në këtë mënyrë është kompensuar humbja e vogël e bikarbonateve dhe zvogëlimi i lehtë i sekretimit të acideve titruese.

ATR distale mund të jetë çrregullim parësor dhe atë më së shpeshti te femrat kurse format dytësore mund të zhvillohen gjatë sëmundjeve autoimune me hipergama-globulinemi (sindromi i Sjögren-it) te të mjekuarit me amfotericinë ose litium gjatë transplantimit të veshkëve dhe në sëmundjen cistike medulare të veshkëve. Format e trashëguara i shoqërojnë çrregullimet tjera gjenetike ose (rrallëherë) si sëmundje dominante autosome.

ac) Shkaku gastrointestinal i acidozës hiperkloremike

Humbja e alkalieve me jashtëqitje është shkak i shpesht i acidozës metabolike hiperkloremike. Me diare humbin bikarbonatet dhe anionet organike, të lidhura me natrium të $NaHCO_3$, ose me kalium. Kështu p.sh. citrati duhet të jetë i metabolizuar në CO_2 dhe në ujë duke u shpenzuar jonet e hidrogjenit dhe në vend të kësaj humb me jashtëqitje dhe atë si kripë e natriumit. Pasojë e kësaj është humbja e bikarbonatit të natriumit dhe mbajtja e joneve të hidrogjenit me sasinë ekuivalente të klorit, do të thotë acidoza hiperkloremike. Me diare rëndom humb edhe një sasi e madhe e kaliumit, andaj pasojë e tërë kësaj është acidoza hiperkloremike dhe hipokaliemia.

Pas futjes së ureterit në zorrë (uretero-enterostomia), urina para se të largohet nga trupi, vjen në kontakt me mukozën e zorrëve. Nëse kontakti është mjaftë i gjatë, do të mundëson reabsorbimin e klorideve dhe sekretimin e bikarbonateve, e me këtë edhe acidozën metabolike hiperkloremike.

b) Acidoza metabolike me tepricën anionike

Kur në organizëm mbahen anionet e acideve të paavullueshme, ose rritet prodhimi i tyre, ndodhë acidoza me tepricën anionike (shih pjesën I). Shkaktarët kryesorë të acidozës me tepricën anionike janë shenuar në tabelën 8-8.

ba) Acidoza metabolike uremike

Te çrregullimet e rënda të funksionit të veshkëve, acidoza hiperkloremike ndryshon në acidozën me tepricën anionike. Kur zvogëlohet filtrimi glomerular në 20%, teprica anionike rëndom është 15-20 mmol/L (pak herë më shumë se 25 mmol/L). Në fazën uremike të insuficiencës së veshkëve, teprica anionike zë fill për shkak të grumbullimit të fosfateve, sulfateve dhe urateve dhe rritjes së sasisë së anioneve organike, p.sh. guanidinosukcinatit. Përveç kësaj, gjithnjë e më i vogël është prodhimi i amoniakut, kurse reabsorbimi i bikarbonateve është i zvogëluar për shkak të zvogëlimit të Tm të veshkëve për bikarbonate (tab. 8-4). Zvogëlimi i Tm mund të ndihmohet me rritjen e vëllimit të lëngut jashtëqelizor, me rritjen e sekretimit të parathormonit dhe me hormonin natriuretik. Përveç kësaj, zvogëlohet sekretimi i acideve titruese dhe bëhet i pamundur sekretimi i acideve të formuara gjatë metabolizmit. Për këtë arsye, në organizëm mbesin jonet e hidrogjenit, të cilat i neutralizojnë puferet kimike dhe nxisin nxjerrjen e dioksidit të karbonit (frymëmarrja e Kussmaul-it). Kjo pastaj e ulë përqëndrimin e bikarbonateve në plazmë dhe e shpenzon kapacitetin puferik. Megjithatë, në insuficiencën kronike të veshkëve inkuadrohet edhe një kapacitet i madh puferik i eshtrave, i cili e stabilizon përqëndrimin e bikarbonateve në plazmë. Ai me muaj dhe vite e lejon ekuilibrin pozitiv të joneve të hidrogjenit, pa shpenzimin e plotë të puferit, i cili mund të jetë i dobishëm nëse shkaktohet keqësimi akut i çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik. Natyrisht, kjo ka për pasojë demineralizimin e eshtrave (shih kapit. e 28-të, IV. B2).

bb) Ketoacidoza diabetike

Kur nuk ka insulinë, zvogëlohet shfrytëzimi i glukozës dhe mobilizohen acidet e lira yndyrore nga indi dhjamor. Acidet yndyrore shkojnë në mëlçi, ku shndërrohen në ketoacide: acidin acetocten dhe β-hidroksi butirik. Prodhimi i ketoacideve mund të rritet deri në afër 7 mmol/min. Megjithatë, ketoacidozat nuk shkaktohen vetëm me krijimin e shtuar të acideve, por edhe me zvogëlimin e shfrytëzimit të ketoacideve në indin muskular. Pran pH-së fiziologjike, këto acide zbërthehen plotësisht, për këtë rritet përqëndrimi i joneve të hidrogjenit dhe shpenzohet kapaciteti puferik, andaj mund të manifestohet acidoza e rëndë. Ketoacidoza diabetike përcillet me dehidrim (diureza osmotike) dhe hiperventilim si kompenzim respirator i acidemisë metabolike. Përqëndrimi i kaliumit në plazmë është normal, ose pak i rritur edhe përkundër humbjes së sasisë së përgjithshme të kaliumit të organizmit. Hiperglikemia mund të jetë minimale, nëse acidemisë i ka paraprirë uria. Testet për trupat ketonike, rëndom janë shumë pozitiv në gjak dhe urinë (shih kapit. e 4-të, IV).

bc) Laktacidemia-L

Laktati formohet nga piruvati si produkt përfundimtar i glikozës anaerobe. Në mëlçi, mund të kthehet prapa me oksidim në piruvat.

Rritjen e përqëndrimit të acidit laktik, mund ta shkaktojnë të gjitha gjendjet e hipoksisë indore, kur rritet raporti në mes të laktatit dhe piruvatit, kur zvogëlohet perfuzioni i mëlçisë dhe gjatë dëmtimit të funksionit të hepatociteve, ose të zvogëlimit të përqëndrimit të nikotinë-adeninë-dinukleotidit (NAD). Rritja e prodhimit të laktateve, mund ta tejkalojë mundësinë e metabolizmit të tij dhe manifestohet laktacidemia-L. Shumë shpejtë formohet rrethi magjik - zvogëlimi i perfuzionit të indeve shkakton laktacideminë, e zvogëlon funksionin e zemrës, kurse kjo më tej e zvogëlon perfuzionin dhe e rritë përqëndrimin e laktateve (shih kapit. e 4-të, II).

Kur prodhimi i acidit laktik i kalon 10 mmol/min, atëherë është i nevojshëm mjekimi i shpejtë dhe energjik. Së pari duhet që menjëherë të ndëpritet prodhimi i mëtejmë i laktateve (mjekimi i hipoksisë, intoksikimit) dhe dhënia e sasive të mëdha të bikarbonateve të natriumit - deri në 1.000 mmol, posaçërisht kur nuk është e mundur të ndërpritet prodhimi i mëtejmë i acidit laktik. Fatkeqësisht, dhënia e dozave të larta të natriumit, mund ta rritë vëllimin e lëngut jashtëqelizor dhe të nxitë kongjestionin e mushkërive. Kjo e keqëson hipokseminë dhe kështu e rritë prodhimin e acidit laktik. Andaj, është e nevojshme që pH e gjakut të mbahet rreth 7.2, kurse kur kërcënon kongjestioni i mushkërive, duhet aplikuar hemodializën.

Nëse ndërpritet prodhimi i acidit laktik, kërcënon rreziku tjetër. Atëherë pjesa e mbetur e acidit laktik metabolizohet në CO_2 dhe H_2O. Me puferimin e CO_2, për çdo molekulë të acidit laktik, formohet një molekulë e bikarbonatit. Bikarbonati i formuar kështu, plus bikarbonati i dhënë, plus hiperventilimi, mund të shkaktojnë alkalieminë e rëndë. Andaj duhet penguar alkalozën me dhënien e sasive përkatëse të klorideve, në mënyrë që të mundësohet eliminimi i bikarbonateve.

bç) Ketoacidoza alkoolike

Zë fill te alkoolistët kronikë, të cilët nuk ushqehen. Për shkak të urisë është i zvogëluar sekretimi i insulinës dhe njëkohësisht nxitet lipidoza dhe përcjellja e acideve yndyrore në mëlçi, ku rritet formimi i acidit β-hidroksi butirik. Grumbullimi i ketoacideve mund ta arrijë përqëndrimin prej 8-12 mmol/L në plazmë, e cila ka për pasojë acidozën metabolike me pH shpeshherë më të ulët se 7.2 dhe me tepricën anionike shpesh më të madhe se 25 mmol/L. Shpesh e shoqëron Laktacidemia-L (shih kapit. e 4-të, IV. B2).

bd) Salicilizmi

Helmimet me acid salicilik, mund të lajmërohen si alkalozë respiratore ose acidozë metabolike, si dhe si formë e përzier (fig. 8-4).

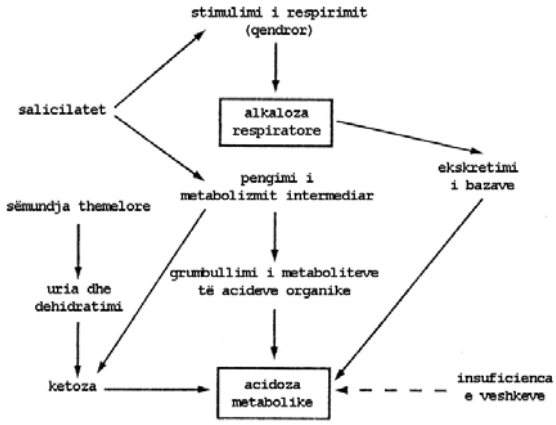


Figura 8-4. *Patogjeneza e çrregullimit të gjendjes acido-bazike në rastin e helmimit me salicilate (p.sh. acidin acetilsalicilik).*

Efekti më i hershëm i helmimit me acid salicilik (acid relativisht i fortë) është ngacmimi i sistemit nervor qendror, i cili ka për pasojë hiperpnenë që shkakton humbjen e CO_2, andaj zvogëlohet përqëndrimi i acidit karbonik në plazmë dhe rritet pH, d.m.th. zhvillohet alkaloza respiratore. Veshkët reagojnë me sekretimin e sasive të mëdha të bikarbonateve dhe acideve organike, kurse më pas e humbin natriumin dhe kaliumin. Meqë efektet toksike të salicilateve dhe humbja e bazave e pengojnë metabolizmin, atëherë rritet prodhimi i trupave ketonike dhe zhvillohet acidoza metabolike. Dukuria e njëkohshme e alkalozës respiratore dhe acidozës metabo-like, bënë që pH mund të jetë rreth normales, mirëpo nuk është e rrallë as acidoza e rëndë.

Te fëmijët, acidoza metabolike zhvillohet shpejtë për shkak të çrregullimit të metabolizmit. Salicilatet e çrregu-llojnë funksionin e mitohondrieve, për të cilën arsye grumbullohen acidet organike (ende të paidentifikuara) në plazmë.

be) Helmimet me metanol

Metabolizmi i metanolit kryhet në mëlçi, ku ai oksidohet dhe kalon në formaldehid, kurse ky më tej në acidin formik. Ky

acid është toksik dhe shkakton acidozën metabolike me tepricën anionike. Ekzistojnë çrregullime të ndryshme neurologjike deri në komë.

c) Acidoza e kombinuar (Laktacidemia-D)

Laktacidemia-D metabolike është acidozë hiperklore-mike dhe acidozë me tepricën anionike. Lajmërohet te disa pacientë me jejuno-ileostomi dhe sindromin e lakut të verbër.

Në zorrë mbizotërojnë bakteret, të cilat i zbërthejnë hidratet e karbonit në laktatin-D (izomeri optik i laktatit-L), të cilin sisorët nuk mund ta metabolizojnë. Me rritjen e përqëndrimit të laktatit-D, përveç acidozës, zhvillohet edhe encefalopatia: sulmet e hutueshmërisë, të folurit e vështirësuar, dobësia., letargjia, ataksia cerebrale e ndonjëherë edhe pengesat në të pamur dhe humbja e kujtesës. Supozohet se laktati-D e pengon metabolizmin e piruvateve në tru, duke e zvogëluar aktivitetin e piruvat-dehidrogjenazës. Pas dhënies intravenoze të glukozës, nuk ka as rritje të përqëndrimit të laktatit-D, as shenja të encefalopatisë.

B. ALKALOZAT

1. Alkaloza respiratore

Së pari hasim në zvogëlimin e $PaCO_2$, rritjen e vlerës së pH-së dhe zvogëlimin e përqëndrimit të bikarbonateve. Me hiperventilim zhvillohet hipokapnia (zvogëlimi i $PaCO_2$), gjegjësisht zvogëlohet përqëndrimi i acidit karbonik, për çka lajmërohet alkaloza (rritja e vlerës së pH). Rritja e pH-së si pasojë e uljes së $PaCO_2$ varet nga koha, mundësia e kompensimit renal dhe çrregullimet e mundshme jo respiratore të ekuilibrit acido-bazik. Për dallim nga hipoventilimi (hiperkapnia dhe ulja e pH-së), të cilin rëndom e përcjell hipoksia, andaj sipas kësaj është e lidhur me ndonjë sëmundje të rëndë, hipokapnia mund të zhvillohet edhe te njerëzit e shëndoshë. Në anën tjetër, hiperventilimi dhe hipokapnia me hipoksi, mund të jetë stadi fillestar i çrregullimit të ventilimit, i cili e shkakton acidozën respiratore. Me fjalë të tjera, në varshmëri nga intensiteti i faktorit të njëjtë etiologjik, zhvillohet vetëm alkaloza respiratore ose ajo kalon në acidozën respiratore me përparimin e procesit patologjik (shih kapit. e 4-të, A dhe të 27-të, V).

Hiperventilimi me hipokapninë dhe alkalieminë përcjellëse, inicon një varg përgjigjesh dytësore të disa organeve: ato e formojnë patogjenezën e atij çrregullimi të baraspeshës acido-bazike. Janë vërejtur çrregullime të punës së zemrës, trurit, ngacmueshmërisë neuromuskulare dhe të ekuilibrit të elektroliteve. Afiniteti i hemoglobinës për oksigjen është i rritur, andaj vështirësohet furnizimi me oksigjen. Kjo mund të shpejtojë glikolizën, d.m.th. metabolizmin anaerob dhe rritjen e përqëndrimit të laktatit. Alkaloza respiratore mund të jetë akute dhe kronike.

a) Alkaloza akute respiratore

Alkaloza respiratore, zë fill për shkak të hiperventilimit dhe zvogëlimit përcjellës të përqëndrimit të dioksidit të karbonit (hipokapnia) (tab. 8-9). Mekanizmat, të cilët i fillojnë këto gjendje arrijnë nga qendrat e larta në qendrën e respiracionit (p.sh. hiperventilimet e ndryshme psikogjene) ose veprojnë drejtpërdrejtë në qendrën e respirimit (p.sh. helmimi). Në rastin e çrregullimeve të mushkërive, këto mekanizma inicohen nga receptorët e ndryshëm periferikë. Pasojat fispatologjike të hiperventilimit akut dhe të alkalozës hipokapnike janë paraqitur në tabelën 8-10.

Tabela 8-9. *Shkaqet e alkalozës respiratore*

ALKALOZA AKUTE RESPIRATORE
hiperventilimi për shkak të anksiozitetit
temperatura e lartë
faza fillestare e hipoksisë akute (inflamacioni i mushkërive, edema akute e mushkërive, astma)
helmimi me salicilate
ventilimi i fuqishëm mekanik
bakteriemia kryesisht me bakteret gram-negative
ALKALOZA KRONIKE RESPIRATORE
sëmundjet e trurit (tumori, encefaliti, etj.)
sëmundjet kronike të mëlçisë (ciroza, koma)
shtatzënia
hipoksia kronike (sëmundjet e mushkërive, cianoza, sëmundjet e zemrës, adaptimi në lartësi të mëdha

Në alkalozë, për shkak të rritjes së afinitetit të hemoglobinës për oksigjen dhe për shkak të zvogëlimit të vëllimit minutor të zemrës (konstrikcionin periferik), zvogëlohet transportimi i oksigjenit në inde. Ekziston mundësia e zhvillimit të tetanisë së shkaktuar me zvogëlimin e frakcionit të kalciumit të jonizuar, sepse në alkalozë është i rritur afiniteti i albumineve për kacium. Mekanizmat kompenzatorë të alkalozës akute respiratore, së pari janë puferët proteinikë qelizorë (tab. 8-11). Procesi kryhet në drejtim të kundërt me atë në acidozën akute respiratore, dmth. jonet e hidrogjenit lirohen dhe shkojnë në lëngun jashtëqelizor. Në të njejtën kohë në qelizë kthehen natriumi dhe kaliumi, që kontribuojnë në zhvillimin e hipokaliemisë. Prej eritrociteve del klori, kurse në to futet bikarbonati. Në rastin e zvogëlimit të $PaCO_2$ nga 5.3 në 2.0 kPa, zvogëlohet edhe përqëndrimi i bikarbonateve për 7-8 mmol/L. Me këtë vetëm pas 10 min. zvogëlohet përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë. Ndryshimet e përqëndrimit të joneve të hidrogjenit, janë në korelacion me ndryshimet e $PaCO_2$, njësoj sikurse në acidozën akute respiratore, vetëm që janë më të ulëta. Vlenë të përmendet edhe rritja e glukozës, e me këtë edhe rritja e prodhimit të acidit piruvik dhe laktik, gjë që poashtu kontribuon në përmirësimin e alkalozës respiratore.

Tabela 8-10. *Disa nga përgjigjet dytësore gjatë* Hiperventilimit

Vëllimi goditës	i zvogëluar
Vëllimi minutor	i zvogëluar
Qarkullimi koronar	i zvogëluar
Qarkullimi trunor	i zvogëluar
Koncentrimi i kaliumit në plazmë	i zvogëluar i rritur
Afiniteti i Hb për oksigjen	spazmi karpopedal
Kontrakcioni muskular	dhe tetania

b) Alkaloza kronike respiratore

Për alkalozën respiratore më të qëndrueshme nuk ka shumë të dhëna. Më së shpeshti zbulohet në fazën e adaptimit fiziologjik gjatë qëndrimit në lartësi dhe në shtatzëni. Hipokapnia më e qëndrueshme zë fill në anemitë e rënda, te disa sëmundje të mushkërive, në sëmundjet e sistemit nervor qendror dhe gjatë temperaturës së lartë dhe sepses. Ecuria e alkalozës kronike respiratore është bifazike. Në stadin fillestar, zvogëlohet shpejtë përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë që përcillet me stabilizimin e pH-së. Rëndom, diç mbi vlerat normale (tab. 8-11). Në fazën e mëvonshme, ulja e përqëndrimit të bikarbonateve në plazmë është pasojë e sekretimit-neto të joneve të hidrogjenit, joneve të amoniumit dhe acideve titruese me urinë. Përveç kësaj, ulja e $PaCO_2$ (hipokapnia) e zvogëlon Tm të veshkëve për reabsorbimin e bikarbonateve, me çka zvogëlohet përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë.

Gjatë këndelljes nga alkaloza kronike respiratore, rritet sinteza-neto e NH_4 dhe e acidit titrues. Rëndom mjafton mjekimi i sëmundjes, e cila ka shkaktuar alkalozën respiratore. Rrallëherë është e nevojshme që të përdoret procedura e inspirimit të përsëritur të ajrit të ekspiruar.

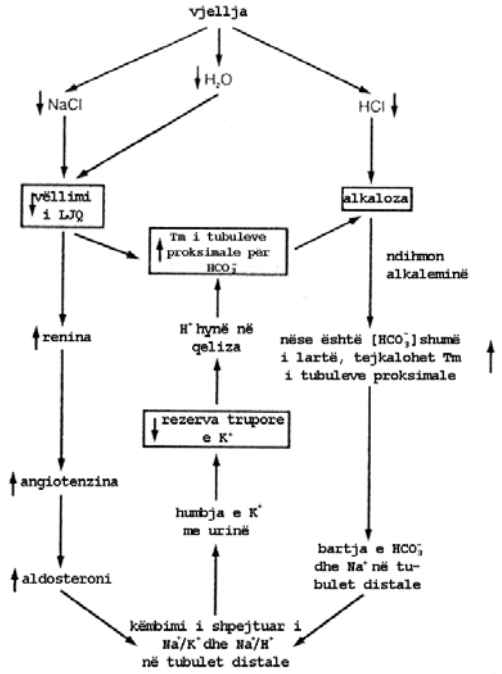


Figura 8-5. *Një varg i dukurive shkakton krijimin dhe mbështetjen e alkalozës metabolike në vjellje. Kjo ndodhë për shkak të çrregullimit të elektroliteve pas humbjes së NaCl (majtas), HCl (djathtas) dhe ujit. Humbja e HCl është e përcjellë me rritjen e përqëndrimit të bikarbonateve në plazmë, e cila përkohësisht tejkalon Tm të tubuleve proksimale. Aldosteronizmi dytësor i shkaktuar me humbjen e kripërave dhe ujit, e rritë Tm për bikarbonate dhe sekretimin e K^+. Pasojë e kësaj janë alkaloza dhe hipokaliemia. Drejtimi i shigjetave të vogla të trasha tregon rritjen (drejtimi nga lart), ose zvogëlimin (drejtimi nga poshtë).*

2. Alkaloza metabolike

Në fillim, gjejmë rritje të përqëndrimit të bikarbonateve në plazmë. Vlerat e pH dhe $PaCO_2$ janë të rritura, kurse si pasojë zvogëlohet raporti $PaCO_2/HCO_3^-$, pastaj rëndom zë fill edhe hipokaliemia.

Alkalozën metabolike e shkakton humbja e acideve p.sh. nga lukthi dhe me veshkë (fig. 8-5 dhe tab. 8-12) apo reabsorbimi i sforsuar i bikarbonateve. Vetëm veshkët dhe lukthi mund të sintetizojnë aq shumë jone bikarbonate, sa të shkaktojnë alkalozë. Që të dy organet e shndërrojnë CO_2 në H_2CO_3. Protoni, i cili lirohet me

Tabela 8-11. *Efikasiteti i puferimit në alkalozën akute dhe kronike respiratore*

		ALKALOZA AKUTE RESPIRATORE		
	VLERA NORMALE	PA KOMPENZIM	KOMPENZIMI AKUT	KRONIKE
Na^+ (mmol/L. P)	140			140
K^+ (mmol/L, P)	4,0			3,5
Cl^- (mmol/L, P)	105			112
HCO_3^-	25	25 (puferët)	19 (mbajtja renale e H^+)	11
Teprica anionike (mmolL, P)	10			11
$PaCO_2$ (kPa, P)	5,3	2,65	10,6	10,6
pH (Gj)	7,42	7,72	7,18	7,31

P - plazma; GJ - gjaku (arterial)

jonizimin e acidit organik, hudhet në lumenin e lukthit ose tubuleve renale, kurse produkti tjetër i jonizimit (HCO_3^-) shkon në lëngun jashtqelizor. Kur një pjesë e joneve të hidrogjenit kthehet në gjak, e neutralizon një pjesë të joneve bikarbonate, por kur jonet e H^+ humbin nga trupi (vjellja, sekretimi me veshkë), do të zhvillohet alkaloza. Për shkak të humbjes së njëkohëshme të lëngjeve (vjellja, urinimi i tepërt, djersitja), në këto gjendje rëndom zvogëlohet vëllimi i lëngut jashtëqelizor dhe zhvillohet hiperaldosteronizmi dytësor. Në alkalozën parësore metabolike, si përgjigje kompenzatore vërehet rritja e $PaCO_2$ prej 0.8 kPa për çdo rritje të përqëndrimit të bikarbonateve në plazmë prej 10 mmol/L. Nëse rritja e $PaCO_2$ është më e madhe ose më e vogël nga parashikimi, përveç alkalozës metabolike me gjasë ekziston edhe acidoza ose alkaloza respiratore.

Alkalozat metabolike, mund t`i ndajmë në ato që janë të varshme nga kripërat dhe në ato që nuk varen nga kripërat (tab. 8-12). Alkalozat metabolike të varshme nga kripërat, p.sh. ato që ndodhin për shkak të vjelljes ose me rastin e përdorimit të diuretikëve), janë ato që korrigjohen me kloridet (në cilëndo formë). Kjo do të thotë se kloruri i natriumit edhe përkundër hipokaliemisë e korrigjon alkalozën. Natyrisht, kur është prezente edhe hipokaliemia, duhet korrigjuar edhe atë. Ajo formë e alkalozës cilësohet me mungesën e klorideve në urinë.

Format e pavarshme nga kripërat, nuk mund të korrigjohen me klorur të natriumit, por vlen të përdoret kloruri i kaliumit. Kjo formë e alkalozës përcillet me kloride në urinë. Këtu bëjnë pjesë alkalozat me rritje parësore të aktivitetit të mineralokortikoideve, pra shembujt në të cilët, para së gjithash rritet vëllimi i lëngut jashtqelizor dhe zvogëlohet reabsorbimi i natriumit në tubulet proksimale.

a) Alkaloza konstriktive

Zë fill pran zvogëlimit (konstrikcionit) të vëllimit të lëngut jashtqelizor, për shkak të humbjes së NaCl dhe ujit gjatë humbjes së sasisë së madhe të lëngut, më së shpeshti me djersitje ose me urinim. Zvogëlimi i vëllimit të lëngut jashtqelizor e nxitë sekretimin e aldosteronit (aldosteronizmi dytësor, shih kapit. e 9-të, I). Nëse funksioni i veshkës është në rregull, atëherë rritet reabsorbimi i bikarbonateve dhe zhvillohet alkaloza. Por, nëse hipovolemia e shkakton iskeminë dhe insuficiencën akute të veshkëve, zhvillohet acidoza (shih kapit. e 28-të, IV. A).

b) Humbja e acidit klorhidrik

Humbja e acidit klorhidrik e shkakton alkalozën metabolike hipokaliemike, hipokloremike (fig. 8-5). Me vjellje humbin acidi klorhidrik, kloruri i natriumit, kaliumi dhe lëngu (stenoza e pilorusit, aspirimi i lëngut gastrik, operacioni i urëzimit, lëndimet e përcjella me sepsë dhe dëmtimet tjera të sistemit tretës). Humbja e acidit klorhidrik e rritë përqëndrimin e bikarbonateve në plazmë, gjegjësisht zhvillohet alkaloza metabolike. Kjo rritje e tejkalon Tm të veshkëve për bikarbonate, andaj me urinë humb sasia e madhe e bikarbonatit të natriumit. Kështu zvogëlohet vëllimi i lëngut jashtqelizor; zvogëlimi i filtrimit glomerular aktivizon boshtin renině-aldosteron. Ngritja e përqëndrimit të aldosteronit e shton reabsorbimin e natriumit dhe sekretimin e hidrogjenit dhe kaliumit, kurse kjo shkakton intensifikimin e alkaliemisë dhe hipokaliemisë. Për shkak të rritjes së Tm bëhet reabsorbimi më i madh i bikarbonateve në veshkë, për çka urina bëhet e thartë (acidike). Kur alkaliemia është mjaftueshëm e rëndë për të zvogëluar ventilimin mushkëror, shkaktohet rritja e $PaCO_2$, që po ashtu e rritë Tm për bikarbonate.

Tabela 8-12. *Shkallët e alkalozës metabolike*

ALKALOZAT E VARSHME NGA KRIPËRAT
Alkaloza konstriktive
Alkaloza renale
- të indukuara me diuretik, me anione që resorbohen dobët (penicilina, karbencilina, sulfatet, fosfatet)
- alkalozat posthiperkapnike
Alkalozat gastrointestinale:
- vjellja dhe shpërlarja e lukthit
- humbja e klorideve me barkqitje (me diare)
Alkaloza ekzogjene
- marrja e $NaHCO_3$
- dhënia e kripërave të acideve të forta (laktati i natriumit, citrati i natriumit etj.)
- marrja e substancave antacide
ALKALOZAT JO TË VARSHME NGA KRIPËRAT
Alkalozat renale – normotensive
- sindromi i Bartter-it
- humbja e kaliumit
- hiperkalciemia
- hipoparatireoza
Hipertensive, për shkak të rritjes së sekretimit të mineralokortikoideve
- aldosteronizmi parësor (sindromi i Conn-it)
- hiperreninizmi
- deficiti i 11- ose e 17-hidroksilazave
- pseudohiperaldosteronizmi (sindromi i Liddle-ut)
- marrja e mineralokortikoideve

c) Diuretikët

Përdorimi i diuretikëve (tiazidi, acidi etakrinik dhe fursemidi), me gjasë është shkaku më i shpeshtë i alkalozës metabolike hipokaliemike dhe hipokloremike. Diuretikët, më së tepërmi përdoren në gjendjet edematoze me aldosteronizmin dytësor, po ashtu edhe në gjendjet pa edeme, rëndom te hipertonikët. Meqë diuretikët e pengojnë reabsorbimin e klorurit të natriumit, në tubulet renale arrijnë sasi më të mëdha të NaCl. Gjatë kësaj, aldosteroni e rritë reabsorbimin e Na dhe sekretimin e joneve të H^+, kaliumit dhe amoniumit. Zë fill një

varg ndryshimesh të cilat e mbështesin alkalozën siç janë: humbja e kaliumit, hidrogjenit, klorit, aldosteronizmi dytësor dhe rritja e PCO_2. Të gjitha këto gjendje e rrisin Tm të veshkëve për bikarbonate, të cilat më vonë e intensifikojnë alkalozën.

ç) Marrja e alkalieve

Vetëm marrja e alkalieve, rrallëherë e shkakton alkalozën e rëndë metabolike, por më tepër mund të veprojë si faktor, i cili e ndihmon atë. Marrja e alkalieve (më heret në mjekimin e sëmundjeve ulçeroze të lukthit), mund të shkaktojë alkalozën metabolike kur njëkohësisht ekziston edhe nefropatia me eliminimin e kufizuar të bikarbonateve. Ngjashëm me këtë, hiperkalciemia dhe nefropatia, mund të zënë fill pas marrjes së gjatë të sasive të mëdha të qumshtit ose kalciumit gjatë marrjes së njëkohësishme të antacideve. Shkaktohet nefropatia hiperkalciemike dhe alkaloza, gjatë së cilës alkaloza e nxitë depozitimin e fosfatit të kalciumit në veshkë. Kjo është e njohur si "milk-alkali syndrom" (angl.).

d) Hiperkalciemia

Hiperkalciemia në mënyrë akute e rritë sekretimin e joneve të hidrogjenit në lukth dhe veshkë, duke e shkaktuar kështu alkalieminë. Kur hiperkalciemia nuk është e shkaktuar nga hiperparatireoza, ajo e inkibon sekretimin e parathormonit, kurse kjo e rritë Tm të veshkëve për bikarbonat dhe e ndihmon alkalozën.

C. FORMAT E PËRZIERA TË ÇRREGULLIMIT TË EKUILIBRIT ACIDO-BAZIK

Për format e përziera të çrregullimit, bëhet fjalë atëherë kur në të njëjtën kohë ekzistojnë dy ose më shumë çrregullime parësore të ekuilibrit acido-bazik. Format e përziera mund të jenë aditive, si për shembull acidoza respiratore dhe metabolike. Gjatë sëmundjes së sheqerit e cila zgjatë shumë, mund të shkaktohet kombinimi i ketoacidozës diabetike dhe acidozës uremike për shkak të nefropatisë diabetike. Kombinimet e tilla mund të përfundojnë me acidemi të rëndë dhe me shok.

Është i mundur edhe kombinimi i çrregullimeve acido-bazike me drejtim të kundërt, si për shembull, acidozat metabolike dhe alkalozat respiratore (tab. 8-13). Në këto raste pH e gjakut mund të jetë normale, e ulur ose edhe e ngritur. Kjo do të thotë se vlera pH nuk është çdo herë bazë e sigurt për vlerësimin e ekuilibrit acido-bazik. Përveç vlerës së pH-së, është e nevojshme e dhëna edhe për $PaCO_2$ dhe për përqëndrimin e bikarbonateve në plazmë. Kur e njohim çrregullimin parësor, pH normale na orienton kah çrregullimi i përzier sepse vlera normale e pH-së është shumë rrallë pasojë e reakcionit kompenzator. Sa më i rëndë të jetë çrregullimi parësor, më pak është i mundur normalizimi i pH-së, pos në format e përziera dhe kjo të drejtimit të kundërt. Gjatë çrregullimeve të thjeshta, vlerat e $PaCO_2$ dhe HCO_3^-, ndryshojnë në drejtim të njëjtë; kur ndryshimet janë të

Tabela 8-13. Shkaqet më të shpeshta të çrregullimeve të përziera të ekuilibrit acido-bazik

KOMBINIMI I ÇRREGULLIMEVE	SHEMBUJT	TË DHËNAT
1. Acidoza respiratore dhe metabolike	aresti kardiopulmonal edema e rëndë pilmonale depresioni farmakologjik i trurit	bie përqëndrimi i HCO_3^- në plazmë $PaCO_2$ normale apo e ngritur pH ekstremisht i ulët në gjak **acidemia e rëndë**
2. Alkaloza respiratore dhe metabolike	insuficienca e funksionit t mëlçisë dhe diuretikët pacientët në respirator dhe sukcionin nazogastrik	ngritet përqëndrimi i HCO_3^- në plazmë $PaCO_3$ normale apo bie ngritet pH e gjakut **alkalemia e rëndë**
3. Acidoza respiratore dhe alkaloza respiratore	shoku septik insuficienca e funksionit të veshkëve dhe sepsa predozimi i salicilateve	bie përqëndrimi i HCO_3^- në plazmë bie $PaCO_2$ pH e gjakut normale apo bie
4. Acidoza respiratore dhe alkaloza metabolike	sëmundjet kronike të mushkërive dhe diuretikët	ngritet përqëndrimi i HCO_3^- në plazmë ngritet $PaCO_2$ pH e gjakut normale apo bie
5. Acidoza akute dhe kronike respiratore	sëmundja kronike e mushkërive dhe infarkti i freskët	ngritet përqëndrimi i HCO_3^- në plazmë ngritet $PaCO_2$ bie pH e gjakut
6. Acidoza dhe alkaloza metabolike	insuficienca e veshkëve dhe vjellja vjellja dhe hipotonia (laktacidemia)	ngritet përqëndrimi i HCO_3^- në plazmë ngritet $PaCO_2$ pH e gjakut normal

drejtimit të kundërt, vlenë të mendojmë në formën e përzier. Për formën e përzier, me gjasë bëhet fjalë edhe atëherë kur ndryshimi i pH-së është i kundërt nga ai që pritet sipas çrregullimit të njohur parësor.

Në acidozën e kompensuar respiratore [HCO_3^-] e plazmës, rëndom nuk është më e lartë se 45 mmol/L, kurse në alkalozën e kompensuar respiratore rëndom nuk është më i ulët se 12 mmol/L. Mirëpo, përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë më i ulët se 12 mmol/L në alkalozën kronike respiratore sugjeron në acidozën metabolike, meqë ky përqëndrim i bikarbonateve është tepër i ulët për të sqaruar plotësisht kompensimin e acidozës respiratore. Ngjashëm me këtë, gjatë mbajtjes kronike të dioksidit të karbonit, përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë prej 50 mmol/L sugjeron në alkalozën përcjellëse metabolike, me gjasë të shkaktuar edhe me mjekimin shumë intensiv me diuretikë.

Në përgjithësi mund të thuhet se format e përziera të çrregullimit acido-bazik, janë forma të rënda të acidemisë ose alkalemisë. Nëse nuk njohim një nga çrregullimet parësore, me përmirësimin e çrregullimit tjetër, atij me kahje të kundërt, mund të shkaktojmë çrregullim edhe më të rëndë të ekuilibrit acido-bazik.

Shkaqet e formave të përziera të çrregullimit acido-bazik janë gati të gjitha gjendjet e rënda kritike (tab. 8-13), kryesisht akute, ku ecuria e tyre patogjenike dominon ose lidhet me pasojat e tyre, acideminë ose alkaleminë. Posaçërisht janë të rënda gjendjet e acidozave dhe alkalozave të përziera.

IV. Pasojat fispatologjike të çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik

Aktiviteti enzimatik është maksimal në pH optimale, andaj në bazë të kësaj varshmërie, janë klasifikuar enzimet në grupe të veçanta (p.sh. hidrolazat acidike, fosfataza alkalike etj.). Përveç kësaj, pH ndikon edhe në shkallën e disocimit të koenzimeve dhe molekuleve të substratit. Në varshmëri nga pH e tretjes, molekulet e proteinave e ndryshojnë organizimin e tyre hapësinor, andaj sipas kësaj edhe funksionin. Në organizëm gati nuk ka funksion i cili nuk tregon luhatje, varësisht nga intensiteti, shpejtësia e zanafillës dhe kohëzgjatjës së çrregullimit të përqëndrimit të joneve të hidrogjenit. Me këtë rast, rëndom zë fill një varg çrregullimesh dytësore, kurse mund të shkaktohen edhe dëmtime të reja strukturale dhe funksionale.

A. ÇRREGULLIMET E PËRGJITHSHME

Me rastin e lëkundjes së pH në kahje të acidozës, rëndom zhvillohet tendenca për hiperkaliemi, kurse në alkalozë kah hipokaliemia. Ndryshon edhe funksioni jonik i kalciumit: në acidozë rritet, kurse në alkalozë zvogëlohet. Ndryshimet e pH-së ndikojnë edhe në forcën e lidhjes së molekulave të vogla për proteinat e plazmës; kjo përfshinë edhe substancat toksike ekzogjene, që ndikojnë në shkallën e toksicitetit të tyre. Në acidozë zvogëlohet afiniteti i hemoglobinës për oksigjen, andaj përmirësohet lirimi i oksigjenit në inde (efekti i Bohr-it), kurse në alkalozë shtohet afiniteti i hemoglobinës për oksigjen. Acidoza, posaçërisht në gjendjet kronike, e shkakton ngushtimin e enëve të gjakut në qarkullimin mushkëror dhe njëkohësisht e shkakton zgjërimin e enëve të gjakut në tru; alkaloza shkakton efekte të kundërta. Po ashtu, nga ekuilibri acido-bazik varët se a do të jetë toksike sasia aktuale e amoniakut në plazmë apo jo; ndryshimet e vogëla të pH nuk e çrregullojnë ekuilibrin:

$$NH_4 + OH \underset{\leftarrow}{\overset{\rightarrow}{}} NH_3 + HOH$$

Alkaloza e çrregullon këtë reakcion duke e kthyer reakcionin e sipërm djathtas. Atëherë, lirohet sasia më e madhe e amoniakut e cila kalon lirisht përmes membranave dhe arrinë lehtë deri te vendi ku mund të jetë toksik. Në tru, nuk e pengon ciklin e Krebsit. Kështu, alkaloza e favorizon zanafillën e komës hepatike. Në acidozë, zvogëlohet afiniteti i albuminës për bilirubinë, e cila për këtë mund të shkaktojë efekte të ngjashme toksike në tru.

Dinamika e dukurive gjatë çrregullimit të ekuilibrit acidobazik, ka edhe specifikat e veta në atë se disa ndryshime intensifikohen mes veti, kurse disa zhduken. Kështu për shembull, për shkak të hipoventilimit, organizmi bie në acidozën respiratore meqë shkaktohet mbajtja e dioksidit të karbonit, rritja e përqëndrimit të acidit karbonik dhe rritja e përqëndrimit të joneve të hidrogjenit. Njëkohësisht ndodhë edhe hipoksia, gjatë së cilës rritet përqëndrimi i acidit laktik dhe rritja plotësuese e përqëndrimit të joneve të hidrogjenit (sumacioni). Në alkalozë, njëkohësisht mund të zvogëlohet përqëndrimi i kalciumit jonik dhe kaliumit në serum. Mirëpo, pranë çrregullimit të tillë elektrolitik, nuk janë të domosdoshme pengesat tjera. Në të vërtetë, në gjendjen e ngacmueshmërisë së zvogëluar neuromuskulare për shkak të hipokaliemisë, nuk do të zërë fill lehtë tetania e muskujve të skeletit. Njësoj vështirë shkaktohet paraliza në kushtet e përqëndrimit të zvogëluar të kalciumit jonik. Këtu, megjithatë ekziston rreziku nga korrigjimi i vetëm njërit çrregullim. Për shembull, normalizimi i izoluar i hipokaliemisë, mund ta nxitë lajmërimin e simptomeve të mungesës së kalciumit (tetania), bile edhe pa zvogëlimin e përqëndrimit të kalciumit të përgjithshëm në plazmë. Në të kundërten, gjatë kompenzimit të ndarë të kalciumit, mund të tregohen shenjat e hipokaliemisë. Vlenë të mendojmë edhe për ndryshimet jo të ngjashme të këtyre elektroliteve në alkalozë. Atëherë do të mbisundojnë efektet e elektrolitit, përqëndrimi i të cilit është zvogëluar më së shumti.

B. ÇRREGULLIMET KARDIOVASKULARE

Në acidozë zvogëlohet kontrakcioni i zemrës, për shkak të kompeticionit midis H^+ dhe kalciumit për vendin rregullator fiziologjik në troponinën C. Për këtë arsye, në acidozë kërcënon insuficienca e zemrës (fig. 8-6). Fatmirësisht, acidoza e zvogëlon afinitetin e albuminës për kalcium, andaj rritet fraksioni jonik i kalciumit, i cili vepron mirë në zemër. Përveç kësaj, në fazën fillestare të acidozës intensifikohet lirimi i adrenalinës, i cili ka efekt inotrop pozitiv. Megjithatë, në pH më të ulët se 7,2 mbisundon efekti kardioinkibitor i acidozës, për të cilën arsye kanoset rreziku nga insuficienca e zemrës me edemën mushkërore.

Përveq efektit inotrop negativ të acidozës në miokard, ndryshimet e përqëndrimit të kaliumit, të cilat lajmërohen gjatë çrregullimit acido-bazik, i çrregullojnë shumë proceset elektrofiziologjike të zemrës, dhe në këtë mënyrë mund të zhvillohen aritmitë e ndryshme deri në fibrilimin e barkusheve (shih kap. e 7-të, III. D). Në dinamikën e çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik, vërehet edhe reaksioni vargor, gjatë të cilit një pasojë bëhet shkak i pasojës së ardhshme, etj. Për shembull, gjatë rritjes së përqëndrimit të joneve të hidrogjenit në hipoventilim, të dy shkaqet, acidoza dhe hipoksia e rrisin në mënyrë sinergjike rezistencën vaskulare në mushkëri, e cila shkakton hipertension mushkëror, që më tej shkakton ngushtimin e enëve të vogëla të arteries pulmonale që gjithëherë kontribuon në ngarkesën edhe më të madhe të zemrës së djathtë.

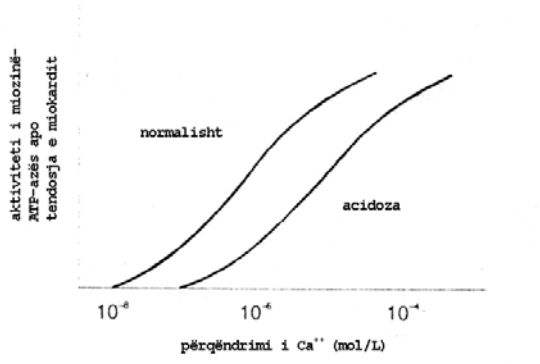


Figura 8-6. *Në acidozë është e zvogëluar ndieshmëria e proteinave kontraktile ndaj kalciumit. Andaj, është i nevojshëm përqëndrimi më i madh i Ca^{++} që të arrihet shkalla e caktuar e kontrakcionit në zemrën acidike.*

Acidoza vepron edhe në qarkullimin e gjakut të sistemit nervor qendror. Me fjalë të tjera, për shkak të dilatimit të enëve të trurit, pason rritja e shtypjes intrakraniale, dilatimi i venulave të retinës me edemë të papillës, kurse kësaj i bashkohen kokëdhëmbjet dhe përgjumësia deri në stupor dhe komë. Zhvillimi i këtyre ndryshimeve, rëndom është i ngadalshëm, por mund të shpejtohet më shumë me sedativa dhe me superinfekcione. Rëndom, encefalopatia është pa pasoja, nëse nuk është shkaktuar dëmtimi hipoksik i trurit. Alkaloza, po ashtu ka efekte të fuqishme në sistemin e gjithëmbarshëm kardiovaskular (tab. 8-10).

Edhe pse pH e qelizave matet vështirë, supozohet se pH e kësaj hapësire është diç më e ulët sesa pH e lëngut jashtqelizor (tan. 8-14). Përveç kësaj, në disa pjesë të qelizave (organeleve), vlera pH me gjasë është e ndryshme, bazuar në proceset aktuale metabolike.

V. Vlerësimi i çrregullimeve të ekuilibrit acidobazik

Çrregullimi i ekuilibrit acido-bazik, më së shpeshti e paraqet fazën e vonshme të keqësimit të sëmundjes fillestare. Për këtë arsye, vlerësimi i tij nuk është i thjeshtë, por ka rëndësi të madhe. Përndryshe, edhe vet çrregullimi i ekuilibrit acido-bazik futë në pasqyrën klinike një varg mekanizmash të rinj patogjenikë, kurse pacienti shkon te mjeku pikërisht në atë fazë të keqësimit, jo rrallë edhe në shkallë të ndryshme të çrregullimit të vetëdijes.

Tabela 8-14. *Vlerat pH të disa lëngjeve*

Plazma e gjakut	7,0 – 7,5
Lëngu intersticial	7,4
Hapësira qelizore: muskuli	6,1
mëlçia	6,9
Lëngu gastrik	1,2 – 3,0
Lëngu pankreatik	7,8 – 8,0
Pështyma	6,35 – 6,85
Urina	5,0 – 8,0
Uji i detit	7,0 - 7,5

Që të mund ta vlerësojmë çrregullimin e ekuilibrit acido-bazik, duhet përgjegjur në disa pyetje (tab. 8-13 dhe 8-15).

1. A është çrregullimi parësor i ekuilibrit acido-bazik respirator apo metabolik?
2. Nëse çrregullimi është metabolik (acidoza metabolike), a është hiperkloremike apo me tepricën anionike?
3. Nëse çrregullimi është respirator, a është ataku akut apo kronik?
4. A është çrregullimi i kompensuar apo jo?
5. Nëse nuk është i kompensuar, cila formë e përzier është prezente?

Në këto pyetje mund të përgjigjemi a) me anamnezë detale, b) me ekzaminim klinik dhe c) me të dhëna laboratorike (pH, PCO_2, PO_2 në gjakun arterial dhe me përqëndrimin e HCO_3, K^+, Na^+, Ca^{++}, Cl dhe laktatit në plazmë).

A. PARIMET E PËRGJITHSHME PËR VLERËSIMIN E EKUILIBRIT ACIDO-BAZIK

Kur të marrim të dhënat për sëmundjet e veshkëve ose sëmundjen e sheqerit, për pengesat e muskulaturës së skeletit, për ndonjë operacion abdominal, për marrjen e disa barërave (acetazolamid, fenforminë), helmeve (metanolin, etj.) ose për

Tabela 8-15. *Të dhënat në gjakun arterial me rastin e çrregullimit të metabolizmit acido-bazik*

ACIDOZA	pH	$PaCO_2$	HCO_3^- alkale	HCO_3 standarde	K^+ (i plazmës)
metabolike					rëndom ↑ (i ulur në ATR ose gjatë mjekimit me acetazolamid
stadi fillestar	↓	N	↓	↓	
kompenzimi	N	(↓)	↓	↓	
respiratore					
stadi fillestar	↓	↑	N	N	↑
kompenzimi	N	↑	(↑)	N	
ALKALOZA					
metabolike					
stadi fillestar	↑	N	↑	↑	
kompenzimi	N	(↑)	↑	↑	↓
respiratore					
stadi fillestar	↑	↓	N	N	↓
kompenzimi	N	↓	(↓)	N	

N - shenja e normales
↑ ose ↓ shenon ndryshimet parësore
(↑) ose (↓) shenon ndryshimet kompenzatore
ATR - acidoza tubulare renale

diaret e zgjatura mund të mendojmë në acidozën metabolike. Gjatë ekzistimit të encefalopative të kohëpaskohshme, duhet të mendojmë në laktacideminë-D. Të dhënat për frymëmarrje të vështirësuar e çfardo shkaku qoftë na sugjeron në acidozën respiratore.

Gjendjet e shqetësueshmërisë dhe gjendjet e përcjella me "uri" të madhe për ajër (pneumonia, sepsa, dobësia kongjestive e zemrës), mund të sugjerojnë në alkalozën respiratore, kurse vjellja, mjekimi me diuretik dhe alkalie sugjeron në alkalozën metabolike.

Me ekzaminimin e të sëmurit, mund të konstatojmë hiperventilimin me rritje të temperaturës ose pa temperaturë, hipovoleminë, tetaninë latente ose të manifestuar, pra të gjitha që mund të janë në lidhshmëri me alkalozën. Cianoza për shak të hipoventilimit ose të dobësimit të zemrës gjatë ekzistimit të stazës në mushkëri, si dhe era në aceton, flet për acidozën.

Me analizat laboratorike, mund ta vlerësojmë shkallën e çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik dhe formën e përzier të çrregullimit, pastaj ndryshimet dytësore.

Së pari do t`i përmendim vlerat normale të parame-ntrave esenciale laboratorike në gjakun arterial (nga gishti).

pH e gjakut është 7,36 – 7,44 dhe tregon gjërësinë fiziologjike të përqëndrimit të joneve të hidrogjenit. Normalisht nuk ka dallim midis meshkujve dhe femrave.

Shtypja parciale e dioksidit të karbonit ($PaCO_2$ = 4,9 – 5,9 kPa) është tregues i përqëndrimit të acidit karbonik. Me rastin e rritjes së $PaCO_2$, formohet më shumë acid karbonik, kurse me rastin e zvogëlimit, më pak. Te femrat dhe te fëmijët, vlera e $PaCO_2$ është diç më e ulët sesa te meshkujt.

Bikarbonati aktual (22 - 26 mmol.L), paraqet përqëndrimin aktual të bikarbonateve në plazmë.

Bikarbonati standard (21,2 – 25,8 mmol.L), është përqëndrimi i bikarbonateve në plazmën e gjakut plotësisht të oksigjenuar, pranë PCO_2 normale dhe temperaturës prej 38 °C. Meqë bëhet fjalë për kushte standarde, bikarbonati standard nuk varet nga PCO_2 aktual dhe tregon vetëm ndryshime metabolike. Kjo do të thotë se gjatë çrregullimeve respiratore, bikarbonati standard është normal. Në acidozat metabolike vërehet zvogëlim, kurse në alkalozat metabolike rritje të vlerave të bikarbonatit standard (tab. 8-15).

Tepricat e bazave (angl. base excess) (-2,5 - +2,5) përfshijnë bazat e përcaktuara me titrim sipas pH-së normale, pranë PCO_2 normale dhe 38 °C, e shprehen si luhatje nga koncentrimi i bikarbonatit normal standard. Vlerat negative i gjejmë në acidozat metabolike, ndërsa ato pozitive në alkalozat metabolike.

PaO_2 është 8.7 kPa, kurse përqëndrimet plazmatike të K^+ - 3.8 - 5.5 mmol/L, Na^+ = 135 - 150 mmol/L, Ca^{++} = 2,2 – 2,7 mmol/L, Cl = 100 - 106 mmol/L, tepricaa anionike = 8 - 18 mmol/L dhe laktati = 0,63 – 2,44 mmol/L. Kur të gjitha rezultatet laboratorike gjenden brenda kufijve normalë, nuk ka çrregullim të ekuilibrit acido-bazik. Mirëpo, një rezultat normal, p.sh. i pH apo i [$HCO3^-$] nuk do të thotë që është normal statusi acido-bazik. pH normal mund të tregojë ekuilibrin acido-bazik, apo acidozën e kompenzuar, pastaj ndryshimet respiratore dhe metabolike, por mund të sugjerojë edhe në format e përziera të çrregullimeve. Megjithatë, pH i ulët çdo herë sugjeron në acidozë; në pH më të ulët se 7,2 acidoza është e shkallës së rëndë. Gjatë kësaj nuk e dimë se a bëhet fjalë për acidozën respiratore apo metabolike, ose për formen e përzier të acidozës. Rritja e vlerës pH në përgjithësi na sugjeron në alkalozë. Për të caktuar dignozën përfundimtare, çdo herë është e nevojshme njohja e të gjitha, apo gati të gjitha të dhënave të përmendura laboratorike të mostrës së njëjtë të gjakut (do të thotë të kohës së njëjtë) (tab. 8-15).

B. VLERËSIMI I SHKALLËS SË DISA ÇRREGULLIMEVE ACIDO-BAZIKE

1. Acidoza respiratore

Kur gjejmë pH të ulët (7,11) pranë $PaCO_2$ të ngritur (10,6 kPa) dhe përqëndrimit normal ose të rritur të bikarbonatit aktual, vlenë të mendohet në acidozën akute respiratore (tab. 8-5). Madhësia e rënies së $PaCO_2$ sugjeron në hipoksinë e njëkohshme, e me këtë edhe në zhvillimin e mundshëm të laktacidemisë. Është shumë i rëndësishëm kujdesi për zgjatjen e acidozës akute respiratore, sepse siç kemi përmendur,

kompensimi i kësaj gjendjeje është i kufizuar në rritjen e përqëndrimit të bikarbonatit prej vetëm 2 mmol/L për çdo rritje të $PaCO_2$ prej 1,3 kPa. Për këtë, nuk mund të pritet kompensimi spontan i këtij çrregullimi, që është e rëndësishme për mjekimin e shpejtë.

Në acidozën kronike respiratore, për shkak të përgjigjes së plotë të veshkëve, gjejmë pH më pak të zvogëluar (7,31), rritje të $PaCO_2$ (10,6 kPa), rritje të përqëndrimit të bikarbonateve (deri në 40 mmol./L) dhe rënie të përqëndrimit të klorideve në plazmë. Meqë ndryshimet e bikarbonateve dhe klorideve janë të kundërta, rezultatet e elektroliteve në acidozën respiratore mund t'u ngjajnë atyre të alkalozës metabolike (ngritja e $[HCO_3]$ dhe rënia e Cl^-). Këtu na është i dobishëm përqëndrimi i kaliumit në plazmë, i cili në acidozën respiratore është normal ose i rritur, kurse në alkalozë ekziston hipokaliemia. Teprica anionike rëndom është normale, kurse $PaCO_2$ i ulët.

Kur në çrregullimin kronik respirator, në plazmë pranë rritjes së përqëndrimit të bikarbonateve gjejmë hiperkapni të theksuar, ulje të pH dhe PaO_2, duhet menduar në keqësimin akut të acidozës kronike respiratore të çfarëdo shkaku.

2. Alkaloza respiratore

Pasqyra laboratorike është e kundërt me ate të acidozës respiratore; rritja e vlerës së pH-së (në gjendje akute 7,72 kurse në ato kronike rreth 7,49), hipokapnia ($PaCO_2$ 2,6 kPa), zvogëlimi i përqëndrimit të bikarbonateve në plazmë në rreth 15 mmol/L, hipokaliemia (3,0 mmol/L), rritja e përqëndrimit të klorideve në plazmë (deri në 112 nnol/L), kurse PaO_2 kryesisht është në rregullë (tab. 8-11).

Alkaloza respiratore me zvogëlimin e shtypjes parciale të oksigjenit haset në sëmundjen akute të lartësisë dhe në formën hipoksemike të insuficiencës respiratore (shih kapit. e 27-të, V. A). Rritja e ngadalshme e tepricës anionike (14-17 mmol/L) e shpreh glukolizën e shpejtuar me rritje të përqëndrimit të piruvateve dhe laktateve, që së bashku me lirimin e joneve të H^+ nga proteinat e plazmës i kontribuon kompensimit.

Përqëndrimi i ulur i bikarbonateve dhe rritja e përqëndrimit të klorideve në plazmë janë karakteristik për alkalozën respiratore, por mund të hasen edhe në disa forma të acidozës metabolike. Hipokaliemia nuk jep ndonjë ndihmë të madhe për dallimin e këtyre dy gjendjeve, meqë paraqitet në shumë acidemi hiperkloremike. Gjendjen fispatologjike mund ta zbulojë pH arteriale dhe PCO_2 si dhe zvogëlimi i frakcionit të kalciumit të jonizuar.

3. Acidozat metabolike

Në acidozën parësore metabolike, të kompensuar, pranë pH-së normale gjejmë përqëndrim të zvogëluar të bikarbonateve në plazmë (aktuale dhe standarde) dhe ulje të $PaCO_2$ (hipokapnia). Kjo është pasojë e kompenzimit me frymëmarrje (frymëmarrja e Kussmaul-it). Ky kompensim, nuk është i mjaftuar nëse bëhet fjalë për acidoza të rënda, sepse zvogëlimi i shtypjes parciale të CO_2 është i kufizuar në 1,3 kPa. Në format e rënda të acidozës metabolike ekziston pH e ulur (< 7,35 mmol/L) dhe ulje e përqëndrimit të bikarbonateve në plazmë (< 21 mmol/L), kurse kur funksioni respirator është normal, ekziston edhe rënia e $PaCO_2$ (< 5,3 kPa).

Shumë forma të acidozës metabolike tregojnë rritje të tepricës anionike (> 15 mmol/L), për shembull kur grumbullohen sulfatet tek insuficienca e veshkëve dhe ketonet në ketoacidozën diabetike dhe alkoolike. Gjatë hiperglikemisë dhe acidozës jo ketonike, vlenë të mendohet në rritjen e përqëndrimit të laktateve dhe hidroksimalatit-β. Kur e gjejmë pH < 7,2 me përqëndrimin plazmatik të bikarbonateve < 10 mmol/L dhe K^+ > 6,5 mmol/L, kurse pacienti njëkohësisht hiperventilon, kemi të bëjmë me acidozën e rëndë metabolike. Hiperkaliemia është më e rëndësishme në acidozat metabolike, sesa në ato respiratore. Ndryshimet e pH për 0,10 i përcjellë ndryshimi i K^+ në plazmë prej 0,3 – 1,3 mmol/L, mesatarisht 0,6 mmol/L. Megjithatë, disa acidoza metabolike (p.sh. ATR), mund të jenë të përcjella edhe me hipokaliemi, për shembull, në ketoacidozën diabetike. Varësisht nga funksioni i veshkës (diureza osmotike), përqëndrimi i kaliumit mund të jetë normal ose i ulur. Për këtë arsye, duhet patur kujdes sepse gjatë mjekimit të diabetit dhe ketoacidozës mund të shkaktohet hipokaliemia e rëndë.

4. Alkalozat metabolike

Karakterizohen me rritjen e pH-së (7,5) dhe të përqëndrimit të bikarbonatit në plazmë (40 - 50 mmol/L), kurse për shkak të hipoksisë kompenzatore është i rritur $PaCO_2$ (6,6 – 8,0 kPa). Shpesh gjejmë hipokloremi dhe hipokaliemi (< 2,7 mmol/L). Urina rëndom është alkale, kurse vetëm gjatë humbjes së rëndë të kaliumit mund të jetë acidike ("aciduria paradoksale"). Kur alkaloza metabolike përcillet me zvogëlimin e vëllimit të lëngut jashtëqelizor, përqëndrimi i klorideve në urinë më së shpeshti është i ulur (< 10 mmol/L), kurse përqëndrimi i natriumit mund të jetë më i lartë se 20 mmol/L. Në të kundërten, në alkalozën metabolike për shkak të hiperfunksionit të gjëndrrës mbiveshkore, ekziston rritje e vëllimit të lëngut jashtëqelizor dhe përqëndrim i lartë i klorideve në urinë.

5. Format e përziera të çrregullimit të ekuilibrit acido-bazik

Këto forma janë më të shpeshta në popullatën e pleqëve, për shkak të sëmundjeve të shpeshta respiratore, sëmundjes ulçeroze peptidike, stenozës koronare dhe dobësimeve të shpeshta të zemrës (e tërë kjo gjendet më shpesh te duhanxhinjët), pastaj te zvogëlimi i funksionit të veshkëve. Edhe diabetin në këtë moshë e përcjellin shumë komplikime, kryesisht renale (tab. 8-13 dhe 8-14).

a) Acidoza respiratore dhe metabolike

Rëndom përqëndrimi plazmatik i bikarbonateve është i ulët, $PaCO_2$ normal ose i rritur, përqëndrimi i kaliumit i rritur, kurse pH rrezikshëm i ulët. Mbajtja e CO_2 normale (4,5 – 5,9 kPa) në acidozën e rëndë metabolike e sugjeron qartë ekzistimin e acidozës respiratore, sikur të bëhet fjalë për $PaCO_2$ prej rreth 8,0 kPa pa komplikime metabolike.

b) Alkaloza respiratore dhe metabolike

Haset shpesh te pacientët e rëndë, të mjekuar me diuretikë, ose me sondën nazogastrike. Rëndom, do të gjejmë rritje të përqëndrimit të bikarbonateve, $PaCO_2$ normale ose të ulur dhe

pH të lartë. Alkaliemia e rëndë kërkon mjekim të pavonuar. Çrregullimi metabolik e pengon kompensimin respirator të alkalozës, kurse në të njëjtën kohë hiperventilimi e frenon alkalozën metabo-like.

c) Alkaloza respiratore dhe acidoza metabolike

Përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë është i ulur, kurse $PaCO_2$ është më i ulët sesa kishte për t'iu përgjigjur kompensimit të acidozës metabolike. Pasojë e kësaj është pH normal ose i çrregulluar lehtë. Vlerësimi i komponentës respiratore është kritik.

ç) Acidoza respiratore dhe alkaloza metabolike

Këtë kombinim, më së shpeshti e japin sëmundjet e rënda kronike respiratore me mbetjen e CO_2, vjelljet e njëkohshme, ose mjekimi me diuretikë (zemra mushkërore kronike). $PaCO_2$ është e rritur, kurse përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë është i rritur më tepër sesa kishte për t'u rritur gjatë kompensimit të çrregullimit respirator. pH është normale ose e ulur pak.

d) Acidoza respiratore e përzier, akute dhe kronike

Kur keqësohet funksioni respirator gjatë acidozës kronike respiratore (p.sh. për shkak të inflamacionit të mushkërive ose nga disa barëra), do të shkaktohet ngecja edhe më e rëndë e CO_2 në mushkëri. Për shembull, i kemi këto të dhëna laboratorike: nëse $PaCO_2$ është 7,3 kPa, kurse përqëndrimi plazmatik i bikarbonateve 30 mmol/L, pH është 7,36. Me rritjen e PaCO2 në 10,0 kPa dhe të përqëndrimit të bikarbonateve në 33 mmol/L, pH do të jetë 7,27.

e) Alkaloza metabolike dhe acidoza metabolike

Ky kombinim, haset kur acidozat metabolike që zgjasin shumë (p.sh. insuficienca kronike e veshkëve ose diarea), janë të përcjella me vjellje, të cilat shkaktojnë alkalozën metabolike. Përveç kësaj, vjellja mund të shkaktojë humbjen e ujit të trupit, andaj zvogëlohet perfuzioni i indeve, i cili e nxitë laktacideminë. Përqëndrimi i HCO_3^- në plazmë dhe i $PaCO_2$ mund të luhatet shumë, në varshmëri nga madhësia e çrregullimit të veçantë, kurse pH rëndom është afër normales. Teprica anionike e zbulon acidozën metabolike.

9

Endokrinopatitë

Përmbajtja

I. Çrregullimet e tajimit të hormoneve (D. Vërbanec) ... 283
A. TAJIMI I SFORCUAR I HORMONEVE ... 283
1. Tajimi i sforcuar i hormoneve në gjëndër ... 283
2. Tajimi ektopik i hormoneve ... 283
a) Derepresioni gjenik ... 284
b) Aktivimi i qelizave të tjera hormonale ... 284
c) Hibridizimi qelizor ... 284
B. TAJIMI I PAKËSUAR I HORMONEVE ... 284
C. NDIKIMI I DISA FAKTORËVE TË PËRGJITHSHËM NË KRIJIMIN DHE TAJIMIN E HORMONEVE ... 285
II. Çrregullimet në indin e cakut (D. Vërbanec e S. Gamulin) ... 285
A. RECEPTORËT HORMONALË ... 286
1. Receptorët membranorë hormonalë ... 286
2. Receptorët brendaqelizorë hormonalë ... 288
B. RREGULLIMI HORMONAL I RECEPTORËVE ... 288
C. ÇRREGULLIMET E RECEPTORËVE SI SHKAKTARË TË DISA SËMUNDJEVE ... 288
III. Çrregullimet e metabolizmit të hormoneve (D. Vërbanec) ... 290
IV. Çrregullimet e rregullimit të sistemeve hormonale (D.Vërbanec) ... 290
A. ÇRREGULLIMET E SISTEMIT HIPOTALAMUS-HIPOFIZË-GJËNDËR E CAKUT ... 290
B. ÇRREGULLIMET E TAJIMIT TË HORMONEVE PËR SHKAK TË ÇRREGULLIMEVE TË HOMEOSTAZËS ... 291
V. Çrregullimet e funksionit të hipofizës (D. Vërbanec) ... 292
A. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË LOBIT TË PËRPARM TË HIPOFIZËS ... 292
1. Tajimi i pamjaftuar i hormoneve të lobit të përparm të hipofizës (hipopituitarizmi) ... 292
a) Pasojat e mungesës së hormoneve të lobit të përparm të hipofizës në moshën e fëmijërisë ... 292
b) Pasojat e mungesës së hormoneve të lobit të përparm të hipofizës te të rriturit ... 293
2. Tajimi i tepruar i hormoneve të lobit të përparm të hipofizës ... 293
a) Tajimi i tepruar i prolaktinës – hiperprolaktinemia ... 293
b) Tajimi i tepruar i hormonit të rritjes ... 294
c) Tajimi i tepruar i ACTH ... 295
B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË LOBIT TË PASËM TË HIPOFIZËS ... 295
1. Diabetes insipidus ... 295
2. Tajimi joadekuat i hormonit antidiuretik (sindromi Schwartz-Bartter apo SIADH) ... 295
VI. Çrregullimet e funksionit të gjëndrës tiroide (D. Vërbanec) ... 295
A. TIREOTOKSIKOZA DHE HIPERTIREOZA ... 295
1. Çrregullimet e përgjithshme fispatologjike në tireotoksikozë ... 296
2. Sëmundja e Basedow-it (Graves-it) ... 297
3. Gusha shumënyjëshe toksike dhe adenoma toksike ... 298
B. HIPOTIREOZA ... 298
1. Hipotireoza me nivel të ndryshëm të zanafillës ... 298
a) Hipotireoza parësore ... 298
b) Hipotireoza hipofizare (dytësore) ... 298
c) Hipotireoza hipotalamike (tretësore) ... 298
d) Hipotireoza për shkak të pandieshmërisë periferike ndaj hormoneve të gjëndrës tiroide ... 299
2. Hipotireoza në periudha të ndryshme moshore ... 299
a) Hipotireoza te të rriturit (miksedema) ... 299
b) Kretenizmi dhe hipotireoza juvenile ... 299
C. GUSHA E THJESHTË (JOTOKSIKE) ... 299
VII.Çrregullimet e funksionit të gjëndrës mbiveshkore (D. Vërbanec) ... 301
A. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË KORES SË GJËNDRËS MBIVESHKORE ... 301
1. Hiperfunksioni i kores së gjëndrës mbiveshkore ... 302
a) Tajimi i tepruar i kortizolit (sindromi i Cushing-ut) ... 302
b) Tajimi i tepruar i aldosteronit (hiperaldosteronizmi) ... 304
ba) Aldosteronizmi parësor (sindromi i Conn-it) ... 304
bb) Aldosteronizmi dytësor ... 305
c) Tajimi i tepruar i androgjeneve ... 305
ca) Hiperplazioni kongjenital adrenal ... 305
cb) Sindromi adrenogjenital te të rriturit ... 306
2. Hipofunksioni i kores së gjëndrës mbiveshkore ... 306
a) Hipofunksioni parësor i kores së gjëndrës mbiveshkore (sëmundja e Addison-it) ... 306
b) Hipofunksioni dytësor i kores së gjëndrës mbiveshkore ... 307
B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË PALCËS SË GJËNDRËS MBIVESHKORE ... 307
VIII. Çrregullimet e funksionit të gjëndrës paratiroide (D. Vërbanec) ... 307
A. ÇRREGULLIMET ME KRIJIM TË SHTUAR TË PTH (HIPERPARATIREOZA) ... 308
1. Hiperparatireoza parësore ... 308
2. Hiperparatireoza dytësore ... 308
3. Hiperparatireoza tretësore ... 308
4. Pseudohiperparatireoza (krijimi ektopik i PTH) ... 308
B. ÇRREGULLIMET ME KRIJIMIN E ZVOGËLUAR TË PTH (HIPOPARATIREOZA) ... 308
C. PANDIESHMËRIA E ORGANIT EKZEKUTIV NË VEPRIMIN E PTH ... 309
IX. Çrregullimet e funksionit të gjëndrave seksuale (D. Vërbanec) ... 309
A. TESTISI ... 309
1. Hipogonadizmi ... 309
a) Hipogonadizmi hipergonadotropik (parësor) ... 310
b) Hipogonadizmi hipogonadotropik (dytësor) ... 310
2. Hipergonadizmi ... 311
B. VEZORJA ... 311
1. Hipofunksioni i vezores (hipogonadizmi te femrat) ... 311
a) Mungesa kronike e ovulacionit pa estrogjene ... 311

b) Mungesa kronike e ovulacionit me prezencën e estrogjeneve 311
2. Hiperfunksioni i vezoreve (hipergonadizmi te femrat) 311
X. Testet endokrinologjike funksionale (M. Dumiq) 312
A. LOBI I PËRPARM I HIPOFIZËS (ADENOHIPOFIZA) 312
1. Hormoni i rritjes - hormoni somatotrop (HR) 312
2. Hormoni adrenokortikotrop (ACTH) 312
3. Hormoni tireotrop (TSH) 313
4. Prolaktina 313
5. Gonadotropinet: hormoni që stimulon folikulet (FSH) dhe hormoni i luteinizimit (LH) 313
B. LOBI I PASËM I HIPOFIZËS (NEUROHIPOFIZA) 313
1. Testi i përqëndrimit 314
2. Testi i pitresinës 314
C. TIROIDA 314
D. KORJA E GJËNDRËS MBIVESHKORE 314
1. Testi deksametazonik 314
2. Testi metopironik 315
3. Testi i stimulimit me ACTH 315
a) Testi i shkurtër ACTH 315
b) Dhënia e ACTH-së me infuzion 315
c) Testi i zgjatur me dhënien intramuskulare të ACTH 315
E. GJËNDRAT SEKSUALE 315

Në organizmin shumëqelizor, ekzistojnë ndërmjetësues të panumërt kimik mesqelizorë të cilët drejtojnë shumë funksione të rëndësishme, për shembull, rritjen, diferencimin dhe metabolizmin e qelizave të indeve dhe organeve të ndryshme. Këto mund të jenë molekula të thjeshta, siç janë jonet apo aminoacidet e modifikuara, apo molekulat e ndërlikuara sikur peptidet, proteinat apo steroidet. Sipas largësisë në të cilën ndërmjetësuesit kimik mesqelizorë veprojnë flasim për veprimin autokrin, parakrin apo endokrin (fig. 9-1).

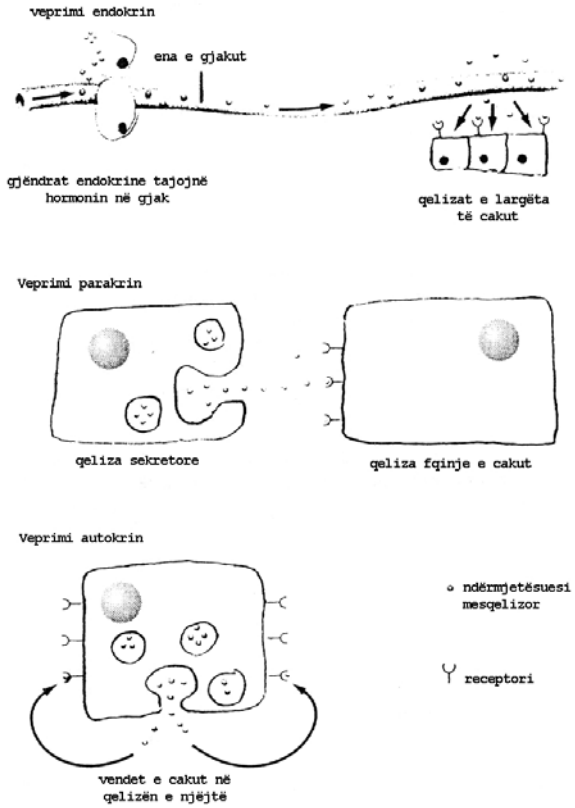


Figura 9-1. *Mënyra e veprimit të ndërmjetësuesve kimikë mesqelizorë*

Në veprimin apo sekretimin *autokrin*, në qelizë vepron ndërmjetësuesi kimik, i cili zë fill në vetë qelizën. Shembull i veprimit të tillë është veprimi i disa faktorëve të rritjes në rritjen e qelizave të tumorit. Disa e përmendin edhe nocionin e të ashtuquajturit "veprim intrakrin". Në këtë rast, ndërmjetësuesit veprojnë brenda vetë qelizës në të cilën sintetizohen (për shembull sinteza dhe veprimi i androgjenit dihidrotestosteronit brenda qelizës së indit të cakut).

Në veprimin *parakrin*, ndërmjetësuesit e krijuar kimikë veprojnë vetëm në qelizat fqinje të cakut. Shembull i veprimit parakrin është veprimi i transmitorëve nervorë. Më në fund, në rastin kur ndërmjetësuesi tajohet në gjak dhe vepron në qelizat e largëta të cakut flasim për veprim *endokrin*, kurse ndërmjetësuesin kimik e quajmë hormon.

Ndërmjetësuesit e njejtë kimikë, mund të veprojnë në më shumë mënyra. Kështu, disa peptide të vogla mund të funksionojnë edhe si neurotransmitorë (parakrin) edhe si hormone sistemore (endokrin). Nocioni hormon, para së gjithash ka të bëjë me substancën e cila tajohet në gjak dhe vepron si efektor kimik në indet tjera. Sot janë të njohur mbi njëqind substanca të tilla. Ato ndahen në tri grupe të mëdha: peptidet, steroidet dhe aminet. Në këtë kapitull, do të kufizohem vetëm në prezentimin e çrregullimeve të gjëndrave klasike endokrine dhe të hormoneve të tyre, kurse të tjerat do të gjenden në pjesët tjera të librit, posaçërisht në kapit. e 10-të.

Endokrinopatitë janë çrregullime të punës së gjëndrave me tajim të brendshëm, apo të veprimit të hormoneve të tyre. Në endokrinopati, mund të manifestohen veprimet e sforcuara apo të dobësuara të hormoneve, kështu që i dallojmë endokrinopatitë *hiperfuksionale* dhe *hipofunksionale.*

Endokrinopatitë *glandulare* apo *të gjëndrave,* përfshijnë çrregullimet e gjëndrave endokrine dhe të mekanizmave të tyre rregullues. Nëse çrregullimet janë jashtë gjëndrave endokrine apo sistemeve të tyre rregullatore, flasim për endokrinopatitë *jashtëgjëndrore* apo *ekstraglandulare.*

Endokrinopatitë glandulare mund të jenë pasojë e çrregullimeve në gjëndër e cila tajon hormonin e caktuar, apo e çrregullimit në sistemin i cili e mbikëqyrë veprimin e kësaj gjëndre. Çrregullimin në gjëndër e quajmë *endokrinopati parësore,* ndërsa çrregullimi i sistemit rregulator mund të jetë në nivele të ndryshme. Në sistemin e gjëndrave, të cilat janë të varshme nga hipotalamusi dhe hipofiza, çrregullimet në punën e gjëndrave të cakut (korrja e gjëndrës mbiveshkore,

gjëndra tiroide, gjëndrat seksuale), të cilat janë pasojë e çrregullimit në hipofizë, i quajmë *endokrinopati dytësore,* kurse çrregullimet të cilat zënë fill për shkak të çrregullimeve të hipotalamusit, i quajmë *endokrinopati tretësore.* Në çrregullimet e punës së gjëndrave, tajimi i të cilave nuk është i rregulluar me boshtin hipofizo-hipotalamik (p.sh. gjëndrat paratiroide), endokrinopatitë dytësore janë pasojë e çrregullimit të homeostazës, të cilën e shkaktojnë çrregullimet konsekuente të tajimit të hormoneve.

Çrregullimet e punës së gjëndrave të cilat tajojnë më shumë hormone (hipofiza, korrja e gjëndrës mbiveshkore) mund të jenë të kufizuara në tajimin e vetëm një hormoni (endokrinopatitë e pjesërishme), apo mund të jetë i çrregulluar tajimi i të gjitha hormoneve (endokrinopatitë e plota).

Në rastin e funksionit të zvogëluar të gjëndrave, tajimi themelor i hormonit mund të jetë i mjaftueshëm, por rezerva funksionale të jetë e zvogëluar, kështu që shenjat e hipofunksionit të paraqiten në rastin e mbingarkimit. Endokrinopatitë e tilla janë *te fshehura* apo *latente*, për dallim nga ato *të shprehura* apo manifeste, në të cilat pasojat e çrregullimeve hormonale manifestohen në tërë ecurinë e sëmundjes.

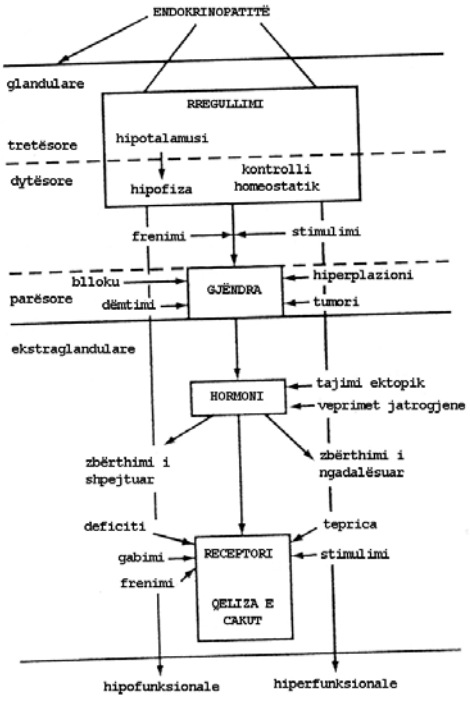


Figura 9-2. *Mekanizmat themelorë të endokrinopative.*

Duke marrë parasysh mekanizmin themelor patogjenik, endokrinopatitë mund të zënë fill për shkak të çrregullimit në tajimin e hormoneve, çrregullimit në bartjen e hormoneve, çrregullimit në mekanizmin e veprimit të hormoneve në indet e cakut, çrregullimit në metabolizmin dhe tajimin e hormoneve, si dhe për shkak të dhënies së hormoneve (endokrinopatitë jatrogjene). Endokrinopatitë gjëndrore janë çrregullime të tajimit të hormoneve nga gjëndrat endokrine. Endokrinopatitë jashtëgjëndrore, mund t`i shkaktojnë tajimi i hormonit nga burimi jashtë gjëndrave endokrine (krijimi ektopik i hormoneve), si dhe mekanizmat tjerë të përmendur themelor (fig. 9-2).

I. Çrregullimet e tajimit të hormoneve

Shumica e çrregullimeve endokrine janë pasojë e krijimit të shtuar apo të mangët të një apo më shumë hormoneve. Veç disa përjashtimeve, çrregullimet e tilla klinikisht rëndom zënë fill gradualisht, bile as ndërprerja e përnjëhershme e tajimit të disa hormoneve nuk shkakton pasoja të drejtpërdrejta.

A. TAJIMI I SFORCUAR I HORMONEVE

Tajimi i sforcuar i hormonit të veçantë, mund të ketë më shumë shkaktarë. Për shembull, tireotoksikoza mund të zërë fill për shkak të krijimit të sforcuar të hormonit në vet gjëndrën, për shkak të krijimit të TSH, gjegjësisht TRH, për shkak të ngacmimit jofiziologjik të gjëndrës tiroide me kundërtrupa për receptorët për TSH, për shkak të procesit inflamator dhe me këtë edhe të lirimit të sasive më të mëdha të hormoneve nga gjëndra tiroide, për shkak të hiperfunksionit autonom, krijimit ektopik apo marrjes së sasive më të mëdha të preparateve të hormoneve të gjëndrës tiroide për mjekim.

Ekzistojnë dy forma të përgjithshme fispatologjike të tajimit të sforcuar të hormoneve.

1. Tajimi i sforcuar i hormonit në gjëndër

Gjëndra e cila normalisht tajon këto hormone, fillon t`i tajon në sasi të rritur, meqë zë fill tajimi i pavarur (hiperplazioni, tumori), apo çrregullimi i lidhjes reciproke kontrolluese e cila rregullon tajimin e hormonit (hipertireoza, sëmundja e Cushing-ut, akromegalia).

2. Tajimi ektopik i hormonit

Tumoret me prejardhje joendokrine, mund të tajojnë hormone apo substanca, të cilat veprojnë si hormone normale. Tajimin e tillë e quajmë ektopik.

Për shkak të tumorit, niveli i ngritur i hormonit mund të shkaktojë simptome, si ato të cilat zënë fill kur këtë hormon në sasi tepër të mëdha e krijon vet gjëndra. Këtë gjendje e quajmë *sindromi ektopik hormonal*. Shembulli më i mirë është sindromi i Cushing-ut, i cili zhvillohet te pacientët me karcinomën e bronhit kur ky tumor tajon ACTH (shih pjesën VII. A1).

Shkaqet e krijimit ektopik të hormonit ende janë jo mjaft të njohura. Njohuritë e sotme për këtë janë të përmbledhura në tri mekanizma fispatologjikë:

a) Derepresioni gjenik

Çdo qelizë e diferencuar e trupit përmban informatën gjenike për të gjitha proteinat e organizmit. Kjo do të thotë se secila qelizë teoretikisht mund të tajojë edhe cilindo hormon polipeptid. Në qelizën e ndryshuar malinje, mund të aktivohen gjenet deri atëherë të paaktivuar, të cilët ndryshe e kontrollojnë krijimin e hormonit të caktuar në gjëndrën përkatëse endokrine, kështu që ai fillon të tajohet ektopikisht. Në favor të këtij mekanizmi, flet fakti se ektopikisht tajohen vetëm hormonet polipeptidikë. Kjo shpjegohet me atë se për fillimin e tajimit të tyre është e nevojshme vetëm sinteza e mARN përkatëse. Përkundër kësaj, sinteza e hormoneve steroide përfshinë disa shkalla, prej të cilave secila katalizon enzimin specifik, kështu që ka pak gjasa ndryshimi i njëkohshëm me të cilin në vendin ektopik do të sintetizoheshin të gjithë enzimet e nevojshme.

b) Aktivimi i qelizave të tjera hormonale

Qelizat të cilat tajojnë hormone, nuk gjenden vetëm në gjëndrat endokrine, por edhe në indet tjera.

Aftësia e krijimit të hormoneve polipeptide në indin endodermal ka prejardhje prej asaj, se qelizat me aftësi të tajimit të hormoneve në embriogjenezë prej kreshtës embrionale janë transferuar në shtresat e endodermës. Këto qeliza quhen qelizat APUD (angl. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation cells, shih kapit. e 10-të, VI). Ato i grumbullojnë bashkëdyzimet paraardhëse të amineve, i dekarboksilojnë dhe i shndërrojnë në amine biogjene. Pos kësaj, mund të tajojnë hormone polipeptide. Prezenca dhe aktiviteti i qelizave APUD në tumore e shpjegon krijimin ektopik të hormonit në disa tumore me prejardhje joendokrine.

c) Hibridizimi qelizor

Është e mundur që disa tumore që tajojnë hormone në mënyrë ektopike, krijohen me bashkimin e "qelizave joendokrine" neoplastike me ato endokrine. Me këtë zë fill fenotipi i përzier qelizor, i cili e tajon hormonin.

Në tabelën 9-1. Janë treguar hormonet më të shpeshtë, të cilët tajohen ektopikisht tumorët, të cilët janë të lidhur me ta, si dhe çrregullimet klinike dhe sindromet të cilët zënë fill për shkak të tyre.

B. TAJIMI I PAKËSUAR I HORMONEVE

Pos disa përjashtimeve (p.sh. kalcitonina), tajimi jo i mjaftuar i hormonit shkakton gjithënjë çrregullime patologjike. Patogjeneza e proceseve të cilët i dëmtojnë gjëndrat dhe e zvogëlojnë tajimin e hormonit është

Tabela 9-1. *Hormonet që më së shpeshti tajohen në mënyrë ektopike, tumoret që i tajojnë dhe pasojat që shkaktohen*

HORMONET	TUMORI	PASOJAT KLINIKE/METABOLIKE
ACTH dhe lipotropina (β-MSH endorfina, enkefalina)	karcinoma e bronkit, timoma, tumori i pankreasit, karcinoidi i bronkit, tumorët e vezores, tumorët e sistemit digjes-tiv	sindromi i Cushing-ut, alkaloza hipokaliemike
vazopresina	karcinoma e bronkit, adenokarcinoma e pankreasit	hiponatriemia dilutive, sindromi i tajimit joadekuat të ADH
gonadotropinet	hepatoblastoma, tumorët e pankreasit dhe të tjerët të sistemit digjestiv, karcinoma e mushkërive, koriokarcinoma, karcinoma e gjirit, melanoma	puberteti i parakohshëm, gjinekomastia
PTH	karcinoma epidermoide e mushkërive, hipernefroma, hepatoma, tumori i pankreasit dhe tumorët tjerë të sistemit digjestiv	hiperkalciemia
OAF (angl. Osteoclast activating factor)	mieloma multipe, limfomi i Burkitt-it dhe limfomet e tjera	hiperkalciemia
TSH	koriokarcinoma, karcinoma epidermoide e mushkërive, mezotelioma	hipertireoza
somatomedinet (IGF 1 e 2)	tumorët mezodermalë dhe mezenkimalë	hipoglikemia
eritropoetina	feokromocitoma, hepatoma	eritrocitoza
VIP	tumorët e pankreasit, karcinoma e mushkërive, feokromocitoma	barkqitjet

relativisht e njohur mirë. Kësaj i takojnë infekcioni, (p.sh. tuberkuloza mund të shkaktojë insuficiencën e gjëndrës mbiveshkore), lëndimi i enëve të gjakut (infarkti), si dhe nekroza e indit për shkaqe të tjera (diabeti si pasojë e pankreatitit) Procedurat terapeutike (rrezatimi, intervenimet kirurgjike), poashtu mund të shkaktojnë insuficiencën e gjëndrave endokrine, si dhe çrregullimet imunologjike (proceset autoimune: sëmundja e Hashimoto-s), tumoret, marrja e pamjaftueshme e substancave të nevojshme për krijimin e hormoneve (jodi), si dhe çrregullimet e trashëguara (shkurtabiqët hipofizarë).

C. NDIKIMI I DISA FAKTORËVE TË PËRGJITHSHËM NË KRIJIMIN DHE TAJIMIN E HORMONEVE

Ndryshimet e tajimit të hormoneve dhe pasqyra klinike e sëmundjeve të veçanta endokrine, varen nga *mosha* në të cilën paraqiten. Për shembull, për shkak të tajimit të shtuar të hormonit të rritjes para mbylljes së epifizave, do të zërë fill gjigantizmi, kurse nëse kjo ngjanë pas ndërprerjes së rritjes, zhvillohet akromegalia.

Nocioni *hipertireozat e maskuara,* ka të bëjë në hipertireozën e cila gjendet në personat e moshuar, kurse manifestohet vetëm me çrregullimet kardiovaskulare (insuficiencën e zemrës, fibrilimin e atriumeve), dobësimin e muskujve dhe me humbjen e peshës.

Çrregullimet tjera të shumëta siç janë *ndryshimi i temperaturës së ambientit, sëmundjet e ndryshme* si dhe ndikimi i medikamenteve të ndryshme mund të ndryshojnë tajimin e hormoneve. Është e nevojshme të njihen për kuptimin e mekanizmave të vet çrregullimeve, por edhe për shpjegimin e të dhënave laboratorike dhe të analizave hormonale.

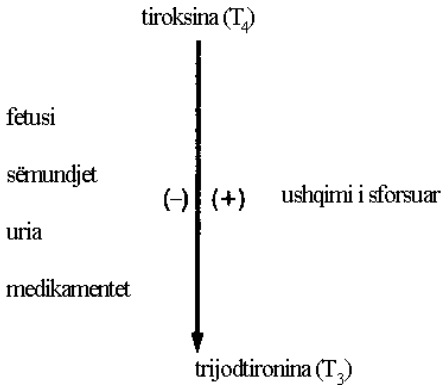


Figura 9-3. *Faktorët që ndikojnë në shndërrimin periferikë të T_4 në T_3*

Për shembull, shndërrimi periferik i tiroksinës në trijodtironinë, në disa gjendje është dukshëm i ndryshuar. Në urri përqëndrimi i T_3 në serum zvogëlohet pakrahasueshëm më shumë se përqëndrimi i proteinave të serumit, të cilat e bartin hormonin. Kur uria zgjatë, përqëndrimi i T_3 vijon të bie një javë, mbetet i ulët rreth një muaj, e atëherë ngadalë fillon të kthehet në vlerën normale. Ulja maksimale e përqëndrimit të T_3 në serum gjatë urisë është 50%, kurse ngritja maksimale e përqëndrimit të rT_3 (forma joaktive, "reverze" e cila ka jod në atomin C-5') rreth 100%. Zvogëlimi i përqëndrimit të T_3 është i kushtëzuar me shndërrimin e zvogëluar të T_4 në T_3, kurse ngritja e T_3 më shumë është e kushtëzuar me zbërthimin e ngadalësuar metabolik sesa me shndërrimin e T_4 në rT_3. Për dallim prej kësaj, ushqimi i sforcuar (më shumë se 8,4 kJ në ditë), mesatarisht e rritë përqëndrimin e T_3 kurse e ulë rT_3.

Sëmundjet e shumëta (anoreksia nervoza, sëmundjet kronike, pneumonia, etj.), poashtu mund ta zvogëlojnë shndërrimin periferik të T_4 në T_3 dhe ta zvogëlojnë zbërthimin e rT_3.

Dozat e mëdha të glukokortikoideve, për shkak të veprimit në hipotalamus dhe hipofizë e frenojnë lirimin e TSH. Në mënyrë dytësore veprojnë edhe në shndërrimin periferik të T_4 në T_3: në dozë prej 8 deri 12 ng në ditë, zvogëlojnë përqëndrimin e T_3 për rreth 40%, krahas ngritjes së njëkohshme të rT_3.

Në gjak hormonet e gjëndrës tiroide dhe hormonet steroide janë të lidhur për proteinat e plazmës, kështu që ekziston baraspesha midis tiroksinës së lirë dhe asaj të lidhur (është e lidhur më së shumti për globulinë, të cilën e quajmë TBG). Ajo normalisht është dukshëm në anën e formës së lidhur: TBG · T4 ↔ TGB + T4. Në shtatzëni dhe gjatë marrjes së kontraceptivëve oralë (niveli i lartë i estrogjeneve), përqëndrimi i TBG ngritet. Pos kësaj, përqëndrimi i TBG në sëmundjet kronike të mëlçisë dhe në sindromin nefrotik për shkak të ndikimit të androgjeneve dhe steroideve anabolike bie. Janë përshkruar edhe gjendjet e krijimit të rritur apo të zvogëluar të TBG në disa familje.

Acidi acetil-salicilik dhe difenil-hidantoina, zënë vendet e lidhjes në TBG dhe e shtyjnë tiroksinën.

II. Çrregullimet në indin e cakut

Ekzistojnë gjendje në të cilat gjëndra endokrine funksionon normalisht, tajimi dhe transporti i hormoneve nuk janë të çrregulluar, por nuk ka përgjigje të indit të cakut në veprimin e hormonit, gjegjësisht ekziston e ashtuquajtura *pandieshmëria hormonale* (rezistenca). Më atë rast, gjithëherë përqëndrimi i hormoneve në plazmë është normal apo i ngritur pranë shenjave të njëkohshme të mungesës së veprimit të hormonit. Ngritja e përqëndrimit të hormonit zë fill kur mungesa e veprimit të hormonit me lidhjen reciproke kthyese shkakton tajimin e shtuar të hormonit.

Pandieshmëria në hormon, mund të jetë e shkaktuar me mungesën e aktivimit të hormonit kur ajo vijon në indin e cakut, me çrregullimet receptorëve, gjegjësisht të mekanizmave efektorë postreceptorë në qelizë, me krijimin e kundërtrupave ndaj hormoneve apo receptorëve të hormoneve dhe me mungesën e qelizave të cakut. Meqë çrregullimet e sistemeve të receptorëve të hormoneve më atë rast janë me të rëndësishmit, ato do t`i përshkruajmë hollësisht.

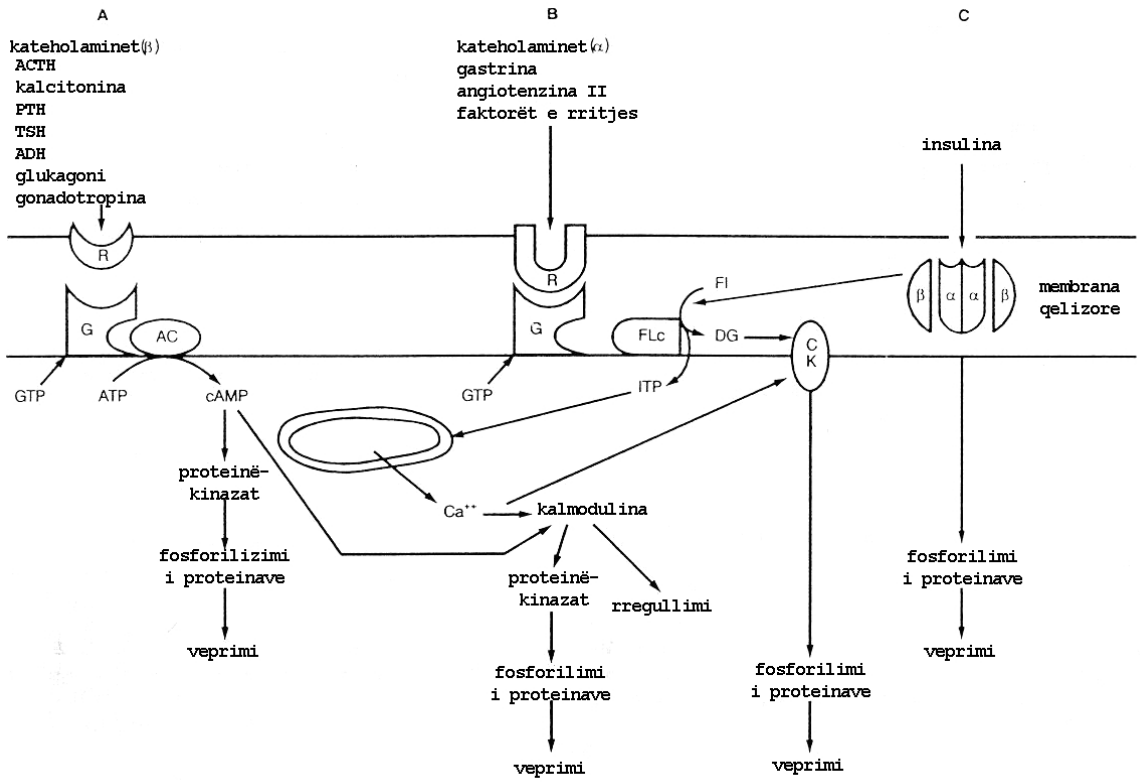


Figura 9-4. *Skema e veprimit të hormoneve në receptorët membranorë. Duke u lidhur për receptorin, grupi i hormonit A aktivon adenilat-ciklazën e cila katalizon sintezën e cAMP. cAMP aktivon grupin proteinë-kinaza (A). Këta enzime fosforilizojnë proteinat dhe e ndryshojnë aktivitetin e tyre që manifestohet si veprim hormonal. Grupi i hormonit (B), vepron në atë mënyrë që me lidhje për receptor e aktivon fosfolipazën C (FLc). Ky enzim merr pjesë në shndërrimin e fosfatidil-inozitolit (FI, fosfolipidinozitol) në inozitol-trifosfat (ITP) dhe diacil-glicerol (DG). ITP stimulon kalimin e Ca^{++} nga rrjeta endoplazmatike në citozol DG dhe Ca^{++} aktivojnë proteinë-kinazat C (CK), të cilat me fosforilimin e proteinave ndryshojnë aktivitetin e tyre (veprimi hormonal). Ca^{++} lidhet për proteinen rregulatore kalmodulinën, e cila ndikon në funksionin e enzimeve të shumtë, midis të cilave janë adenil-ciklaza dhe proteinë-kinazat e varshme nga Ca^{++}-kalmodulina. Ndryshimi i gjithëmbarshëm i funksionit të qelizës, manifestohet si veprim hormonal. Inzulina (C), duke u lidhur për α-nënnjësinë receptorike aktivon β-nënnjësitë, të cilat janë tirozinë-proteinë-kinaza. Me fosforilimin e proteinave fillojnë veprimet inzulinike. Pos kësaj, inzulina nxiton këmbimin e fosfolipideve membranore (psh. FI). Në kuadër të receptorit A dhe B gjenden proteinat rregullatore G të cilat e lidhin GTP. Me këtë, ato rregullojnë reakcionin e receptorit dhe enzimit. Çrregullimet mund të jenë në receptorët, proteinat-G apo në krijimin e lajmëtarëve dytësorë.*

A. RECEPTORËT HORMONAL

Hormonet me qarkullim arrijnë deri te organi ekzekutiv, në të cilin "i njohin" makromolekulat specifike (*receptorët*). Hormonet dhe receptorët së bashku krijojnë strukturën (kompleksin) hormon-receptor. Kjo strukturë është kushti themelor i fillimit të veprimit periferik të hormonit, me ç'rast hormoni bartë informatën qelizës e cila pastaj kryen programin e vet biologjik. Andaj hormoni quhet *lajmëtari i parë*. Sipas asaj se a janë të vendosur në membranën qelizore apo gjenden në qelizë, dallohen *receptorët membranorë* dhe *ata të brendshëm.*

1. Receptorët hormonal membranorë

Lidhja e hormoneve (dhe ndërmjetësuesve të tjerë mesqelizorë), për receptorët të cilët janë të vendosur në sipërfaqen e qelizës stimulon mekanizmat brenda-qelizorë, të cilët ndërmjetësojnë stimulimin e përgjigjes qelizore (fig. 9-4). Në këtë bartje të porosive nga receptorët membranorë në strukturat efektore qelizore marrin pjesë ndërmjetësuesit e ndryshëm kimik brenda-qelizorë, të cilët i quajmë lajmtarë të dytë (fig. 9-5).

Njohja e hollësishme e mekanizmave ndërmjetësues brendaqelizorë e mundëson kuptimin e çrregullimeve të shumtë, në të cilët këta mekanizma marrin pjesë tërthorazi apo drejtpërdrejtë.

Hormonet e shumëta stimulojnë, apo më rrallë e frenojnë veprimin e adenilat-ciklazës e cila krijon adenozinë monofosfatin ciklik (cAMP). Në strukturën receptorike adenilat-ciklaza është e lidhur me vet receptorin përmes proteinës-G. Proteinat-G i takojnë familjes së proteinave të ngjashme, të cilat e lidhin GTP. Ato janë të ndërtuara në strukturën e receptorëve të shumtë membranorë ku funksionalisht lidhin receptorin me enzim dhe rregullojnë funksionin e enzimit ashtu që e stimulojnë (proteinat-Gs), apo i frenojnë (proteinat-Gi). Proteinat-G janë të ndërtuara nga tri nënnjësi, α, β dhe γ. Nënnjësia α lidhë GTP apo GDP, ka aktivitet të GTP-azës dhe drejtpërdrejtë vepron në aktivitetin e enzimit. Nënnjësitë β dhe γ krijojnë dimerin, i cili inaktivon nënnjësinë α kur ajo është në kompleks me to.

Në shembullin e strukturës receptorike e cila stimulon aktivitetin e adenilat-ciklazës, do të përshkruajmë si punon struktura e tërë (fig. 9-6).

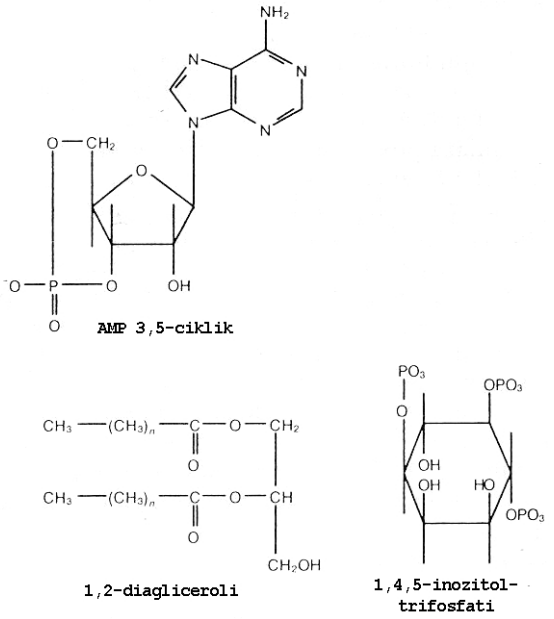


Figura 9-5. *Ndërtimi i lajmëtarëve të dytë brendaqelizorë, ndërmjetësuesve brendaqelizorë kimikë, të cilët jepen në fig. 9-4.*

Struktura e tillë përmban proteinën-G_s me nënnjësinë-G_s-α. Kur në receptor nuk është i lidhur hormoni, struktura është në gjendje inaktive. Atëherë, për nënnjësinë-Gs-α është i lidhur GDP, ai është në kompleks me nënnjësitë α dhe γ , kurse adenilat-ciklaza është inaktive. Lidhja e hormonit për receptor shkakton ndarjen e GDP dhe lidhjen e GTP për nënnjësinë G_s-α dhe ndarjen e saj nga dimeri β dhe γ.

Tani nënnjësia Gs-α për të cilën është i lidhur GTP e stimulon aktivitetin e adenilat-ciklazës dhe krijimin e cAMP-së. Njëkohësisht, por më ngadalë veprimi i GTP-azë së nënnjësisë Gs-α hidrolizon GTP në GDP, gjë që shndërron strukturën receptorike në gjendje inaktive. Përqëndrimi brendaqelizor i cAMP, varet nga baraspesha e krijimit dhe zbërthimit, gjegjësisht veprimit të adenilat-ciklazës dhe fosfodiesterazës (fig. 9-7).

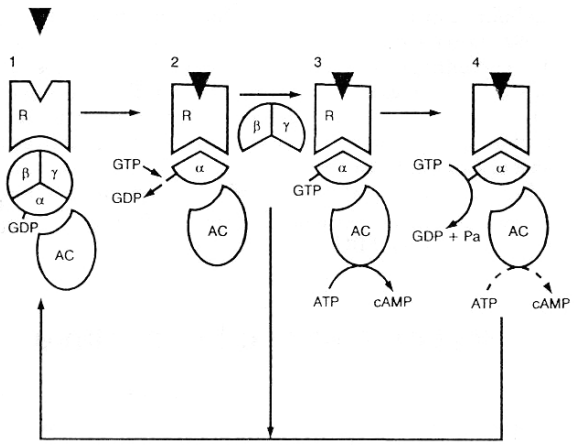


Figura 9-6. *Cikli funksional i proteinës G, në strukturën receptorike me adenil-ciklazën. 1. Gjendja inaktive. 2. Aktivimi: lidhja e hormonit (H), disocimi i G_s-α-nënnjësisë dhe zëvendësimin e GDP me GTP. Gjendja aktive: në G_s-α-nënnjësinë është i lidhur GTP, adenilat-ciklaza është e stimuluar. 3. Inaktivimi: aktiviteti GTP-azë hidrolizon GTP dhe struktura kthehet në gjendje inaktive.*

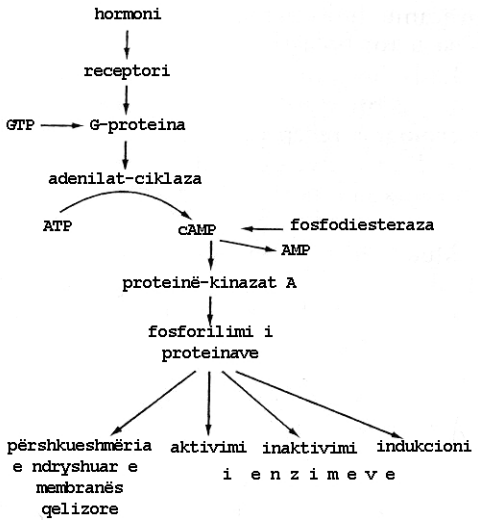


Figura 9-7. *Bartja e porosive në sistemin e adenilat-ciklazës.*

Kur në strukturën receptorike proteina Gi është me nënnjësinë Gi-α, hormoni frenon aktivitetin e adenilat-ciklazës.

Proteinat-G janë të inkuadruara edhe në strukturën e receptorit me fosfolipazën C. Ky enzim çanë fosfatidil-inozitol-difosfatin në lajmtarët tjerë inozitol-trifosfatin dhe diacil-glicerolin.

Në mekanizmat e bartjes së brendshme të porosive është përfshirë fosforilimi i proteinave (fig. 9-7). Kështu, cAMP stimulon aktivitetin e proteinkinazave A, diacil-gliceroli stimulon aktivitetin e proteinë-kinazave C, të cilat janë të varshme nga Ca^{++}, kurse inozitol-trifosfati stimulon kalimin e Ca^{++} prej rrjetës endoplazmatike në citosol, kurse receptorët inzulinikë në pjesën e brendshme kanë veprim të tirozinë-kinazës (fig. 5-1).

Bartja e shumë porosive varet nga ndryshimi i përqëndrimit të Ca^{++} në pjesët e veçanta të qelizës. Këto ndryshime zënë fill me kalimin e Ca^{++} nëpër kanalet përkatëse në membranën qelizore. Ndryshimet e përqëndrimit të Ca^{++} janë të lidhura mes veti në mënyrë që ngritja e përqëndrimit të Ca^{++} në vendin e caktuar mund ta rritë hyrjen e mëtejme të Ca^{++} në qelizë. Andaj ngritja e përqëndrimit të Ca^{++} zgjerohet në formë të valës nëpër hapësirën qelizore duke i përfshirë në ecurin hapësinore dhe kohore strukturat e veçanta qelizore. Kjo ka rëndësi të dihet meqë edhe shumë çrregullime nuk varen nga përqëndrimi apsolut i Ca^{++} por nga ndryshimi i ecuris hapsinore dhe kohore në qelizë (për shembull çrregullimet e kontraktilitetit dhe relaksimit të miokardit, shih kapit. e 25-të, I).

2. Receptorët brendaqelizor hormonalë

Receptorët për steroide dhe hormonet tiroide, gjenden në bërthamën qelizore ku veprojnë si rregullator të shprehjes gjenike. Mekanizmi i veprimit të tyre hollësisht është përshkruar në kapit. e 2-të, III. A).

B. RREGULLIMI HORMONAL I RECEPTORËVE

Shumë faktorë mund ta ndryshojnë përqëndrimin apo afinitetin e receptorëve hormonal, kurse kryesori është përqëndrimi i hormonit homolog dhe hormoneve të tjera. Kështu, mund të dallohen disa lloje të rregullimit hormonal. Kur hormoni e rregullon numrin e receptorëve të vet flasim për autorregullimin, kurse heterorregullimi është rregullim i receptorëve hormonalë me hormone plotësisht të ndryshëm.

Për shembull, faktori kryesor, i cili e përcakton numrin e receptorëve në qelizat e ndieshme në inzulinë është përqëndrimi i vet inzulinës në gjak. Te diabetikët mund të gjenden kombinimet e adipozitetit, hiperglikemisë dhe të përqëndrimit të ngritur të inzulinës në qarkullim, por edhe zvogëlimi i numrit të receptorëve inzulinikë në qelizat e indeve periferike (autorregullimi).

Shembull i heterorregullimit është dukuria që estrogjenet në mitër e rrisin numrin e receptorëve për progesteron, duke përgatitur mitrën për veprimin e progesteronit. Përveç kësaj, progesteroni e zvogëlon sasinë e receptorëve në mitër. Rregullimi i ndieshmërisë së sistemit kardiovaskular në aminet β-adrenergjike, poashtu është një shembull i heterorregullimit. Hormonet e gjëndrës tiroide shkaktojnë grumbullimin dhe rritjen e numrit të receptorëve β-adrenergjikë në muskulin e zemrës. Kjo rritje është pjesërisht përgjegjëse për ndieshmërinë e shtuar të miokardit në kateholamine në tireotoksikozë.

Dhënia e përsëritur e hormoneve apo medikamenteve, shpesh shkakton pandieshmërinë graduale në veprimin e tyre. Kështu, kateholaminet β-adrenergjike shkaktojnë rezistencë specifike të muskulit të zemrës në dhënien e përsëritur të këtyre amineve, por jo edhe në medikamentet, të cilat nuk veprojnë përmes receptorëve β-adrenergjikë. Konsiderohet se kateholaminet më këtë rast e pengojnë lidhjen funksionale të receptorëve me proteinen-G rregullatore dhe kështu e zvogëlojnë mundësinë e stimulimit të sistemit adenilat-ciklazës. Ky mekanizëm shumë shpejtë fillon të veprojë (për një minutë). Edhe veprimi i kateholamineve mund të zvogëlojë numrin e receptorëve në membranën e qelizës (i ashtuquajturi zvogëlim rregullator, angl. receptor down-regulation). Antagonistët hormonalë (antihormonet), poashtu mund të ndikojnë në veprimin e hormonit në indin e cakut, në mënyrë që ta pengojnë krijimin normal të strukturës hormon-receptor. Është e mundur edhe ajo që receptorët e njëjtë i zëjnë hormonet e ndryshme nëse janë prezentë në përqëndrim të lartë. Për shembull, androgjenet, nëse japen në dozat (e larta) farmakologjike, mund t'i zënë receptorët për estradiolë në mitër.

C. ÇRREGULLIMET E RECEPTORËVE SI SHKAQE TË DISA SËMUNDJEVE

Çrregullimet e receptorëve hormonal, mund të jenë të trashëguara apo të fituara. Gati për të gjithë receptorët hormonal janë përshkruar mutacionet, të cilat shkaktojnë pandieshmërinë e trashëguar të indeve për hormonet përkatëse. Mutacionet rrallë e ndryshojnë funksionin e strukturës së receptorit, kështu që ajo është aktive edhe kur për receptorë nuk është i lidhur hormoni. Me disa shembuj do t`i tregojmë *çrregullimet e trashëguara të receptorëve.*

Mutacioni i gjenit për receptorët androgjen është njëri nga shkaqet e varianteve të ndryshme të pseudohermafroditizmit mashkullor (shih kapit. e 18-të, IV. A3). Mutacionet në mënyrë të ndryshme mund ta ndryshojnë strukturën e gjenit me pasoja të ndryshme. Mutacionet që shkaktojnë mungesën e receptorëve androgjen në formën më të rëndë manifestohen si *feminizëm testikular* i plotë. Personat e tillë kanë kromozomet XY, testiset e mbajtura në hapësirën e barkut (të cilët më së shpeshti tajojnë sasinë e rritur të testosteronit), kurse organet e jashtme seksuale kanë formën e organeve femrore. Një nga variantet e hermafroditizmit të trashëguar mashkullor, për shkak të

pandieshmërisë së indit të cakut zë fill me mutacionin e gjenit për 5-α-reduktazën dhe mungesën konsekutive të enzimit. Ky enzim e shndërron testosteronin në formën aktive të dihidrotestosteronit , i cili është forma aktive e androgjeneve në shumicën e indeve.

Pseudohipoparatireoza është pandieshmëri e indeve të cakut në parathormonin. Në këtë sëmundje, ekziston hipokalciemia dhe hiperfosfatemia pranë përqëndrimit të ngritur të PTH në plazmë. Shkak i çrregullimit është mutacioni i gjenit për nënnjësinë-G_s-α të receptorëve për PTH. Meqë proteina-G gjendet në strukturën e receptorëve për hormonet e shumta polipeptide, në disa pacientë, krahas pandieshmërisë së indeve të cakut për PTH, janë të pandieshme edhe indet e cakut për hormonet tjera (ACTH, TSH, ADH), me mungesën më pak apo më shumë të shprehur të veprimit të këtyre hormoneve.

Mutacionet e nënnjësive G_s-α mund të shkaktojnë edhe aktivimin e receptorëve. Këto janë mutacionet e rralla, të cilat e shkaktojnë humbjen e aktivitetit GTP-az të saj, kështu që GTP nuk kalon në GDP dhe mungon inaktivimi i proteinës-G_s. Kështu, struktura e receptorit është e stimuluar edhe kur hormoni nuk është i lidhur për receptor. Mutacionet e tilla janë shkaqe të rralla të çrregullimeve të trashëguara të receptorëve, por si mutacione somatike në adenomet e gjëndrave endokrine shkaktojnë krijimin e pavarur dhe të tepruar të hormonit (shih më vonë).

Çrregullimet e fituara të receptorëve të hormoneve, mund të jenë të shkaktuara me faktorët hormonalë, metabolikë, toksikë dhe imunologjikë, si dhe me mutacione somatike të gjeneve për receptorë.

Veprimet rregullatore të hormoneve në receptorë janë të përshkruar në pikën C. Kur këto veprime janë joadekuate, shkaktojnë çrregullime të ndryshme. Për shembull, indukcioni i receptorëve β-adrenergjikë me tajim të tepruar të hormoneve tiroide në hipertireozë kontribuon në rritjen e frekuencës së punës së zemrës dhe vëllimit minutor në këtë sëmundje.

Kur hormonet kanë ndërtim dhe receptorë të ngjashëm me rastin e ngritjes së përqëndrimit, mund të lidhen në receptorët heterologë dhe të stimulojnë aktivitetin e tyre. Për shembull, tajimi i rritur i hormonit të rritjes në akromegali stimulon receptorët prolaktine dhe te femrat shkakton galaktorenë.

Çrregullimet metabolike mund ta ndryshojnë përgjigjen e indeve të cakut në veprimin e hormoneve. Për shembull, në ketoacidozë është i zvogëluar afiniteti i receptorëve inzulinikë për inzulinën, gjë që e zvogëlon ndjeshmërinë e indeve ndaj veprimit të inzulinës (shih kapit. e 5-të, I. A2).

Funksionin e receptorëve, mund ta çrregullojnë helmet e ndryshme (shih kapit. e 21-të, III. G) duke përfshirë edhe toksinet bakteriale. Për shembull, kolera-toksina shkakton barkqitje të vrullshme dhe kështu e inaktivon aktivitetin GTP-az të nënnjësisë G_s-α të proteinës G të receptorëve hormonalë të enterociteve (shih kapit. e 1-rë, III. A3).

Në sëmundjet e shumëta autoimune krijohen kundërtrupa të drejtuara kundër receptorëve hormonalë (dhe të tjerëve) (shih kapit. e 14-të, II. B). Veprimi i tyre mund të jetë stimulator kur imitojnë veprimin e ligandit normal (për shembull, në sëmundjen e Basedow-it apo Graves-it), apo bllokues kur duke zënë receptorin, e pengojnë lidhjen e ligandit (për shembull në miastenia gravis).

Mutacionet somatike në tumore, mund t`i atakojnë gjenet për receptorët hormonalë. Qelizat tumorale të cilat përmbajnë mutacione të tilla kanë përgjigje të ndryshme në veprimet hormonale nga qelizat e indit normal, prej të cilit është krijuar tumori. Mutacionet stimuluese somatike janë konstatuar në adenomat adeno-hipofizare dhe në adenomat e gjëndrës tiroide. Adenomat me mutacione të tilla e prodhojnë sasinë e tepruar të hormonit të rritjes, gjegjësisht hormoneve tiroide, pavaresisht nga faktorët mbikëqyrës hormonalë.

Ndryshimet molekulare në mutacionet e përmendura janë të ndryshme. Në adenome të adenohipofizës janë konstatuar mutacionet të cilat e godasin gjenin për nënnjësinë G_s-α të strukturës receptorike për faktorin, i cili e liron hormonin e rritjes. Këto mutacione e anulojnë aktivitetin GTP-az të nënnjësisë G_s-α. Struktura receptorike e cila përmbanë nënnjësinë G_s-α të mutuar është përherë aktive pa marrë parasysh se a është i lidhur ligandi për receptor. Në adenomet e gjëndrës tiroide janë përshkruar mutacionet e gjeneve për TSH, të cilët e ndryshojnë strukturën e receptorit kështu që ai është aktiv edhe kur nuk është i lidhur për te TSH.

Janë shumë të rëndësishme mutacionet e gjeneve për receptorët estrogjenë dhe progesterone në qelizat e karcinomës së gjirit dhe endometrit. Karcinoma e gjirit është tumori më i shpeshtë malinj te femrat. Në zanafillën e këtij tumori, marrin pjesë edhe estrogjenët si promotorë, meqë stimulojnë proliferimin e epitelit gjëndror të gjirit (shih kapit. e 19-të, I. 2), duke vepruar përmes receptorëve estrogjenë. Qelizat e ndryshuara malinje të karcinomës së gjirit mund të përmbajnë receptorë estrogjenë të cilët funksionojnë, si dhe në qelizat e epitelit normal gjëndror. Qelizat e tilla rëndom përmbajnë edhe receptorë, të cilët estradioli i indukon duke stimuluar përmbajtjen e tyre gjenike. Andaj, ekzistimi i receptorëve progesteronë në qelizat e karcinomës së gjirit tregon se në këto qeliza është mbajtur sistemi i veprimit të estradiolit (shih fig. 2-18).

Mirëpo, mutacionet somatike në qelizat e karcinomës së gjirit mund të shkaktojnë ndërprerjen e sintezës së receptorëve estrogjenë dhe progesteronë, apo ta ndryshojnë strukturën dhe funksionin e tyre. Ky është shkak i ndryshueshmërisë së madhe të përgjigjes së karcinomës së gjirit të pacienteve të veçanta në veprimet hormonale, duke përfshirë edhe mjekimin hormonal. Mjekimi hormonal me të cilin zvogëlohet tajimi apo veprimi i estrogjenit çon deri te zvogëlimi i gjatë apo humbja e metastazave në 80% të pacientëve me karcinomën e gjirit, qelizat e të cilës përmbajnë receptorë estrogjenë dhe progjesteronë. Përkundër kësaj, mjekimi i tillë është i suksesshëm vetëm në 10% të pacientëve me tumor të cilët nuk përmbajnë këta receptorë. Shohim se

varshmëria hormonale e karcinomës së gjirit varet nga përmbajtja e receptorëve estrogjenë dhe progesteronë. Për këtë arsye, përcaktimi i tyre në karcinomën e gjirit është udhëtregues i rëndësishëm për zgjedhjen e mjekimit. Ngjashëm është edhe me karcinomën e endometriumit.

III. Çrregullimet e metabolizmit të hormoneve

Përqëndrimi i hormoneve në plazmë varet nga tajimi dhe zbërthimi i tyre. Shpejtësia e zbërthimit mund të çrregullohet dhe kjo pa marrë parasysh tajimin dhe shfrytëzimin e tij normal, do të ndikojë në përqëndrimin e hormonit në qarkullim. Zbërthimi i hormonit dhe inaktivimi i tij ngjanë në indin e cakut dhe në organet tjera, posaçërisht në mëlçi dhe veshkë.

Andaj në rastin e dëmtimit të funksionit të mëlçisë dhe të veshkëve janë të çrregulluar metabolizmi dhe tajimi i shumë hormoneve. Këto çrregullime janë përshkruar në kapitujt e 28-të, IV. B2 dhe 30-të, VII. D).

IV. Çrregullimet e rregullimit të sistemeve hormonale

Në tajimin e shumicës së hormoneve në mënyrë të tërthortë apo të drejtpërdrejtë, ndikojnë produktet e tyre përfundimtare apo veprimet metabolike. Më këtë rast mekanizma të rëndësishëm janë *lidhjet e përkundërta negative dhe pozitive,* me të cilat rregullohet aktiviteti i shumicës së sistemeve hormonale. Fiziologjikisht shumë më i shpeshtë është sistemi i lidhjes së përkundërt negative (shih kapit. e 1-rë, II. B).

A. ÇRREGULLIMET E SISTEMIT HIPOTALAMUS-HIPOFIZË-GJËNDËR E CAKUT

Midis hipotalamusit dhe rajoneve të tjera të trurit (sistemit limbik, trurit të mesëm etj.), ekzistojnë lidhjet e begatshme nervore, kështu që sinjalet nervore prej shumë rajoneve mund t`i aktivojnë qelizat neurosekretore hipotalamike. Me ndërmjetësimin e hipotalamusit sistemi nervor qendror (SNQ), rregullon funksionin e lobit të përparmë të hipofizës. Tajimin e hormonit të lobit të përparmë të hipofizës e mbikëqyrin faktorët specifikë hipotalamikë çlirues dhe inkibues (fig. 9-8).

Faktorët e lirimit të: CRH - kortikotropinës, LHRH - hormonit luteotrop, CHRF - hormonit të rritjes, TRH - TSH, PRF - prolaktinës. PIF është faktori i cili e frenon lirimin e prolaktinës, GH është hormoni i rritjes. Me vizë të plotë janë treguar ndikimet stimuluese, kurse me të ndërprerë ndikimet inkibitore.

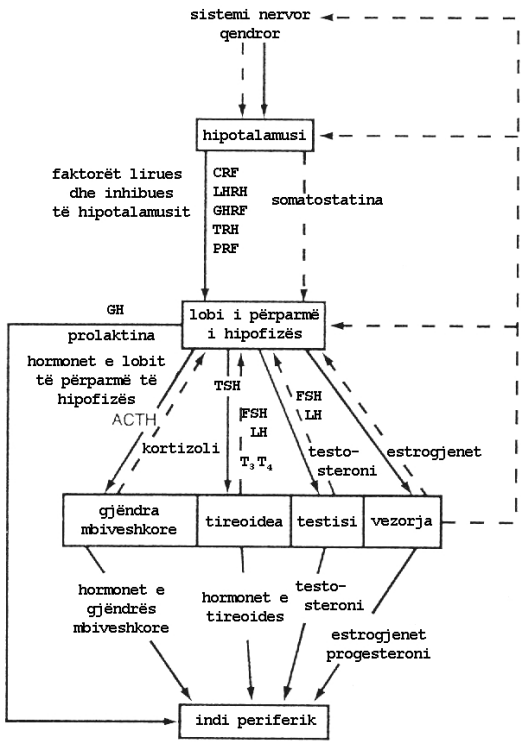


Figura 9-8. *Raporti midis sistemit nervor qendror, hipotalamusit, hipofizës, si dhe gjëndrave të cakut dhe indeve.*

Më rastin e funksionimit të lidhjeve reciproke në sistemin hipotalamusi-hipofiza-gjëndrat e cakut, sipas kohëzgjatjes i dallojmë *lidhjet e gjata reciproke* (hipofiza, gjegjësisht hipotalamusi-gjëndra e cakut), *lidhjet e shkurtëra reciproke* (hipofiza-hipotalamusi) dhe *lidhjet ultra të shkurtëra reciproke* (hormonet vetë frenojnë tajimin vetanak).

Shumica e sistemeve të lidhjeve të gjata reciproke (prej gjëndrave të cakut deri te lobi i përparmë i hipofizës, hipotalamusi dhe rajoneve të tjera të trurit) është inkibitore, gjegjësisht hormoni të cilin e tajojnë gjëndrat e cakut e zvogëlon tajimin e hormoneve hipofizare apo faktorëve çlirues, të cilët normalisht e stimulojnë gjëndrën e cakut. Lidhja reciproke, përkohësisht mund të jetë edhe pozitive (p.sh. përqëndrimi i lartë i estrogjenit mund ta stimulojë lirimin e LHRH). Veç kësaj, mekanizmi i lidhjes reciproke poashtu vepron me "përqëndrim kufitar" të caktuar (angl. set point), ngjashëm me veprimin e termostatit. Në gjendjet e ndryshme siç janë stresi apo sëmundjet neuroendokrine, niveli i këtij përqëndrimi kufitar mund të jetë i ndryshuar. Kjo e çrregullon mekanizmin normal rregullator kthyes. Në sistemin hipotalamusi-hipofiza-gjëndra e cakut *endokrinopatia parësore* shënon se çrregullimi qëndron në vet gjëndrën ekzekutive endokrine. Endokrinopatia *dytësore është e kushtëzuar me çrregullimin në hipofizë, kurse ajo tretësore* në hipotalamus (fig. 9-9).

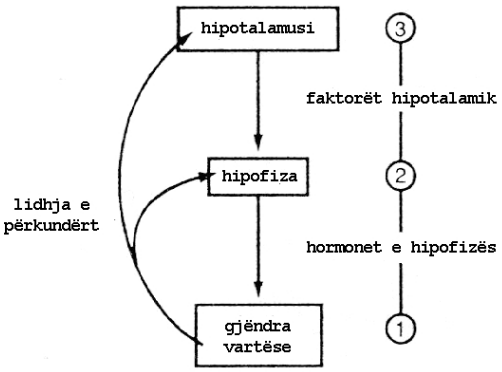


Figura 9-9. *Nivelet e çrregullimit në endokrinopatitë parësore, dytësore dhe tretësore:*
1 = çrregullimet në nivelin e gjëndrës ekzekutive (të cakut) (endokrinopatia parësore),
2 = çrregullimi në nivelin e hipofizës (endokrinopatia dytësore),
3 = çrregullimi në nivelin e hipotalamusit (endokrinopatia tretësore).

Për shembull, sindromi i Cushing-ut si endokrinopati parësore, mund të zhvillohet për shkak të tajimit të pavarshëm të kortizolit nga krijesat e reja të gjëndrës mbiveshkore (çrregullimi parësor është në të). Mirëpo, tajimi i sforcuar i kortizolit, i lidhur me hiperplazionin e korës së gjëndrës mbiveshkore, zë fill edhe në mënyrë dytësore, për shkak të tajimit të shtuar të ACTH-së nga lobi i përparmë i hipofizës. Pastaj, sindromi i Cushing-ut mund të jetë pasojë e ngacmimit të sforcuar të hipofizës dhe në mënyrë konsekuente të gjëndrës mbiveshkore me CRF nga hipotalamusi, gjë që paraqet endokrinopatinë tretësore.

Tajimet e hormoneve mund të bëhen të pamjaftueshme për shkak të ndryshimeve në nivelet e ndryshme të mekanizmave rregullatore. *Sindromi i Kallmann-it* është shembull i një çrregullimi të tillë. Për shkak të tajimit të pamjaftuar të një faktori hipotalamik (LHRH), përqëndrimet e gonadotropinës dhe testosteronit janë shumë të ulëta, kështu që këta persona nuk kanë pubertet. Zhvillohet dukja eunuhoide dhe çrregullimet tjera të lidhura për mungesën e androgjenëve. Dhënia e LHRH të sintetizuar e ngritë përqëndrimin e të dy gonadotropineve (LH dhe FSH), e kjo do të thotë se çrregullimi është i vendosur mbi nivelin e hipofizës.

Sindromi i Kallmann-it është shembull i hipogonadizmit tretësor. Hipogonadizmi dytësor zë fill për shkak të dëmtimit të hipofizës. Në këtë çrregullim është i ulët përqëndrimi i gonadotropineve dhe hormoneve të gjëndrave gjiniore. Përqëndrimi i gonadotropineve nuk ngritet me dhënien e LHRH. Hipogonadizmi parësor është i shkaktuar me çrregullimet e gjëndrave seksuale. Për shkak të ndërprerjes së lidhjes reciproke kthyese është i rritur tajimi i gonadotropineve (shih fig. 9-8).

B. ÇRREGULLIMET E TAJIMIT TË HORMONEVE PËR SHKAK TË ÇRREGULLIMIT TË HOMEOSTAZËS

Çrregullimet e ndryshme të homeostazës e ndryshojnë tajimin e hormoneve, rregullimi i të cilëve nuk varet nga hipotalamusi dhe hipofiza (inzulina, glukagoni, hormoni paratiroid, aldosteroni dhe disa hormone gastrointestinale). Kontrolli i tajimit të këtyre hormoneve varet nga përqëndrimi i substancave të ndryshme në gjak (glukoza, kalciumi, përqëndrimi dhe vëllimi i gjakut), kurse vijon poashtu me ndihmën e mekanizmave me lidhje të përkundërta negative dhe pozitive. *Çrregullimi parësor (endokrinopatia parësore)* e shënon çrregullimin në gjëndrën endokrine, kurse *çrregullimet dytësore (endokrinopatia dytësore),* zënë fill për shkak të çrregullimeve të mekanizmave homeostatike. Për shembull, në aldosteronizmin dytësor tajimi i rritur i aldosteronit është pasojë e ngacmimit që ka prejardhjen jashtë gjëndrës mbiveshkore, para së gjithash nga qarkullimi i dobët i gjakut nëpër veshkë (shih pjesën VII. A1b). Përkundër, aldosteronizmi parësor (sindromi i Conn-it), është tajimi pavarshëm i rritur i aldosteronit nga tumori apo korja hiperplastike e gjëndrës mbiveshkore. Shumë shembuj të endokrinopative parësore dhe dytësore janë dhënë në tekstin e mëtejmë.

Tabela 9-2. *Hormonet hipofizare dhe faktorët e tyre rregullatorë hipatalamikë (hormonet)*

HORMONI I HIPOFIZËS	FAKTORI RREGULLATOR (HORMONI) NGA HIPOTALAMUSI
hormoni i rritjes	faktori i cili e liron hormonin e rritjes (nga angl. Growth hormone, GHRH, GHRF)
(somatotropina, HR, STH	somatostatina (angl. somatotropin release-inhibiting hormon SRIF, SRIH)
kortikotropina, hormoni adrenokortikotrop (ACTH)	faktori që liron kortikotropinën (CRF)
tireotropina (TSH)	faktori i cili liron tireotropinën (TRH)
hormoni folikulostimulues (FSH)	faktori i cili liron gonadotropinet (GnRF)
hormoni luteinizues (LH)	faktori i cili liron LH (LHRH, LHRF)
prolaktina (PRL)	faktori i cili frenon tajimin e PRL (PIF)
	faktori i cili stimulon tajimin e PRL (PRF)

V. Çrregullimet e funksionit të hipofizës

Tajimin e hormoneve të lobit të përparmë të hipofizës e mbikëqyrë lidhja e përkundërt negative, në të cilën hormonet e gjëndrave të cakut veprojnë në nivelin e hipofizës dhe hipotalamusit, duke e bllokuar krijimin e hormoneve trofike të veta, si dhe sistemin nervor qendror me ndihmën e hormoneve (faktorëve) hipotalamike (fig. 9-7). Tajimin e secilit hormon të lobit të përparmë të hipofizës e mbikëqyrë faktori specifik hipotalamik (tab. 9-2).

A. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË LOBIT TË PËRPARM TË HIPOFIZËS

Çrregullimet më të rëndësishme të shkaktuara me tajimin e tepruar, apo të mangshëm të lobit të përparmë të hipofizës janë treguar në tabelën 9-3.

1. Tajimi i mangët i hormoneve të lobit të përparmë të hipofizës (hipopituitarizmi)

Hipopituitarizmi është pasojë e mungesës së hormoneve të lobit të përparmë të hipofizës. Gjendja në të cilën mungojnë të gjitha hormonet e hipofizës, quhet *panhipopituitarizëm*, përkundër *hipopituitarizmit monotrop*, në të cilin ekziston mungesa e vetëm një hormoni.

Hipopituitarizmi parësor, zë fill kur çrregullimi përfshinë vet hipofizën. Më së shpeshti kemi të bëjmë me çrregullime vaskulare (nekroza postpartale - sindromi Sheehan, vaskuliti, aneurizma), tumoret, infeksionet (tuberkulozi, luesi, meningjiti), shkaqet jatrogjene (intervenimet kirurgjike, rrezatimi), çrregullimet metabolike etj. Është përshkruar edhe forma idiopatike e cila është e trashëguar, kurse më së shpeshti shkakton tajimin e pamjaftuar të hormoneve të veçanta. *Hipopituitarizmi dytësor* zë fill për shkak të çrregullimit në nivel më të lartë (infundibullumi i hipofizës, hipotalamusi apo pjesët e trurit jashtë hipotalamusit).

Lobi i përparm i hipofizës ka rezervë të dukshme funksionale, kështu që shenjat klinike të mungesës së hormonit paraqiten vetëm kur është shkatërruar më se 70 - 75% të lobit të përparmë. Shenjat klinike të hipopituitarizmit janë shumë të ndryshueshëm, ndërsa varen nga mosha e të sëmurit, shpejtësia e zanafillës dhe kohëzgjatja e çrregullimit, që e ka shkaktuar, si dhe nga vet hormoni tajimi i të cilit është i mangët.

a) Pasojat e mungesës së hormoneve të lobit të përparmë të hipofizës në moshën fëminore

Roli kryesor i hormoneve të rritjes është rregullimi i rritjes, që e realizon me faktorin e rritjes, të ngjashëm me inzulinën (IGF-I, sipas anglishtes insulin-like growth factor I, më heret i quajtur somatomedina C), nën ndikimin e të cilit krijohet në mëlçi. Në plazmë, IGF-I është i lidhur për bartësin proteinik. Lidhet për receptorët specifikë, të cilët sipas strukturës janë të ngjashëm me receptorët e inzulinës, kurse gjenden në membranat e qelizave të mëlçisë, limfociteve, adipocitet dhe qelizave të tjera. IGF-I vepron në mënyrë anabolike dhe ngjashëm me inzulinën. Rritjen shkurtabiqe (nanosominë), mund ta shkaktojnë çrregullimet, të cilat përfshijnë cilindo nivel të krijimit dhe veprimit të hormoneve të rritjes: hipotalamusi-hormonet hipotalamike-hipofiza-hormoni i rritjes-IGF-I dhe indi periferik. Është përshkruar dukuria familjare e nanosomisë, e cila bartet në mënyrë recesive dhe të cilën e karakterizon përqëndrimi i ulët i hormonit të rritjes në gjak. Përkundër kësaj, në të ashtuquajturat *nanosomitë e Laron-it* (përfshinë popullatën rreth Mediteranit), është shprehimisht i ngritur përqëndrimi i hormonit të rritjes në gjak, por përqëndrimet e IGF-I janë shumë të ulëta. Shkak është me gjasë pandieshmëria e qelizave të mëlçisë ndaj veprimit të hormonit të rritjes, gjegjësisht çrregullimi i krijimit të IGF-I. Në Pigmejët afrikan, poashtu është i zvogëluar tajimi i IGF-I. Në rastet e rralla të nanizmit është konstatuar mungesa e receptorëve IGF-I.

Për shkak të mungesës së hormonit të rritjes dhe të hormoneve të tjerë të lobit të përparmë, paraqitet ngecja në rritje dhe zhvillimi i pamjaftuar i karakteristikave dytësore seksuale (infantilizmi hipofizar). Shkaku më i shpeshtë është tumori kraniofaringeoma, megjithëse dëmtimet organike shpesh nuk mund të vërtetohen. Te pacientët nuk mbyllen epifizat dhe rritja vazhdon pas pubertetit, por gjithëherë ngecë dukshëm në krahasim me rritjen normale.

Tabela 9-3. *Çrregullimet që shkaktojnë tajimin e tepruar apo të mangët të hormonit të lobit të përparmë të hipofizës*

HORMONI	TAJIMI I TEPRUAR	TAJIMI I MANGSHËM
hormoni i rritjes	akromegalia gjigantizmi	shkurtabiqësitë
prolaktina	amenorea steriliteti galaktorea	insuficienca e laktacionit
ACTH	sëmundja e Cushing-ut	hipofunksioni dytësor i gjëndrës mbiveshkore
TSH	hipertireoza hipofizare	hipotireoza dytësore
LH/FSH	puberteti i parakohshëm	hipogonadizmi dytësor

Shumë më rrallë mungon vetëm hormoni i rritjes. Për shkak të tajimit të pamjaftuar, apo tajimit të hormonit jofunksional të rritjes, krahas tajimit normal të hormoneve të tjerë hipofizarë, gjendja e tillë është e karakterizuar me rritje të vogël, shkurtabiqe. Quhet *nanosomia (pituitare) hipofizare.*

b) Pasojat e mungesës së hormoneve të lobit të përparmë të hipofizës te të rriturit

Shenjat periferike të tajimit të pamjaftuar të hormonit të lobit të përparmë të hipofizës pas pubertetit, më së shpeshti janë pasojë e mungesës së gonadotropinës (LH dhe FSH), ACTH dhe TSH. Pasojat klinike dhe biokimike dalin kryesisht nga insuficienca e gjëndrës së cakut. (Janë përshkruar më vonë në këtë kapitull).

Mungesa e gonadotropineve (LH dhe FSH), shkakton hipogonadizmin dytësor. Te femrat, kjo manifestohet me amenorenë dytësore, si dhe me shenjat klinike të zvogëlimit të ndikimit estrogjen (atrofia e gjinjëve, mukozës vagjinale dhe mitrës), kurse te meshkujt ekziston atrofia dytësore e testisëve me karakteristika të aktivitetit të zvogëluar të androgjenëve (zvogëlimi i libidos, potencës, tonusit muskular dhe leshatakësisë). Mungesa e tajimit të gonadotropineve para dhe gjatë pubertetit e shkakton humbjen e plotë apo të pjesërishme të karakteristikave seksuale dhe sterilitetin. Nëse tajimi i hormonit të rritjes është në rregull, mosmbyllja e epifizave për shkak të mungesës së hormoneve seksuale shkakton rritje të zgjatur të eshtrave të gjata dhe dukjen eunuhoide.

Mungesa e ACTH shkakton hipofunksionin dytësor të gjëndrës mbiveshkore të ngjashme me atë parësore (sëmundjen e Addison-it), pos disa përjashtimeve. Kështu, tajimi i aldosteronit është i ruajtur, meqë sistemi reninë-angiotenzinë-aldosteron kryesisht është i pavarshëm nga tajimi i ACTH-së. Andaj nuk ka hipovolemi, hiperkaliemi dhe mungesë të natriumit, megjithëse për shkak të mungesës së kortizolit të nevojshëm për ekskretimin normal të ujit, mund të paraqitet hollimi i plazmës dhe hiponatriemia. Pacientët nuk janë të hiperpigmentuar (shpesh janë shprehimisht të zbehtë), meqë ACTH dhe hormoni β-lipotrop (β–LPH, shih pjesën VII), tajohet pamjaftueshëm.

Mungesa e tireotropinës (*TSH*) shkakton hipotireozën dytësore, që klinikisht dallohet vështirë nga ajo parësore. Mungesa e TSH në moshën e fëmijërisë, shkakton ngecje të rëndë të rritjes e cila nuk përmirësohet pas dhënies së hormonit të rritjes.

Mungesa e prolaktinës (PRL), ka vetëm një karakteristikë klinike, mosekzistimin e laktacionit pas lindjes. Shembull klasik është nekroza postpartale e hipofizës e shkaktuar me shokun e rëndë hemoragjik (sindromi i Sheehan-it).

Mungesa e hormonit të rritjes te të rriturit, nuk shkakton çrregullime të dukshme klinike dhe metabolike.

Tajimi i pamjaftuar i hormoneve të veçanta të lobit të përparmë të hipofizës është shumë më i rrallë. Më së shpeshti paraqitet mungesa e izoluar e hormonit të rritjes dhe të dy hormoneve gonadotropine, kurse shumë janë të rralla mungesa e ACTH dhe PRL.

2. Tajimi i tepruar i hormoneve të lobit të përparmë të hipofizës

Çrregullimet, të cilat çojnë deri te tajimi i sforcuar i hormoneve të lobit të përparmë të hipofizës, më së shpeshti shkaktojnë tajim të sforcuar të prolaktinës, hormonit të rritjes dhe ACTH, kurse shumë rrallë tajimin e sforcuar të hormoneve glikoproteinike hipofizare (TSH, LH dhe FSH).

Shkaqet më të shpeshta të tajimit të sforcuar të hormonit janë *tumoret funksionale* të hipofizës (mikro dhe makroadenomat), të cilët tajojnë hormone. Rëndom tajohet jashtë mase vetëm një hormon, megjithëse tajimi i prolaktinës jo rrallë lidhet me tajimin e tepruar të hormonit të rritjes dhe ACTH.

a) Tajimi i tepruar i prolaktinës - hiperprolaktinemia

Ndërprerja e sistemit hipotalamus-hipofizë (p.sh.për shkak të prerjes së infundibu- lumit hipofizar, apo dëmtimit të hipotalamusit), shkakton tajimin e sforcuar të prolaktinës, për shkak të mungesës së kontrollit inkibitor. Megjithëse struktura e faktorit i cili e frenon tajimin e prolaktinës (PIF, angl. prolactin inhibitory factor), nuk është e vërtetuar, me gjasë fjala është për dopaminë. Faktori i cili e liron prolaktinën (PRF, angl. prolactin releasing factor) poashtu ekziston, por as ndërtimi i tij nuk është i njohur. Tajimi i PRL mund të stimulohet edhe me ndihmën e TRH, por ky me gjasë nuk është mekanizëm fiziologjik.

Shkaqet më të shpeshta dhe më të rëndësishme të hiperprolaktinemisë janë tumorët hipofizarë (adenomat), të cilët e tajojnë prolaktinën (prolaktinomet). Hiperprolaktineminë mund ta shkaktojnë edhe çrregullimet e rregullimit hipotalamo-hipofizar, gjegjësisht frenimin e krijimit dhe lirimit të faktorëve hipotalamikë (PIF-it, fig. 9-10). Kjo është pasojë e veprimit të medikamenteve të shumtë, çrregullimit të sistemit nervor qendror dhe hipotalamusit. Estrogjenet e sforcojnë tajimin e PRL me gjasë duke e rritur numrin e qelizave hipofizare, të cilat e tajojnë prolaktinën (laktotrofet).

Hiperprolaktinemia te femrat shkakton çrregullimin e lidhjes hipotalamus-hipofizë-vezore, me gjasë duke çrregulluar tajimin e LHRH, dhe atë për shkak të veprimit të prolaktinës apo çrregullimit neuroendokrin, i cili shkakton hiperprolaktineminë. Kjo shkakton galaktorenë (rrjedha e qumështit nga gjiri), si dhe funksionin e zvogëluar të vezoreve dhe çrregullimin e ciklit menstrual (ciklin anovulativ, oligomenorenë, amenorenë). Vetitë kryesore klinike të hiperprolaktinemisë te meshkujt janë impotenca dhe humbja e libidos, kurse shumë rrallë hipogonadizmi dhe galaktorea.

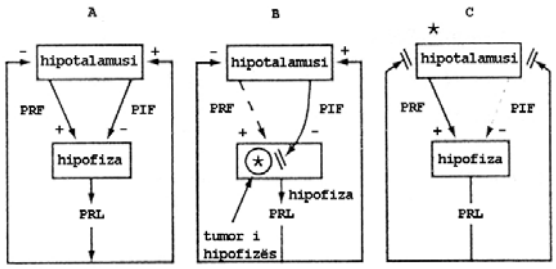


Figura 9-10. *Çrregullimet e lidhjes reciproke hipotalamo-hipofizare në patogjenezën e tumorëve që tajojnë prolaktinë. Me yll është shënuar vendi i çrregullimit parësor, kurse me vijëza vendi i ndërprerjes së veprimit. (A) Rregullimi normal i tajimit të prolaktinës (PRL). Shihet veprimi i faktorit, i cili e stimulon tajimin e PRL (PRF) dhe atij që e frenon (PIF). (B) Çrregullimi në nivelin e hipofizës për shkak të zhvillimit të tumorit hipofizar. Tajimi i sforcuar i PRL nga tumori frenon tajimin e PRF dhe stimulon tajimin e PIF, kështu që zë fill hipofunksioni i laktotrofeve normale. Tumori është i pandieshëm në veprimin supresiv të PIF. (C) Çrregullimi në nivelin e hipotalamusit është tajimi i sforcuar i PRF, apo tajimi i zvogëluar i PIF, kurse kjo shkakton hiperplazionin e laktotrofëve dhe krijimin e mundshëm të tumoreve. Është i zvogëluar veprimi negativ kthyes në lirimin e PRF, tajimin e zvogëluar të PIF, ndërsa ekziston pandieshmëri relative e tumorit në veprimin e PIF.*

b) Tajimi i tepruar i hormonit të rritjes

Shkaqet më të shpeshta të tajimit të tepruar të hormonit të rritjes janë tumorët e hipofizës (adenomat). Ky mund të jetë tumor autonom i hipofizës apo tumor hipofizar, i cili është pasojë e çrregullimeve hipotalamike, apo të trurit që shkakton tajim të sforcuar të GHRF, apo tajim të zvogëluar të somatostatinës (fig. 9-11).

Format klinike varen nga ajo se a janë zhvilluar pas mbylljes së epifizave të kockave. Tajimi i tepruar i hormonit të rritjes para mbylljes së epifizave (pubertetit) ka për pasojë *gjigantizmin*, kurse te të rriturit zhvillohet *akromegalia.* Për shkak të zhvillimit të ngadalshëm të sëmundjes, çrregullimet të cilat rëndom fillojnë midis decenies së dytë dhe të katërt të jetës në akromegali manifestohen dhe njihen vetëm pas 10 deri 20 vjet. Proliferon indi lidhor, grumbullohet matriksi intracelular dhe deponohen hialuronatet të cilat krijojnë edeme, kështu që vijat e fytyrës vrazhdësohen dhe fitojnë dukje akromegaloide (rritja e pjesëve të skajshme, si dhe shputëve, shuplakave, hundës, nofullave, buzëve dhe gjuhës). Rritja e sasisë së hormonit të rritjes e stimulon edhe rritjen e kërcit dhe ashtit (neoosteogjeneza subperiostale, opozitive), si dhe kërca e nyjeve trashet e ndonjëherë edhe degjeneron. Këto ndryshime i quajmë *artropatia hipertrofike.* Paraqitet hipertrofia e ligamenteve. Për shkak të shtypjes në nerva periferike zë fill neuropatia. Zhvillohet visceromegalia e gjithëmbarshme, rritja e gjëndrave pështymore, mëlçisë, shpretkës, veshkëve, gjëndrës tiroide etj. Rritja e zemrës (kardiomegalia), mund të jetë pasojë e veprimit të hormonit të rritjes, apo e ngritjes së shtypjes së gjakut të cilën e gjejmë në 25% të pacientëve.

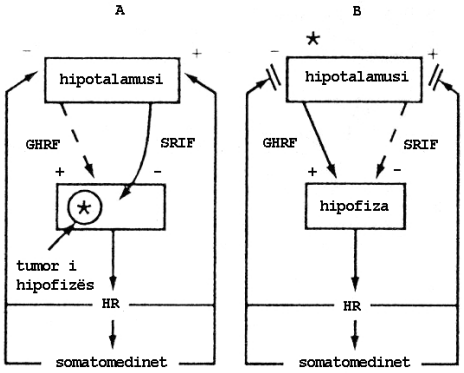


Figura 9-11. *Çrregullimi, që shkakton tajimin e sforcuar të hormonit të rritjes (HR) mund të jetë në nivelin e hipofizës (A) apo hipotalamusit (B). Me yll është shënuar vendi i çrregullimit parësor kurse me vijëza vendi i ndërprerjes së veprimit. (A) Çrregullimi në nivelin hipofizar, zë fill për shkak të zhvillimit të tumorit autonom. Tajimi i vaçantë i HR frenon lirimin e GHRF hipofizar (faktori i cili liron hormonin e rritjes) dhe stimulon lirimin e SRIF (somatostatinës, faktorit që frenon lirimin e hormonit të rritjes), por tumori në te është i pandieshëm. (B) Çrregullimi në nivelin hipotalamik shkakton tajim të sforcuar të GHRF dhe zë fill hiperplazioni i qelizave somatotrope të hipofizës e ndonjëherë edhe tumori. Poashtu është i zvogëluar edhe veprimi negativ kthyes në lirimin e GHRF dhe SRIF pranë pandieshmërisë relative të tumorit hipofizar në veprimin e SRIF.*

Teprica e hormonit të rritjes, shkakton shfrytëzimin e zvogëluar të glukozës dhe hiperglikeminë e me këtë edhe tajimin e sforcuar të inzulinës. Andaj edhe te personat me akromegali, shpesh është i çrregulluar metabolizmi i karbohidrateve (mostolerimi i glukozës dhe diabeti). Për shkak të pandieshmërisë inzulinike, shpesh janë të nevojshme dozat më të mëdha të inzulinës. Përveç kësaj, hormoni i rritjes intensifikon lipolizën dhe shkakton ngritjen e përqëndrimit të acideve të lira yndyrore në gjak. Në një të treten e pacientëve, tumori i hipofizës njëkohësisht tajon edhe prolaktinë, kështu që hiperprolaktinemia e krijuar pjesërisht shkakton galaktorenë, amenorenë dhe zvogëlimin e libidos.

Zgjerimi jashtëselar i tumorit mund të shkaktojë çrregullime, të cilat janë pasojë e zgjerimit të tumorit në *chiasma n. optici*, cisternën bazale dhe hipatalamus. Pasoja janë pengesat në të pamur (hemianopsia bitemporale, shih kapit. e 32-të, IV. C), kokëdhëmbja intensive, çrregullimet e gjumit, oreksit dhe temperaturës së trupit.

Për shkak të rritjes së tumorit, shkatërrohen pjesët tjera të vet hipofizës, kështu që zë fill mungesa e hormoneve të tjerë me pasojat përkatëse, të cilat janë përshkruar më parë.

c) Tajimi i tepruar i ACTH

Sëmundja e Cushing-ut e cila zë fill për shkak të tajimit të tepruar të ACTH është përshkruar në pikën VII. A1 të këti kapitulli.

B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË LOBIT TË PASËM TË HIPOFIZËS

Veprimi i ADH përfshinë aktivimin e sistemit adenilat-ciklaza me rritjen e sintezës së cAMP. ADH vepron në qelizat e tubuleve distale të veshkëve duke rritur përshkueshmërinë e tyre për ujë. Kështu, urina dendësohet dhe organizmi kursen ujin (fig. 9-12).

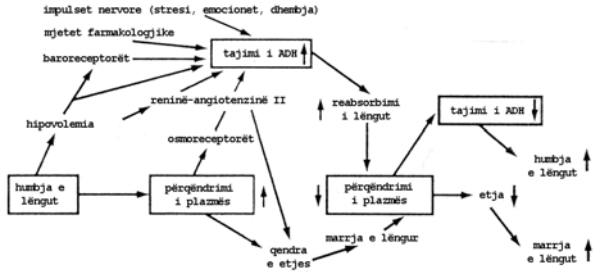


Figura 9-12. *Veprimi i rregullimit të tajimit të ADH. Ngacmimet psikike, të cilat ndikojnë në sistemin nervor vegjetativ mund të ndikojnë edhe në tajimin e ADH. Megjithatë, stimulimi më i rëndësishëm është ngritja e përqëndrimit të plazmës. Për shembull, kur të humb lëngu jashtëqelizor, ngritet përqëndrimi (osmolaliteti) i plazmës. Kjo i aktivon osmoreceptorët në hipotalamus dhe stimulon tajimin e ADH. Ngritja e përqëndrimit stimulon qendrën e etjes, kështu që shtohet nevoja për marrjen e ujit.*

1. Diabetes insipidus

Diabetes insipidus zë fill për shkak të zvogëlimit apo ndërprerjes së tajimit të hormonit antidiuretik. Shkaqet mund të janë dëmtimet neoplastike apo infiltrative të hipotalamusit apo hipofizës, inflamacionet, intervenimet kirurgjike, lëndimet me thyerjen e bazës së kafkës, dëmtimet vaskulare etj. Diabeti insipid idiopatik, lajmërohet familjarisht apo në mënyrë sporadike.

Pos tajimit të plotësishëm ose të pamjaftuar të ADH, mund të ekzistojë edhe çrregullimi i mekanizmit osmoreceptorik, por në gjendjen e hipovolemisë dhe dehidrimit të rëndë, pacientët megjithatë mund të tajojnë ADH. Në disa persona ekziston pragu i lartë i ngacmimit të osmoreceptorëve. Infuzioni i tretjes hipertonike të NaCl, në personat e tillë e ngadalëson lirimin e ADH.

Për shkak të tajimit të pamjaftueshëm të ADH, qelizat e tubuleve distale mbesin të papërshkueshme për ujë, kështu që ekskretohen sasi të mëdha (5 deri 15 L/ditë, apo më shumë) të urinës hipotonike. Te këta pacientë gjejmë poliuri dhe nokturi (urinim i shpeshtë natën). Pesha specifike është më e ulët se 1007, kurse përqëndrimi mund të jetë më i ultë se 290 mmol/kg. Për ta kompensuar humbjen kaq të madhe të ujit, pacientët duhet të pijnë shumë lëng (polidipsia dhe etja e shprehur). Polidipsia rëndom i përgjigjet poliurisë, kështu që dehidrimi është i rrallë, por mund të bëhet problem nëse është i vështirësuar marrja e lëngut në organizëm (barkqitjet, vjellja) (shih kapit. e 28-të, V).

2. Tajimi joadekuat i hormonit (sindromi i Schwartz-Bartter-it apo SIADH)

Nga shkaqet e tajimit joadekuat të ADH (SIADH, syndrome of inapproproate ADH secretion), më të rëndësishmit janë tumorët malinj, të cilët në mënyrë ektopike tajojnë ADH, pastaj çrregullimet e sistemit nervor qendror dhe disa medikamente (kloro propamidi, vinkristina, diuretikët tiazid, klofibrati). Në të gjitha këto gjendje ekziston tajimi i përhershëm dhe joadekuat i ADH i cili nuk varet nga osmolaliteti i plazmës. Pa marrë parasysh shkakun, për shkak të tajimit të sforcuar të ADH fillon mbajtja e ujit dhe hollimi i lëngjeve të trupit (hemodilucioni dhe hiponatriemia). Rritja e vëllimit të plazmës e rritë filtrimin glomerular dhe ndalë tajimin e aldosteronit (fig. 9-13), gjë që i kontribuon rritjes së humbjes së natriumit me urinë (natriureza e sforcuar). Kjo edhe më shumë e ulë përqëndrimin e natriumit në plazmë, gjegjësisht shkakton hiponatriemi dhe e mbanë osmolalitetin më të lartë të urinës në krahasim me osmolalitetin e plazmës. Simptomet klinike nuk janë karakteristikë, kurse varen nga përqëndrimi i natriumit në plazmë.

VI. Çrregullimet e funksionit të gjëndrës tiroide

Në figurën 9-14. A, B, C, janë prezentuar mekanizmat e rregullimit, biosinteza, si dhe tajimi i hormonit të gjëndrës tiroide.

A. TIREOTOKSIKOZA DHE HIPERTIREOZA

Hipertireoza është një grup çrregullimesh klinike dhe biokimike, që zënë fill kur në inde vepron sasia e rritur e hormoneve të gjëndrës tiroide për shkak të hiperaktivitetit të saj. Tireotoksikoza është nocion më i gjërë dhe i shënon të gjitha gjendjet, duke përfshirë edhe

hipertireozën, në të cilat përqëndrimet e hormoneve të gjëndrës tiroide në organizëm janë të ngritura (p.sh. dhënia e hormonit apo proceset inflamatore, në të cilët nuk ka hiperfunksion të gjëndrës tiroide, por është i rritur lirimi i hormonit).

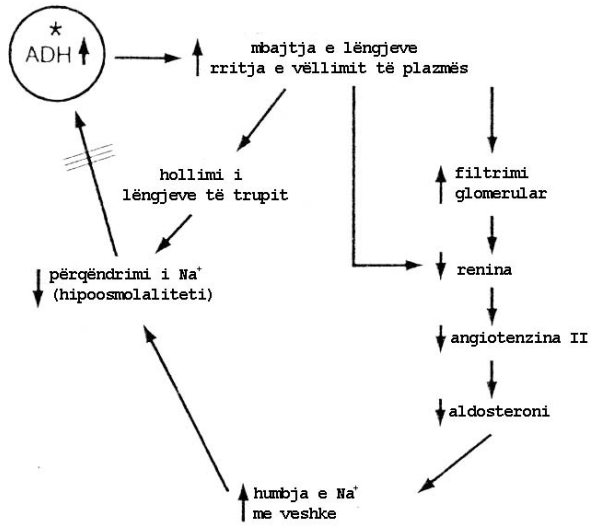


Figura 9-13. *Çrregullimet në sindromin e tajimit joadekuat të hormonit antidiuretik (ADH). Çrregullimi më i rëndësishëm është tajimi i sasisë joadekuate të ADH (ylli), e cila nuk i nënshtrohet kontrollit të lidhjes së përkundërt (hipoosmolaliteti në rastet normale e zvogëlon tajimin e ADH).*

Baza fispatologjike e hipertireozës mund të jetë sëmundja e vet gjëndrës tiroide, tajimi i sforcuar dhe i parregulluar i TSH apo TRH, tajimi i TSH jonormale, apo tajimi jashtëhipofizar i stimulatorit tiroid (tumoret trofoblastike, sëmundja e Basedow-it) (fig. 9-15).

Pacientët me hipertireozë krijojnë në mënyrë të sforcuar edhe T3 edhe T4, kështu që përqëndrimet e të dy hormoneve në gjak janë të ngritura. Ngritja e përqëndrimeve të T3 është më e madhe sesa ngritja e përqëndrimit të T4, e kjo shpjegohet me krijimin e sforcuar të këtij hormoni në gjëndrën tiroide dhe me shndërrimin e sforcuar të T4 në T3 në periferi. Në disa pacientë me hipertireozë janë gjetur përqëndrimet e ngritura të T3 pran përqëndrimeve normale të T4. Kjo gjendje quhet T3-hipertireoza (toksikoza). Ajo zë fill për shkak të mungesës relative të jodit në gjëndrën tiroide, apo për shkak të shndërrimit të sforcuar të T4 jashtë saj. T4-hipertireoza (toksikoza) është gjendje me përqëndrim të ngritur të T4 dhe përqëndrim normal të T3. Rëndom paraqitet në pacientët me sëmundjet tjera të gjata kronike, në pleqëri dhe ngjashëm. Më këtë rast është mbajtur tajimi nga gjëndra tiroide, por është i zvogëluar shndërrimi i T4 në T3.

Meqë në hipertireozë është rritur aktiviteti i gjëndrës tiroide, është i shtuar edhe grumbullimi i jodit në të, gjë që mund të tregohet me matjen e grumbullimit të izotopit radioaktiv J-131. Kur tireotoksikoza është pasojë e shkatërrimit të indit të gjëndrës tiroide me inflamacion, dhënies së hormoneve, ose, që është shum e rrallë, pasojë e tajimit nga indi ektopik tiroid (p.sh. në vezore), funksioni i gjëndrës tiroide është i zvogëluar për shkak të frenimit të tajimit të TSH me përqëndrim të lartë të hormoneve tiroide në gjak. Për këtë, në këto gjendje është i zvogëluar edhe funksioni i tiroides pra edhe grumbullimi i jodit në të.

1. Çrregullimet e përgjithshme fispatologjike në tireotoksikozë

Meqë veprimi i hormoneve të gjëndrës tiroide në të shumtën është stimulues, karakteristikat e tireotoksikozës kryesisht manifestohen me funksionin e shtuar të sistemeve të ndryshme apo zënë fill për shkak të mosaftësisë së sistemeve të veçanta për t`i plotësuar nevojat për energji.

Nxitimi i metabolizmit, si dhe shpenzimi i shtuar dhe jo i volitshëm i ATP-së janë pasojë e veprimit stimulues të trijodtironinës në transkriptazën dhe translacionin e gjithëmbarshëm gjenik. Këto procese kërkojnë energji të madhe. Indukcioni i enzimeve të cilët stimulojnë harxhimin e ATP-së siç janë Na-K ATP-aza dhe Ca-ATP-aza, si dhe rritja e numrit të receptorëve β-adrenergjikë me rritjen konsekuente të veprimeve adrenergjike posaçërisht e shtojnë shpenzimin e energjisë. Stimulimi i aktivitetit të glukokinazës dhe glokuza-6-fosfatazës, si dhe fruktokinazës dhe fruktoza bifosfatazës shton qarkullimin e glukozës, gjegjësisht fruktozës nëpër format e fosforiluara dhe defosforiluara. Cikluset e tillë (dhe të tjerë) jo efikas padobishëm shpenzojnë ATP dhe lirojnë energjinë si nxehtësi.

Pasoja kryesore e tireotoksikozës është shpenzimi i shtuar i energjisë. Për t`u kënaqur nevojat e shtuara, rritet marrja e ushqimit dhe shfrytëzimi i energjisë së deponuar, shpenzimi i oksigjenit dhe krijimi i nxehtësisë. Është i rritur absorbimi i glukozës në zorrë, si dhe krijimi i glukozës nga glikogjeni, laktateve, glicerolit dhe aminoacideve. Zvogëlohen depotë e glikogjenit në mëlçi, shtohet shfrytëzimi i glukozës në indin muskulor dhe yndyror. Është sforcuar sinteza, por edhe më tepër zbërthimi i proteinave. Për shkak të lëvizjes së lipideve nga indi yndyror, shtohet sasia e acideve të lira yndyrore në gjak. Është e rritur sinteza e holesterolit dhe triglicerideve, por edhe më shumë rritet shpenzimi, kështu që u zvogëlohet përqëndrimi në plazmë.

Numri i madh i shenjave dhe simptomeve në tireotoksikozë është shprehje e tonusit të sforcuar të simpatikusit. Në të vërtetë, hormonet e gjëndrës tiroide rrisin numrin e receptorëve β-adrenergjikë, e kjo, pranë ngacmueshmërisë normale e sforson tonusin simpatik. Kështu zënë fill çrregullimet e sistemit kardiovaskular, të cilat janë shumë të shpeshta dhe në disa raste (posaçërisht te të moshuarit), mund të jenë shenja të vetme klinike. Frekuenca, vëllimi goditës dhe ai minutor

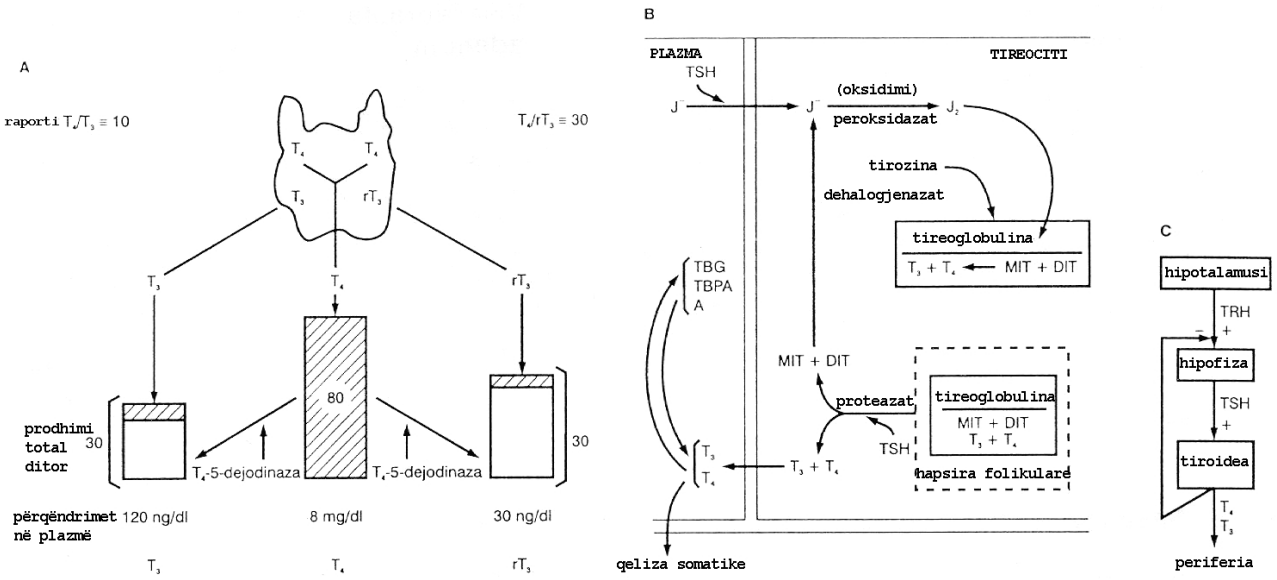


Figura 9-14. *Fiziologjia e tiroksinës dhe trijodtironinës. (A) Raportet e T4, T3 dhe rT3 në qarkullim, krijimi i tyre në gjëndrën tiroide (fushat e vijëzuara) dhe indet periferike (fushat e zbrazëta), si dhe përqëndrimet e gjithëmbarshme dhe ato të serumit. (B) Biosinteza dhe tajimi i hormonit të gjëndrës tiroide. Shkalla e parë është oksidimi i jodidit (J^-) në jodin e lirë J_2, e pastaj jodinimi i tirozinës (organifikimi), në të cilin jodi ndërtohet në monojod-tirozinë dhe dijod-tirozinë (MIT dhe DIT) në molekulat e tireoglobulinës. Radikalet të cilat nuk lidhen dejodohen me ndihmën e enzimeve specifike (dejodinaza), kurse jodi i liruar bënë pjesë në sintezën e sërishme të hormonit. Me proteolizën enzimatike të tireoglobulinës (në të cilën janë të ndërtuar T3 dhe T4) lirohen T3 dhe T4, të cilët pastaj hyjnë në qarkullim. A = albumina; TBG = globulina e cila e lidhë tiroksinën; TBPA = prealbumina e cila lidhë tiroksinën. (C) Funksioni rregullator i gjëndrës tiroide. TRH stimulon krijimin dhe lirimin e TSH nga lobi i përparmë i hipofizës. Hormonet e gjëndrës tiroide me lidhjen e përkundërt negative e frenojnë lirimin e TSH. TSH është i ndieshëm edhe në ndryshimet shumë të vogla të përqëndrimeve plazmatike të T3 dhe T4. Hormonet e gjëndrës tiroide nuk veprojnë në tajimin e TRH nga hipotalamusi, por e zvogëlojnë numrin e receptorëve TRH në qelizat tireotrope dhe kështu e zvogëlojnë përgjigjen në TRH.*

i zemrës janë të rritur, kurse rezistenca periferike e zvogëluar. Këto ndryshime janë pasojë e veprimit të rritur adrenergjik (inotrop dhe kronotrop) të hormonit të gjëndrës tiroide dhe nevojave të shtuara periferike për oksigjen, për shkak të metabolizmit të sforcuar. Ngritja e lehtë e shtypjes sistolike, kurse ulja e asaj diastolike zënë fill për shkak të dilatimit të enëve periferike të gjakut. Lëkura është e nxehtë dhe e lagët për shkak të krijimit të nxehtësisë së tepruar e cila duhet të lirohet me vazodilatim dhe qarkullimin e shpejtuar periferik. Shpesh është e rritur gjëndra tiroide, kurse për shkak të irigimit të shtuar mbi të, ndonjëherë mund të dëgjohet zhurma. Janë të shpeshta edhe simptomet neuromuskulare - tremori, dobësia muskulare dhe miopatia. Biopsia e muskujve tregon atrofi të fijeve muskulare, degjenerim, infiltrim yndyror dhe fibrozë.

Tireotoksikoza te meshkujt shkakton humbjen e libidos dhe potencës, si dhe gjinekomastinë. Në të vërtetë, është i rritur shndërrimi jashtëgonadik i androgjeneve në estrogjene, gjë që e rritë përqëndrimin e estradiolit të përgjithshëm dhe të lirë; ngritja e përqëndrimit të estradiolit mund të shkaktojë gjinekomastinë dhe të ndikojë në funksionin e tubuleve seminifere. Te femrat ciklet menstrual janë të rregulltë, megjithëse te disa gjejmë hipomenore dhe amenore. Në disa raste (intervenimet kirurgjike, sepsa, plaga, përgatitja e pamjaftuar medikamentoze para tiroidektomisë), mund të keqësohen përnjëherë të gjitha simptomet dhe shenjat e tireotoksikozës dhe të zhvillohet e ashtuquajtura *krizë tireotoksike*. Ajo kërkon intervenim urgjent, ndërsa shpesh përfundon me vdekje. Sot është shumë e rrallë.

2. Sëmundja e Basedow-it (Graves-it)

Kjo është forma më e shpeshtë e hipertireozës. Gjëndra tiroide është e rritur në mënyrë difuze, kurse tajimi i hormonit është i sforcuar. Ekziston oftalmopatia infiltrative (egzoftalmusi) dhe dermopatia infiltrative (edema e lokalizuar apo pretibiale). Përqëndrimi i TSH është i ulët në gjak. Në gjakun e shumicës së pacientëve me sëmundjen e Basedow-it gjejmë një varg imunoglobulinesh, të cilët sikur TSH i stimulojnë qelizat e gjëndrës tiroide. Bashkërisht quhen *imunoglobuline, të cilët e stimulojnë gjëndrën tiroide* (TSI, angl. Thyroid Stimulating Immunoglobulins.

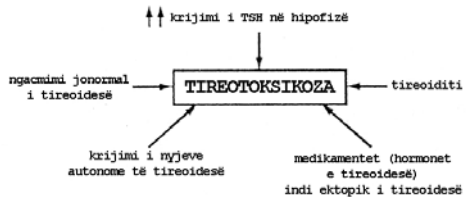


Figura 9-16. *Shkaqet e tireotoksikozës*

TSI janë imunoglobiline të klasës IgG. Këto janë autoantitrupa kundër receptorëve për TSH, apo pjesës së membranës qelizore pranë këtij receptori (shih kapit. e 14-të, II. B5a). Me lidhjen për qeliza TSI aktivojnë receptorin TSH dhe përmes adenil-ciklazës dhe cAMP shkaktojnë hipertireozën duke imituar veprimin e TSH.

Mekanizmat fispatologjikë të zanafillës së karakte-ristikave tjera jashtëtiroide në sëmundjen e Basedow-it janë më pak të njohur. Duket se egzoftalmusin e shkaktojnë dy mekanizma. Së pari imunoglobulinet në serum, së bashku me TSH apo me pjesën e molekulës së saj, lidhen për indin retroorbital dhe kështu shkaktojnë reakcion inflamator. Së dyti, është e mundur që tireoglobulina, gjegjësisht tireoglobulina me kundërt-rupin tireoglobulinik nga gjëndra tiroide drejtpërdrejtë të barten me qarkullim limfatik dhe lidhet për muskujt orbital (fig. 9-16).

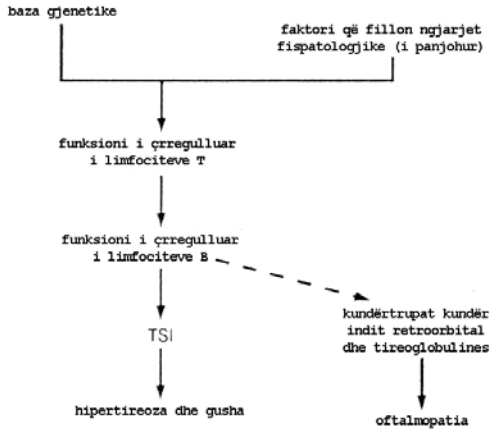


Figura 9-16. *Patogjeneza e sëmundjes së Basedow-it. TSI është imunoglobulinë e cila e stimulon gjëndrën tiroide.*

3. Gusha shumënyjëshe toksike dhe adenoma toksike

Këto janë çrregullime, të cilat i karakterizon *autonomia* (pavarësia nga veprimi i TSH nga hipofiza), të një apo më shumë rajoneve në gjëndrën tiroide. Ato tajojnë në mënyrë të sforcuar hormone dhe shkaktojnë tireotoksikozën. Këto mund të jenë rajonet në gushën e thjeshtë, e cila është bërë hiperaktive (gusha shumë-nyjëshe toksike), apo adenomet (shih pjesën II. C). Pas dhënies së jodit radioaktiv, në scincigrafi të gjëndrës tiroide, radioaktiviteti gjendet vetëm mbi nyjen hiperaktive. Në të vërtetë, tajimi i sforcuar i hormonit të gjëndrës tiroide nga nyja me lidhjen reciproke negative e frenon tajimin e TSH nga hipofiza dhe kështu parandalon që indi normal që e rrethon nyjen të grumbullon jodin (në scincigram shihet e ashtuquajtura nyja e nxehtë).

B. HIPOTIREOZA

Hipotireoza zë fill për shkak të krijimit të pamjaftuar të hormonit të gjëndrës tiroide. Mund të jetë pasojë e sëmundjes së vet gjëndrës (*hipotireoza parësore*), krijimit të pamjaftuar të TSH në hipofizë (*hipotireoza dytësore*) apo TRH në hipotalamus (*hipotireoza tretësore*). Shumë rrallë e shkakton ndieshmëria e zvogë-luar e indeve periferike ndaj hormonit të gjëndrës tiroide.

1. Hipotireoza e niveleve të ndryshme të zanafillës

a) Hipotireoza parësore

Çrregullimi themelor është mungesa e hormonit të gjëndrës tiroide. Kjo e shkakton rritjen përkatëse të tajimit të TSH, që shkakton hipertrofinë, hiperplazionin dhe aktivitetin e sforcuar të qelizave të gjëndrës tiroide si dhe zhvillimin e gushës. Kur kjo përgjigje kompensatore nuk është e mjaftueshme, zhvillohet hipotireoza (hipoti-reoza me gushë). Nëse mungon indi funksional i gjëndrës tiroide (disgjeneza, tiroidektomia), gusha nuk do të ekzistojë as pranë veprimit maksimal të TSH (hipotireoza pa gushë). Kështu zë fill kretenizmi sporadik jostrumo-gjen, apo hipotireoza juvenile. Shkaku më i shpeshtë i hipotireozës parësore është *sëmundja e Hashimoto-s. (Tiroiditi i Hashimoto-s)* Fjala është për tiroiditin kronik autoimun (shih kapit. e 14-të, II. B5a).

b) Hipotireoza hipofizare (dytësore)

Zë fill për shkak të tajimit të zvogëluar të TSH nga hipofiza; vet gjëndra është normale. Bënë pjesë me më pak se 5% të të gjitha hipotireozave. Më së shpeshti zë fill pas shkatërrimit të indit të hipofizës (tumoreve, nekrozës postpartale të hipofizës), intervenimit kirurgjik apo rrezatimit. Përqëndrimi i TSH në serum është i ulur, por mund të jetë edhe normal, që është joadekuate me përqëndrimet e ulëta të hormonit të gjëndrës tiroide. Dhënia e TRH nuk ndihmon.

c) Hipotireoza hipotalamike (terciare)

Zë fill për shkak të çrregullimit në hipotalamus dhe tajimit konsekutiv të pamjaftueshëm të TRH. Pacientët kanë përqëndrim të ulët apo normal të TSH në serum

dhe përqëndrime të ulëta të hormoneve të gjëndrës tiroide. Dhënia e TRH shton tajimin e TSH dhe hormoneve të gjëndrës tiroide.

d) Hipotireoza për shkak të pandieshmërisë periferike ndaj hormoneve të gjëndrës tiroide

Është shumë e rrallë. Karakterizohet me rritjen e gjëndrës tiroide, shenja të ndryshme të hipotireozës dhe me përqëndrime të ngritura të T3 dhe T4 në serum. Shkaku i saj është mungesa e receptorëve të bërthamës për T3. Dhënia e T3 dhe T4 është pa veprim. Edhe boshti hipotalamo-hipofizar është relativisht i pandieshëm në T3 dhe T4: në krahasim me përqëndrimin e lartë të hormoneve të gjëndrës tiroide, përqëndrimi i TSH në serum është normal apo bile edhe i ngritur.

2. Hipotireoza në moshat e ndryshme

Shprehja miksedemë, ka të bëjë me ndryshimet në lëkurë. Më ngadalë zbërthehen mukopolisaharidet e hapësirës mesqelizore, të cilat janë hidrofile dhe grumbullojnë ujë. Kjo manifestohet si edemë brumor (miksedemë). Lëkura mund të jetë e verdhë, meqë në të për shkak të shndërrimit të pamjaftuar të karotenës në vitaminën A, grumbullohet dhe deponohet pigmenti karotenoid.

Simptomet zhvillohen gradualisht dhe shpesh janë jospecifik. Për shkak të tajimit të pamjaftuar të hormoneve të gjëndrës tiroide, metabolizmi është i ngadalsuar, pacientët janë hipotermik dhe kanë lëkurë të thatë dhe të ftohtë. Reakcionet mentale u janë të ngadalësuara, vonohen apo mungojnë fare. Paraqiten grumbullim i lëngut seroz (perikard), kurse është e ngadalësuar edhe peristaltika e zorrëve.

Zbërthimi i holesterolit është i ngadalësuar, kështu që ngritet përqëndrimi i tij në plazmë. Meqë të gjitha qelizat në organizëm janë të përfshira me mungesën e hormoneve të gjëndrës tiroide, sëmundja manifestohet në të gjitha organet dhe sistemet e organeve. Siç mund edhe të pritet, ndryshimet shpesh janë të kundërta me ato, të cilat i gjejmë në hipertireozë (tab. 9-4).

b) Kretenizmi dhe hipotireoza juvenile

Meqë zhvillimi normal i sistemit kockor dhe nervor varet nga hormonet e gjëndrës tiroide, pasojat e mungesës së këtyre hormoneve janë më të rënda te fëmijët, para së gjithash për shkak se fillojnë më herët. Shenjat e hipotireozës (*kretenizmi*) mund të ekzistojnë qysh në lindje, por më së shpeshti janë të dukshëm në muajt e parë të jetës. Këto janë ngecja në zhvillim, vetit fizike të kretenit, si dhe ngecja psikike. Shkaqe janë mosekzistimi i gjëndrës tiroide (rudimentare) apo çrregullimi i sintezës së hormoneve të saja (çrregullimi i trashëguar enzimatik, mungesa e jodit, substancat strumogjene). Çrregullimi i sintezës së hormoneve është i përcjellur me zhvillimin e gushës kompensatore. Ndonjëherë hipotireoza mund të paraqitet edhe te fëmijët e rritur, ndërsa e quajmë *hipotireoza juvenile* apo *e trashëguar*. E karakterizojnë poashtu ngecja në rritje dhe në zhvillimin psikik, si dhe vonimi apo mungesa e pjekurisë seksuale.

C. GUSHA E THJESHTË (JOTOKSIKE)

Gusha e thjeshtë (struma), është secila rritje e gjëndrës tiroide e cila nuk është pasojë e procesit inflamator apo neoplastik as që është në fillim e lidhur me hipertireozën apo hipotireozën. Nëse gjëndra tiroide është e rritur te më shumë se 10% të popullatës, flasim për *gushën endemike.*

Gusha zë fill kur të zvogëlohet aftësia e gjëndrës tiroide, që në kushtet bazale të tajojë sasinë e mjaftuar të

Tabela 9-4. *Dallimi midis shenjave të hipotireozës dhe hipertireozës*

ORGANI APO FUNKSIONI	HIPOTIREOZA	HIPERTIREOZA
sistemi nervor	matufosja mentale reakcionet e ngadalshme, që mungojnë, të shprehurit e kufizuar	shqetësimi, nervoza hiperaktiviteti psikik
metabolizmi bazal	i zvogëluar	i rritur
oreksi	i zvogëluar apo normal	i rritur
të duruarit e të ftohtit	padurueshmëria e të ftohtit hipotermia	padurueshmëria e të nxehtit hipertermia
djersitja	e zvogëluar	e rritur
masa e trupit	e rritur apo pa ndryshim	e zvogëluar
lëkura	e thatë	e njomë
reflekset	të ngadalësuar	të shpejtuar
pulsi	i ngadalësuar	i shpejtuar
sistemi digjestiv	konstipacion	barkqitje
menstruacionet	menoragjia	amenorea
kolesteroli	përqëndrimi i ngritur	përqëndrimi i ulur
shpenzimi i O_2	i zvogëluar	i rritur
aktiviteti i enzimeve oksidative	i zvogëluar	i rritur

hormonit. Megjithëse kjo do të duhej të shkaktojë tajimin e sforcuar të TSH nga hipofiza, përqëndrimet e TSH në gjakun e pacientëve me gushën e thjeshtë në të shumtën e rasteve janë normale. Me gjasë rritet ndieshmëria e qelizave të gjëndrës tiroide në nivelin bazal të TSH, apo në përqëndrimin e ngritur të TSH në fillim të çrregullimit.

Rritja e masës së gjëndrës tiroide dhe aktivitetit të qelizave janë të mjaftueshëm për t`i kompensuar çrregullimet e lehta dhe mesatare të sintezës së hormoneve, kështu që pacienti është eutireotik, por me gushë.

Hipotireoza zhvillohet kur kjo rritje e përgjigjes kompensatore (duke përfshirë edhe tajimin e sforcuar të TSH) nuk është e mjaftueshme. Në fillim zë fill hipertrofia, hiperplazioni dhe irigimi i sforcuar i gjëndrës tiroide, kurse më vonë ndryshimet involutive me zhvillimin e fibrozës, kalcifikimit, gjakderdhjet, si dhe hiperaktiviteti i pjesëve të veçanta të gjëndrës. Këtë hiperaktivitet e përcjell tajimi autonom i sasive më të mëdha të hormoneve (ndarja e nyjeve të veçanta dhe zhvillimi i gushës shumënyjore nyjëzore), si dhe zhvillimi i tireotoksikozës (shih pjesën A).

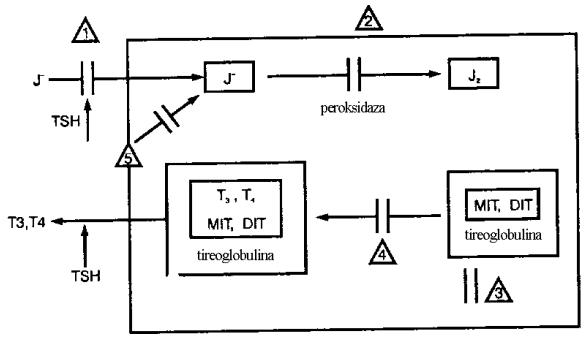


Figura 9-17. *Çrregullimet e biosintezës së hormoneve të gjëndrës tiroide:*
1 = çrregullimi i grumbullimit të jodideve (kapja e dobët, për çka gjëndra tiroide nuk mund të grumbullojë sa duhet jod);
2 = çrregullimi i oksidimit dhe organifikimit (pamundësia e shndërrimit të jodideve në jodin e lirë dhe ndërtimi në jodotirozine) - mungesa e peroksidazës;
3 = çrregullimet e sintezës së tireoglobulinës;
4 = paaftësia e lidhjes së monojod-tirozinës (MIT) dhe dijod-tirozinës (DIT) gjatë sintezës së T_3 dhe T_4;
5 = pamundësia e pjesëmarrjes së sërishme të jodit nga produktet e joduara proteinike të krijuara gjatë sintezës së hormoneve (mungesa e jod-tirozinë-dejodinazës), gjë që ka për pasojë humbjen e jodit nga gjëndra.

Shkaku më i rëndësishëm i gushës endemike është mungesa e jodit në ujë dhe ushqim (shih kapit. e 6-të, III. B2). Gusha e thjeshtë mund të paraqitet përkohësisht, kur është e rritur nevoja për hormonet e gjëndrës tiroide, p.sh. në pubertet dhe në shtatzëni. Janë të rrallë personat me çrregullime të trashëguara specifike të sintezës së hormoneve. Çrregullimi trashëgohet në mënyrë autosome recesive, kurse zë fill për shkak të mungesës së enzimeve të veçanta, apo proteinave të tjera të nevojshme për biosintezën e hormoneve të gjëndrës tiroide. Në figurën 9-17 janë treguar disa çrregullime të tilla enzimatike.

Pos mungesës së jodit, gushën mund ta shkaktojë edhe tiroiditi kronik (tiroiditi i Hashimoto-s), si dhe veprimi i substancave strumogjene.Strumogjenë quhen substancat, të cilat e frenojnë sintezën e hormoneve dhe kështu tërthorazi stimulojnë tajimin e TSH dhe krijimin e gushës (tab. 9-5).

Tabela 9-5. *Substancat strumogjene dhe vendet e veprimit të tyre*

SUBSTANCA	VENDI I VEPRIMIT
anionet komplekse	transporti i jodit
- tehnecium-perklorati	
- tiocianati	
tioamidi	jodimi i tireoglobulinës
- propiltiouracili	
- metimazoli	
- karbimazoli	
tiocianati	jodimi i tireoglobulinës
derivatet aniline	jodimi i tireoglobulinës
- sulfonamidet	
- amfenoni	
- acidi p-amino-salicil	
tioamidet	krijimi i jodotironinës
sulfonamidet	krijimi i jodotironinës
jodidet	tajimi i hormoneve
litiumi	tajimi i hormoneve

Perklorati dhe tiocianati frenojnë mekanizmin trans-portues për jodidet dhe kështu zvogëlojnë sasinë e subs-tratit për krijimin e hormoneve. Struma dhe hipotireoza mund të parandalohen me dhënien e sasive të mëdha të jodit, meqë atëherë sasia e mjaftuar e jodit hynë në gjëndrën tiroide.

Tiourea, merkaptoimidazoli dhe derivatet e tyre, veprojnë në disa vende në biosintezën e hormoneve: frenojnë oksidimin fillestar të jodideve, zvogëlojnë krijimin e dijod-tirozinës (DIT) karshi monojod-tirozinës (MIT) dhe frenojnë lidhjen e jodotironinës në hormone aktive të gjëndrës tiroide.

Sasitë e mëdha të jodit e frenojnë lidhjen organike (oksidimin dhe organifikimin) dhe reakcionin e lidhjes së jodotironinës. Ky veprim është i përkohshëm. Në një numër të vogël të personave përndryshe normal, dhënia e gjatë e jodidit, përhershëm frenon sintezën e hormoneve dhe shkakton gushën me hipotireozë apo pa të.

Personat me sëmundjen e Bazedovit (posaçërisht pas dhënies së jodit radioaktiv, apo pas intervenimit kirurgjik) dhe pacientët me sëmundjen e Hashimoto-s janë të ndieshëm jashtëzakonisht në veprim të tillë të jodideve: dhënia e gjatë e jodideve te ata, shkakton

hipotireozën. Gjëndra tiroide e fetusit poashtu është e ndieshme, kështu që për shkak të rrezikut nga hipotireoza, shtatzënave nuk është mirë t`u jepen sasi më të mëdha të jodideve. Dozat e mëdha të jodideve frenojnë proteolizën e tireoglobulineve dhe lirimin e hormoneve, që posaçërisht është e shprehur në rastin e hiperfunksionit të gjëndrës (aplikimi terapeutik në hipertireozë).

Dhënia e jodit personave me gushën endemike (në rajonet ku ekziston mungesa e jodit) mund të shkaktojë tireotoksikozën (fenomeni jod-Basedow). Duket se për shkak të mungesës së jodit nuk ka hiperfunksion të gjëndrës tiroide, kështu që marrja e jodit i mundëson indit funksionalisht autonom të gjëndrës tiroide, krijimin e sasisë më të madhe të hormoneve. Njësoj është vërejtur edhe te personat me gushë shumënyjëshe.

VII. Çrregullimet e funksionit të gjëndrës mbiveshkore

A. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË KORËS SË GJËNDRËS MBIVESHKORE

Holesteroli nga ushqimi, apo ai që ka prejardhje nga sinteza endogjene është substrat fillestar për krijimin e hormoneve steroide të korës së gjëndrës mbiveshkore (steroidogjenezës). Tri rrugë kryesore të biosintezës çojnë kah krijimi i glukokortikoideve (kortizolit), mineralokortioideve (aldosteronit) dhe androgjenëve adrenalë (dehidroepian-dro steronit) (fig. 9-18).

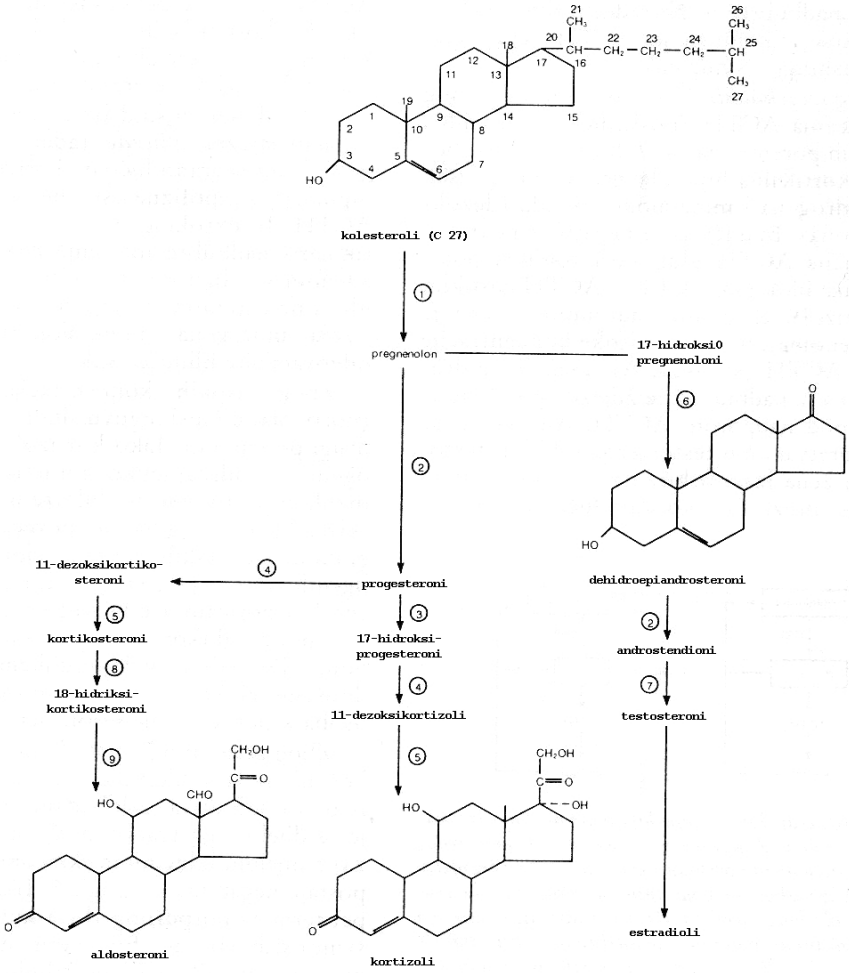


Figura 9-18. *Prezentimi i thjeshtëzuar i biosintezës së steroideve të gjëndrës mbiveshkore. Numrat shenojnë enzimet specifike:*

1. 20,22-dezmolaza
2. 3-β-dehidrogjenaza
3. 17-α–hidroksilaza
4. 21-hidroksilaza
5. 11-β-hidroksilaza
6. 17,20-dezmolaza
7. 17-β-dehidrogjenaza
8. 18-hidroksilaza
9. 18-dehidrogjenaza.

1. Hiperfunksioni i korës së gjëndrës mbiveshkore

Çrregullimet varen nga lloji i hormonit që tajohet. Tajimi i tillë i sforcuar i kortizolit, shkakton pasqyrën e sindromit të Cushing-ut, i aldosteronit - aldosteronizmin, kurse androgjenit sindromin virilizues adrenal. Rrallë paraqiten në "formën e pastërt", por më së shpeshti gërshetohen.

a) Tajimi i tepruar i kortizolit (Sindromi i Cushing-ut)

Në figurën 9-19 është prezentuar skematikisht sistemi hipotalamus-hipofizë-korja e gjëndrës mbiveshkore, si dhe mekanizmi i rregullimit të tajimit të koritzolit.

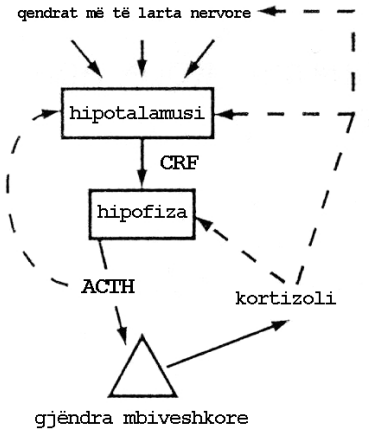


Figura 9-19. *Boshti hipotalamus-hipofizë-korja e gjëndrës mbiveshkore: CRF (faktori i cili liron kortikotropinën), tajohet nga hipotalamusi dhe stimulon tajimin e ACTH nga lobi i përparm i hipofizës; ACTH stimulon krijimin dhe lirimin e kortizolit. Rritja e përqëndrimit të kortizolit vepron me lidhjen e përkundërt negative në hipofizë, hipotalamus dhe në qendrat më të larta nervore (vijëzuar).*

Tajimi i tepruar i kortizolit, zë fill për shkak të hiperplazionit të dyanshëm të gjëndrave mbiveshkore të shkaktuar me tajimin e tepruar të ACTH nga hipofiza (sëmundja e Cushing-ut), për shkak të tajimit ektopik të ACTH në tumorin joendokrin, adenomës apo karcinomës së korës së gjëdrës mbiveshkore, si dhe mjekimit të gjatë me glukokortikoide apo ACTH (sindromi egzogjen jatrogjen i Cushing-ut).

Në *sëmundjen e Cushing-ut* (*morbus Cushing*), për shkak të tajimit të sforcuar të ACTH (pasojë e çrregullimeve hipofizare dhe hipotalamike, fig. 9-20), zhvillohet hiperplazioni i dyanshëm adrenokortikal, krijohet teprica e kortizolit, androgjeneve dhe mineralokortikoideve (dezoksikortikosteronit). Meqë është e çrregulluar lidhja reciproke kthyese negative e inkibimit të ACTH me glukokortikoidet (nuk ka bllokim të CRF dhe ACTH me doza të larta të kortizolit, gjegjësisht ekziston tajimi autonom i ACTH nga adenoma), në gjak janë përqëndrimet e larta të kortizolit dhe ACTH (fig. 9-21,A). Tajimi i hormoneve androgjene nga gjëndra mbiveshkore është i sforcuar, meqë ato janë nën mbikëqyrjen e ACTH. Androgjenet në periferi shndërrohen në testosteron dhe dihidrotestosteron, gjë që te femrat shkakton hirzutizëm, akne dhe amenore (për shkak të inkibimit reciprok të tajimit të gonadotropineve me hormonet androgjene). Te meshkujt, për shkak të tepricës së glukokortikoideve, krijimi i testosteronit në testise është i zvogëluar, kështu që përkundër tajimit të shtuar të androgjeneve nga gjëndra mbiveshkore, përqëndrimi i gjithëmbarshëm i testosteronit, megjithatë është e ulur. Kjo shkakton zvogëlimin e libidos dhe potencës.

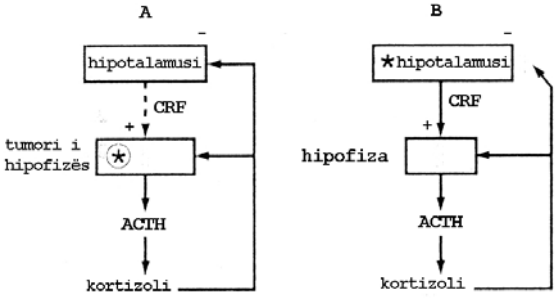


Figura 9-20. *Çrregullimet e boshtit hipotalamo-hipofizar, të cilat shkaktojnë sëmundjen e Cushing-ut. Ylli shënon vendin e çrregullimit parësor, kurse vijëzat vendin e ndërprerjes së veprimit. (A). Çrregullimi në nivelin e hipofizës, për shkak të zhvillimit të tumorit. Tajimi i sforcuar i ACTH dhe kortizolit frenon tajimin e CRF dhe veprimin e tij në tumor. Tumori hipofizar duhet të jetë i pandishëm në veprimin suprimues të kortizolit. (B) Çrregullimi në nivelin e hipotalamusit. Është i intensifikuar tajimi i CRF dhe zë fill hiperplazioni, ndërsa ndonjëherë edhe tumori i hipofizës. Ekziston edhe veprimi i zvogëluar negativ i kortizolit në lirimin e CRF dhe pandieshmëria me gjasë e hipofizës në veprimin suprimues të kortizolit.*

Ndryshime të ngjashme fispatologjike ngjajnë në rastin e tajimit ektopik të ACTH, apo polipeptideve të ngjashëm me ACTH nga tumoret joendokrine (më së shpeshti këto janë karcinoma e bronhit, timoma dhe tumoret e pankreasit) (fig. 9-21,B). Në këto gjendje, përqëndrimet e ACTH dhe kortizolit janë shumë më të larta sesa në sëmundjen e Cushingut, ndërsa tajohen edhe sasitë e rritura të β-LPH (lipotropinës) dhe peptideve tjera, të cilat janë pjesë të molekulës së përbashkët paraardhëse pro-opio-melanokortinës (shih kapit. e 10-të, VII. D5). ACTH dhe β–LPH stimulojnë sintezën e melaninës, kështu që zë fill hiperpigmentimi i lëkurës, gjë që vërteton se vendosja e tumorit është jashtë gjënd-

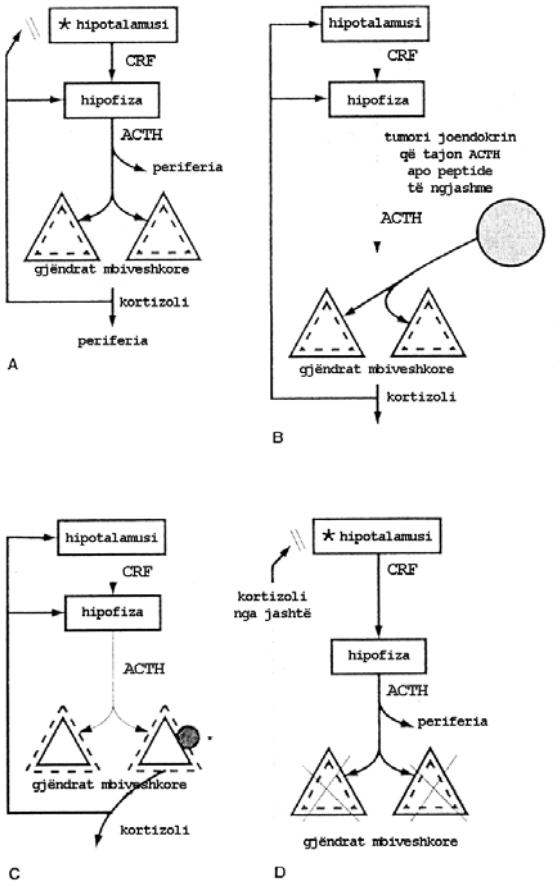


Figura 9-21. *Çrregullimet e lidhura me hiperfunksionin e korës së gjëndrës mbiveshkore (yjet shënojnë çrregullimin parësor). (A) Sëmundja e Cushingut (morbus Cushing). Çrregullimi parësor gjendet në boshtin hipotalamo-hipofizar. Është intensifikuar krijimi i CRF, i cili stimulon tajimin e ACTH dhe kortizolit, si dhe hiperplazionin e dyanshëm të gjëndrave mbiveshkore. Zhvillohet pasqyra e sëmundjes së Cushingut. Qelizat e eminentia mediana janë të pandieshme në përqëndrimet e larta të kortizolit në qarkullim. (B) Tajimi ektopik i ACTH dhe polipeptideve të ngjashme me të. Tumoret joendokrine tajojnë ACTH, apo polipeptide të ngjashme dhe kështu stimulojnë gjëndrën mbiveshkore. Përqëndrimet e ngritura të kortizolit në qarkullim e frenojnë krijimin e CRF dhe tajimin e ACTH nga lobi i përparm i hipofizës. (C) Tumori i gjëndrës mbiveshkore (adenomi, karcinomi), tajon në mënyrë autonome kortizol (zë fill pasqyra klinike e sindromit të Cushingut). Tajimi i CRF dhe ACTH ëdhtë i frenuar me përqëndrimin e lartë të kortizolit në qarkullim. Kjo shkakton atrofin e indit normal të gjëndrës mbiveshkore. (D) Sindromi i Nelsonit. Kur sëmundja e Cushingut mjekohet me adrenalektominë e dyanshme, dozat fiziologjike të kortizolit, të cilat jepen si plotësim janë pengesë e dobët për krijimin e CRF. Tajimi i shtuar i CRF stimulon qelizat e lobit të përparmë të hipofizës për tajimin e ACTH e kjo ndonjëherë çon deri te krijimi i tumoreve.*

rës mbiveshkore. Për dallim nga sëmundja e Cushingut, në të cilën krijimi i shtuar i dezoksikortiko-steronit është vetëm i përkohëshëm dhe nuk shkakton çrregullime, me rastin e tajimit ektopik të sasive të mëdha të ACTH, dukshëm është rritur tajimi i mineralo-kortikoideve dhe krotizolit. Kjo shkakton hipertension, hipokaliemi dhe ulë aktivitetin e reninës në plazmë. Zë fill gjendja e ngjashme me aldosteronizmin parësor.

Në sindromin e Cushingut, për shkak të *tumorit parësor të gjëndrës mbiveshkore* (adenomës apo karcinomës), ekziston tajimi autonom i kortizolit me supresionin e boshtit hipotalamo-hipofizar dhe zvogëlimin e tajimit të ACTH. Kjo shkakton atrofinë e zonës fascikulate dhe retikularis të gjëndrës mbiveshkore (fig. 9-21,C). Te adenoma rëndom gjendet teprica e pastër e glukokortikoideve, kurse te karcinoma rëndom është i intensifikuar tajimi i kortizolit, androgjeneve dhe mineralokortikoideve, ndërsa e përcjell pasqyra përkatëse klinike.

Për shkak të përqëndrimeve të larta të glukokortikoideve (kortizolit), në sindromin e Cushingut zënë fill edhe çrregullimet e shumëta. Kështu, kortizoli e rritë glukoneogjenezen dhe përmbajtjen e glukozës në mëlçi dhe vepron në mënyrë të kundërt ndaj inzulinës me rastin e bartjes së glukozës në qelizat e indit periferik. Krijimi i glukozës është i shtuar me stimulimin e enzimeve glukoneogjenike, me lirimin e substancave glukoneogjene nga indet periferike (aminoacidet, gliceroli) dhe me përgjigjen e sforcuar në hormone tjera, të cilët stimulojnë glukoneogjenezën (glukagoni, kateholaminet). Pasoja janë hiperglikemia, tolerimi i zvogëluar i glukozës dhe paraqitja e diabetit, para së gjithash në personat me predispozicion familjar.

Për shkak të katabolizmit të intensifikuar të proteinave (dhe frenimit të sintezës së proteinave dhe acideve nukleinike), nga indet periferike lirohen aminoacidet, të cilat pjesërisht shndërrohen në glukozë (glukoneogjeneza) e pjesërisht ekskretohen me urinë, kështu që bilanci i azotit bëhet negativ (shih kapit. e 5-të, III). Ky zbërthim i indit periferik mbështetës, klinikisht manifestohet me dobësinë dhe atrofinë e muskujve, tëhollimin e lëkurës, dukurisë së strieve purpure dhe livide nëpër bark, gjinj dhe ije (dobësimi dhe pëlcitja e fijeve kolagjene në dermis). Për shkak të humbjes së indit mbështetës perivaskular, enët e gjakut bëhen joelastike dhe kanë predispozicion për gjakderdhje (ekhimoza dhe purpura). Kortizoli frenon edhe sintezën e kolagjenit dhe fibronektinës, kështu që është i ngadalësuar shërimi i plagës.

Ndikimi i kortizolit në metabolizmin e *lipideve,* bën që në personat me sindromin e Cushingut të zhvillohen grumbujt e indit yndyror në fund të qafës (gërba e qafës, angl. buffalo hump), në fytyrë (dukja e hënës së plotë, angl. moon face) dhe trupit, kurse humbin nga ekstremitetet (*trashja e tipit centripetal*). Mekanizmi i këtyre manifestimeve, nuk është plotësisht i qart. Dihet se glukokortikoidet e intensifikojnë edhe veprimin e faktorëve tjerë lipolitik (p.sh. kateholaminet). Me këtë ngritet përqëndrimi i acideve të lira yndyrore në plazmë dhe shtohet predispozicioni për ketozë.

Kortizoli e stimulon apoptozën e limfociteve (shih kapit. e 3-të, VI) dhe zanafillën e lipokortinës, e cila frenon aktivitetin e fosfolipazës A_2 dhe kështu e zvogëlon prodhimin e prostaglandineve (shih kapit. e 15-të, I, B4). Andaj, teprica e kortizolit e dobëson reaktivitetin imunologjik dhe qetëson reakcionin inflamator. Ky është shkak i frekuencës së shtuar dhe formave më të rënda të infekcioneve në sindromin e Cushingut.

Teprica e kortizolit vepron edhe në metabolizmin e kalciumit dhe të eshtrave. Së bashku me zbërthimin e shtuar të proteinave, shpesh shkakton osteoporozë. Humbja e indit kockor, zë fill për shkak të krijimit të zvogëluar të ashtit (frenimi i aktivitetit osteoblastik), pranë resorbimit kockor (pjesërisht për shkak të hiperparatireozës dytësore). Në të vërtetë, kortizoli frenon absorbimin e kalciumit në zorrë dhe stimulon kalimin e kalciumit në qeliza.

Në disa pacientë pas adrenektomisë totale për shkak të sëmundjes së Cushingut, zë fill i ashtuquajturi *sindrom i Nelson-it.* Çrregullimi themelor, me gjasë është tajimi i intensifikuar i CRF, i cili stimulon tajimin e ACTH, gjegjësisht kortizolit.Zhvillohet hiperplazioni adrenal i dyanshëm dhe sëmundja e Cushingut. Pas adrenalektomisë së dyanshme shenjat e sëmundjes së Cushingut tërhiqen shpejtë. Përqëndrimi i kortizolit bëhet dukshëm më i ulët sesa ai para operacionit (jepet vetëm sasia plotësuese e kortikosteroideve), gjë që mundëson shtim të mëtejmë të tajimit të CRF (fig. 9-21, D). Ngacmimi i gjatë i qelizave të lobit të përparmë të hipofizës me CRF shkakton krijimin e tumorit të vërtetë hipofizar i cili tajon ACTH, si dhe përqëndrime shumë të larta të ACTH në gjak. Tumori i krijuar në këtë mënyrë është shumë invaziv, kështu që shpesh zë fill edhe pigmentimi i shprehur për shkak të përqëndrimeve të larta të ACTH dhe β-LPH në indin tumoral dhe në gjak (fig. 9-21,D).

b) Tajimi i tepruar i aldosteronit (hiperaldosteronizmi)

Hiperaldosteronizmi (aldosteronizmi) është sindrom, i cili zë fill për shkak të tajimit të tepruar të aldosteronit, mineralokortikoidit kryesor të gjëndrës mbiveshkore. Mund të jetë parësor apo dytësor.

ba) Aldosteronizmi parësor (sindromi i Conn-it)

Në korën e gjëndrës mbiveshkore tajohet në mënyrë të intensifikuar aldosteroni, më së shpeshti për shkak të tumorit (adenoma, rrallë karcinoma), apo hiperplazionit të zonës glomeruloze (fig. 9-22,B). Kjo shkakton këmbimin e shtuar veshkor të joneve të natriumit për kaliumin dhe hidrogjenin, kështu që zë fill hipokaliemia, alkaloza metabolike dhe hipertensioni i lehtë apo mesatar. Hipertensioni me gjasë zë fill për shkak të reabsorbimit të shtuar të natriumit dhe rritjes së vëllimit të lëngut jashtëqelizor.

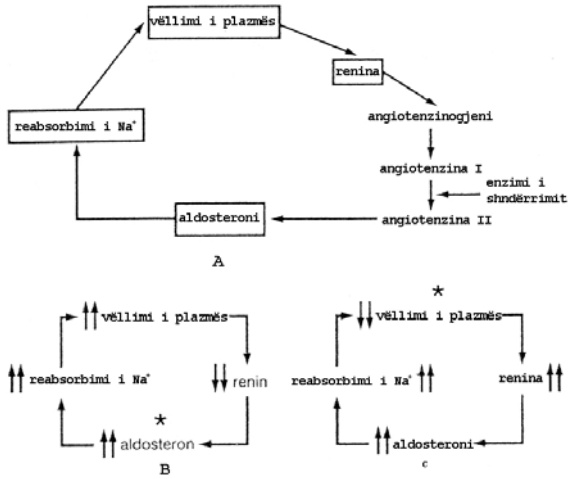


Figura 9-22. *Aldosteronizmi parësor dhe dytësor. (A) Gjendja normale - rregullatori themelor i tajimit të aldosteroinit është sistemi reninë-angiotenzinë. Vëllimi i rritur i plazmës frenon lirimin e reninës nga qelizat jukstaglomerulare, kurse vëllimi i zvogëluar stimulon lirimin e tij. Renina në plazmë reagon me substratin e vet angiotenzinogjenin dhe krijon angiotenzinën I, e cila me ndihmën e enzimës së shndërrimit kalon në angiotenzinën II. Angiotenzina II stimulon qelizat e zonës glomeruloze për tajimin e aldosteronit, i cili e rritë reabsorbimin renal të Na^+ si zëvendësim për K^+ dhe H^+. Pasojë është mbajtja e Na^+ dhe ujit, rritja e vëllimit të lëngut jashtëqelizor dhe plazmës, si dhe ekskretimi i K^+ dhe H^+. (B) Aldosteronizmi parësor - çrregullimi themelor është tajimi i intensifikuar, i parregulluar i aldosteronit nga adenomi apo gjëndra hiperplastike mbiveshkore. Përqëndrimi i lartë i aldosteronit, shkakton hipervoleminë dhe frenon aktivitetin e reninës në plazmë. (C) Aldosteronizmi dytësor - çrregullimi themelor më së shpeshti është vëllimi i zvogëluar i plazmës, gjegjësisht qarkullimi i zvogëluar i gjakut nëpër veshkë, për çka renina tajohet në sasi të rritur. Rritet aktiviteti i reninës në plazmë, angiotenzinës II dhe aldosteronit (ylli shënon vendin e çrregullimit themelor).*

Për shkak të hipokaliemisë dhe alkalozës metabolike zhvillohet dobësia muskulare, parestezioni, paraliza dhe tetania, kurse për shkak të zvogëlimit të aftësisë së veshkëve për përqëndrimin e urinës, mund të zhvillohet edhe nefropatia kaliopenike me poliuri. Për shkak të tajimit të shtuar të aldosteronit dhe rritjes konsekuente të vëllimit të lëngut jashtëqelizor, aktiviteti i reninës në plazmë është i ulët.

Për aldosteronizmin parësor është katakteristikë se pacientët nuk kanë edeme. Kjo sqarohet me "shmangien" (angl. escape) e tubuleve renale nga veprimi kronik i

aldosteronit në kuptimin e mbajtjes së natriumit. Mekanizmi sqarohet me dy teori: sipas njërës, rritja e vëllimit të lëngut jashtëqelizor e rritë filtrimin glomerular dhe zvogëlon reabsorbimin e natriumit në tubulet proksimale, për shkak të ndryshimeve të hemodinamikës së veshkëve; sipas të dytës, reabsorbimi i zvogëluar i natriumit është dytësor, për shkak të hormonit natriuretik i cili tajohet kur të zgjerohet vëllimi jashtëqelizor. Hormonin natriuretik e tajon parabarkushja e zemrës kur i rritet vëllimi (mbushja diastolike).

bb) Aldosteronizmi dytësor

Tajimi i shtuar i aldosteronit zë fill për shkak të shkaqeve jashtëveshkore dhe aktivimit të sistemit reninë-angiotenzin-aldosteron. Çrregullimi më i shpeshtë themelor është vëllimi i zvogëluar i plazmës, gjegjësisht qarkullimi i zvogëluar i gjakut nëpër veshkë, gjë që e stimulon tajimin e intensifikuar të reninës (fig. 9-22,C), kështu që gjendja është e karakterizuar me aktivitet të rritur të reninës në plazmë.

Aldosteronizmi dytësor mund të jetë dukuri fiziologjike p.sh. në shtatzëni apo në fazën luteinike të ciklit menstrual. Në gjendje patologjike radhiten zvogëlimi i qarkullimit të gjakut nëpër veshkë për shkak të dëmtimit të enëve të gjakut të veshkëve (stenoza e arteries së veshkës, nefroskleroza arteriolare) dhe insuficiencës së veshkëve, si dhe gjendjeve në të cilat zënë fill ndryshimet në shpërndarjen e lëngut jashtëqelizor, kështu që zvogëlohet vëllimi i plazmës. Gjendjet e fundit paraqiten kur shtypja koloido-osmotike e plazmës është e zvogëluar dhe shkaqet më të shpeshta janë sindromi nefrotik, ushqimi i pamjaftueshëm me proteina dhe sëmundjet e mëlçisë (më këtë rast është i çrregulluar edhe zbërthimi i aldosteronit). Aldosteronizmi dytësor, paraqitet kur zvogëlohet vëllimi minutor i zemrës pran dekompensimit të zemrës dhe për shkak të humbjes së lëngut (gjakderdhja, humbjet me sistemin digjestiv, stresi termik, diuretikët).

Aldosteronizmin dytësor mund ta shkaktojnë edhe tumorët (e rrallë) të cilët tajojnë reninë (reninizmi parësor). Shumë rrallë mund të paraqitet pa edeme (dhe hipertensioni i cili ekziston në aldosteronizmin parësor), si në *sindromin e Bartter-it*. Në këtë sindrom gjejmë hiperplazionin e qelizave jukstaglomerulare; duket se është e zvogëluar aftësia e veshkës për të ruajtur natriu-min apo kloridet, e me këtë aktivizohet sistemi reninë-angiotenzinë-aldosteron (shih kapit. e 28-të, II. C2a).

c) Tajimi i tepruar i androgjeneve

Pasojë e tajimit të tepruar të hormoneve androgjene nga korja e gjëndrës mbiveshkore është *sindromi adrenogjenital*. Në fëmijëri, ky më së shpeshti paraqitet si çrregullim kongjenital (hiperplazioni adrenal kongjenital), kurse te të rriturit më së shpeshti kemi të bëjmë me çrregullim të fituar, tumor apo hiperplazion. Mund të zërë fill edhe për shkak të tajimit të tepruar edhe të hormoneve tjerë të gjëndrës mbiveshkore, kështu që flasim për sindromin "e pastërt" apo "të përzier".

ca) Hiperplazioni adrenal kongjenital

Çrregullimi zë fill për shkak të mutacionit të gjenit dhe të mungesës konsekuente të një apo më shumë enzimeve të nevojshme, për sintezën e hormoneve steroide të gjëndrës mbiveshkore. Megjithëse korja e gjëndrës mbiveshkore tajon steroide të ndryshme, *vetëm kortizoli* frenon tajimin e ACTH. Meqë në rastin e mungesës së enzimeve përqëndrimi i kortizolit në plazmë është i ulët, me lidhjen e përkundërt negative tajohen sasitë e mëdha të ACTH. Në këtë mënyrë, edhe më shumë stimulohet krijimi i kortizolit në rrugët kryesore metabolike (fig. 9-18) dhe hiperplazioni i gjëndrës mbiveshkore. Kur mungesa e enzimit nuk është e plotë, përqëndrimi i kortizolit mund të jetë normal, por nuk ka depo për rastin e stresit. Përqëndrimet e larta të ACTH stimulojnë krijimin e hormoneve androgjene, por edhe paraardhësit e kortizolit para bllokut enzimatik. Më e shpeshta është mungesa e enzimit C-21 hidroksilaza (në rreth 70% të pacientëve) (shih kapit. e 2-të, V. A).

Karakteristikat klinike varen nga enzimi i cili mungon. Mungesa e *hidroksilazës C-21 e* zvogëlon krijimin e kortizolit dhe aldosteronit, ndërsa intensifikon krijimin e 17-hidroksi-progesteronit dhe androstendionit.

Manifestimi klinik i mutacioneve të gjenit për hidroksilazën C-21 është shumë i larmishëm, prej çrregullimeve të ndryshme të shprehura të diferencimit të gjinisë, deri te format e rënda të insuficiencës së gjëndrës mbiveshkore me humbjen e kripërave.. Kjo laramani është pasojë e mutacioneve të shumëta të cilat në mënyra të ndryshme mund ta zvogëlojnë aktivitetin e enzimeve dhe ta ndërprejnë sintezën e tyre. Normalisht krijohet njëqind deri njëmijë herë më pak aldosteron sesa kortizol, kështu që sinteza e tij është e mjaftueshme edhe pranë 1% të aktivitetit enzimatik. Mungesa e kortizolit stimulon tajimin e intensifikuar të ACTH, që shkakton hiperplazionin e gjëndrës dhe krijimin e intensifikuar të androgjeneve. Tajimi i intensifikuar i androgjeneve mund të ndikojë në zhvillimin e fetusit duke shkaktuar *pseudohermafroditizmin femëror,* i cili vërehet në të posalindurin femër dhe *pseudopubertetin e parakohshëm* te fëmijët e gjinisë mashkullore, apo *virilizimin* (zhvillimin e karakteristikave seksuale mashkullore) para apo pas pubertetit te fëmijët e gjinisë femërore. Kur çrregullimi enzimatik është më i rëndë, zhvillohet insuficienca e gjëndrës mbiveshkore me mungesën e aldosteronit dhe humbjen e kripërave.

Mungesa e *hidroksilazës C-11* është e ashtuquajtura forma hipertensive e hiperplazionit adrenal kongjenital. Për shkak të mungesës së këtij enzimi, zvogëlohet shndërrimi i 11-dezoksikortikosteronit në kortikosteron dhe grumbullohet 11-dezoksikortikosteroni, i cili ka veprim të fortë mineralokortikoid, kështu që shkakton hiperkaliemi dhe hipertension.

Mungesa e *hidroksilazës C-17* e zvogëlon krijimin e kortizolit dhe shton krijimin e mineralokortikoideve (hipokaliemia, hipertensioni, aktiviteti i ulët i reninës në plazmë). Meqë ky enzim poashtu është i nevojshëm për biosintezën e testosteronit dhe estrogjenit në gonade, te femrat paraqitet amenorea dhe zhvillimi i pamjaftue-shëm i karakteristikave dytësore seksuale, ndërsa te meshkujt pseudohermafroditizmi.

cb) Sindromi adrenogjenital te të rriturit

Karcinomet e kores së gjëndrës mbiveshkore janë tumorët më të shpeshtë adrenalë, të cilët shkaktojnë virilizimin. Androgjenët e gjëndrës mbiveshkore (p.sh. dehidroepiandrosteroni, DHEA) janë shumë më të dobët sesa androgjenet e gjëndrave seksuale, kështu që virilizimi adrenal është manifest vetëm në rastin e tajimit të bollshëm të hormoneve. Për këtë arsye, është shënuar me përqëndrim të lartë të dehidroepiandrosteron-sulfatit (konjugat i DHEA, i cili zë fill në mëlçi) në plazmë dhe me rritje të shprehur të pranisë së 17-ketosteroideve (metabolitit të androgjeneve) në urinë.

Pa marrë parasysh shkakun, teprica e hormoneve androgjene te femrat e rritura shkakton hirzutizëm (leshatukësi të tepruar të fytyrës dhe të trupit), akne, zërin e thellë, atrofinë e gjinjëve, rritjen e klitorisit, amenore, etj. Të gjitha këto shenja të tepricës së androgjenve, duke përfshirë edhe hirzutizmin, quhen virilizëm. Në kërkimin e shkaqeve të virilizimit te femrat pos gjëndrës mbiveshkore në konsiderim vijnë më së shpeshti tumorët e vezoreve (arenoblastoma, tumori i qelizave-granuloza, etj.).Mirëpo, më rastin e tumorit të vezoreve, për dallim nga çrregullimet e gjëndrës mbiveshkore, tajohet testosteroni, androgjeni i fortë, i cili virilizimin e femrave e shkakton në përqëndrime shumë më të ulëta sesa androgjenet e korës së gjëndrës mbiveshkore. Meqë tajimi i këtyre të fundit është normal, në plazmë nuk është i ngritur përqëndrimi i DHEA-sulfatit, ndërsa meqë tajimi i testosteronit është vetëm lehtë i ngritur, ai rëndom nuk manifestohet me ekskretimin e rritur të 17-ketosteroideve me urinë.

2. Hipofunskioni i korës së gjëndrës mbiveshkore

Çrregullimet janë të lidhura për tajimin e zvogëluar të hormoneve steroide të gjëndrës mbiveshkore. Sipas zanafillës, hipofunksioni mund të jetë *parësor* dhe *dytësor*, kurse sipas zhvillimit të simptomeve, *akut* dhe *kronik*.

Insuficienca parësore e gjëndrës mbiveshkore, zë fill për shkak të çrregullimit i cili e përfshinë vet gjëndrën. Kjo mund të jetë shkatërrimi i gjëndrës (çrregullimi autoimun, intervenimi kirurgjik, infekcionet, gjakderdhja), apo çrregullimi metabolik i krijimit të hormonit (hiperplazioni adrenal kongjenital, inkibitorët enzimatikë). Insuficienca dytësore zë fill për shkak të çrregullimeve në nivelin e hipofizës apo për shkak të frenimit të lidhjes hipotalamo-hipofizare (p.sh. gjatë mjekimit me kortikosteroide).

a) Hipofunksioni parësor i korës së gjëndrës mbiveshkore (sëmundja e Addison-it)

Shenjat klinike të insuficiencës, zënë fill vetëm pas humbjes së mbi 90% të korës së të dyja gjëndrave mbiveshkore (fig. 9-23). Më parë tuberkuloza ka qenë shkaku më i shpeshtë i dëmtimit, ndërsa sot më së shpeshti është atrofia idiopatike, e cila me gjasë është pasojë e ndodhive autoimune.

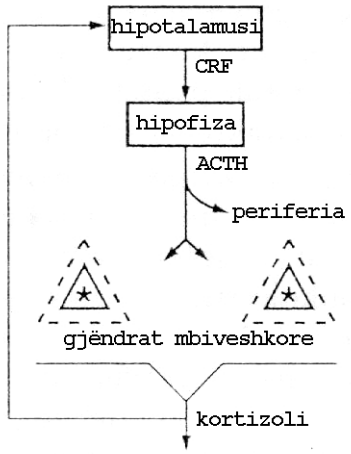


Figura 9-23. *Sëmundja e Addison-it. Për shkak të çrregullimit parësor të korës së gjëndrës mbiveshkore zvogëlohet tajimi i kortizolit, kështu që për shkak të humbjes së frenimit kthyes intensifikohet tajimi i CRF. Duke vepruar në hipofizë, CRF stimulon tajimin e ACTH. Ylli shënon vendin e çrregullimit parësor.*

Kur dëmtimi i gjëndrës mbiveshkore është gradual, në fillim ekziston tajimi i rregullt bazal i hormoneve, por është e zvogëluar përgjigja në stres (është e zvogëluar depoa e korës së gjëndrës mbiveshkore. Në këtë stad, në gjendjet stresore mund të zhvillohet kriza akute adrenale (infekcioni, intervenimi kirurgjik, lëndimi). Në zhvillimin e mëtejmë të çrregullimit, tajimi i hormonit bëhet i pamjaftueshëm edhe në kushtet bazale, kështu që zhvillohet insuficienca kronike. Shenjat e insuficiencës kronike të korës së gjëndrës mbiveshkore janë të kushtëzuara me mungesën e glukokortikoideve, mineralokortikoideve dhe androgjeneve.

Mungesa e mineralokortikoideve shkakton pasojat më të rënda, ndërsa më e rëndësishmja është humbja e natriumit. Tubulet e veshkëve e reabsorbojnë pamjaftushëm natriumin, në organizëm mbahet kaliumi, kështu që zvogëlohet vëllimi i plazmës dhe zhvillohet hiperkaliemia dhe acidoza metabolike. Hipovolemia mund të shkaktojë azoteminë pararenale, hipotensionin ortostatik dhe shokun.

Tajimi i zvogëluar i kortizolit, çon deri te humbja e oreksit dhe peshës së trupit, dobësimi, çrregullimet digjestive dhe labiliteti emocional. Për shkak të glukoneogjenezës së zvogëluar dhe ndieshmërisë së shtuar në inzulinë, mund të zhvillohet hipoglikemia e mëngjesit. Për shkak të tajimit të intensifikuar të ACTH dhe β–LPH në sëmundjen e Addisonit, është dukuri karakteristike hiperpigmentimi në mukoza (të hapësirës së gojës), lëkurë dhe rreth cikatrikseve të vjetra.

Krijimi i zvogëluar i androgjeneve, te femrat shkakton humbjen e qimeve të ndërsjetullës dhe të atyre pubike.

b) Hipofunksioni dytësor i korës së gjëndrës mbiveshkore

Çrregullimi themelor është mungesa e ACTH, për çka është i zvogëluar tajimi i hormoneve glukokortikoide. Shkak i kësaj janë çrregullimet e hipotalamusit dhe hipofizës, p.sh. tumorët, të cilët për shkak të rritjes gradualisht i shkatërrojnë qelizat kortikotrope të lobit të përparmë të hipofizës. Në fillim tajimi i ACTH është normal, por është e zvogëluar rezerva hipofizare e ACTH, kështu që në gjendjet e stresit tajimi i tij nuk intensifikohet. Në ecurinë e mëtejme, edhe tajimi bazal i ACTH bëhet i pamjaftueshëm, kështu që zë fill atrofia e zonës fascikulate dhe retikulare të gjëndrës mbiveshkore, si dhe zvogëlimi i tajimit të kortizolit. Mungesa e ACTH rëndom paraqitet me ndërprerjen e tajimit të hormoneve tjera të lobit të përparmë të hipofizës (panhipopituitarizmi), kurse shumë rrallë si çrregullim i izoluar. Funksioni i zonës glomeruloze rëndom është i ruajtur, kështu që përqëndrimi i aldosteronit kryesisht normal, pos në gjendjet e mungesës së gjatë të ACTH, në të cilat zvogëlohet tajimi i aldosteronit. Dallimi i dytë i rëndësishëm prej insuficiencës parësore është mos-ekzistimi i pigmentimit karakteristik (hiperpigmentimi në sëmundjen e Addisonit), për shkak të përqëndrimit të ulët të ACTH dhe peptideve të tjerë të ngjashëm hipofizar në gjak. Te pacientët me hipopituitarizëm, është karakteristikë bile edhe zbehja e lëkurës.

Vështrim të veçantë kërkon insuficienca dytësore e gjëndrës mbiveshkore, e cila zë fill si pasojë e mjekimit të gjatë me dozat më të mëdha të glukokortikoideve. Glukokortikoidet me lidhjen e përkundërt negative frenojnë tajimin e ACTH dhe CRF nga hipofiza dhe hipotalamusi, kështu që zhvillohet atrofia e gjëndrave mbiveshkore për shkak të mungesës së ACTH endogjen. Nëse mjekimi ndërpritet përnjëherë, mungon përgjigja përkatëse hipofizare në uljen e përqëndrimit të kortizolit në gjak, kështu që zë fill hipofunksioni i lehtë i cili manifestohet kur pacienti i është ekspozuar stresit.

B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË PALCËS SË GJËNDRËS MBIVESHKORE

Roli kryesor i palcës së gjëndrës mbiveshkore është tajimi i kateholamineve. Gati tërë adrenalina (epinefrina), e cila është kateholamina kryesore në qarkullim, krijohet në gjëndrën mbiveshkore, ndërsa noradrenalina (norepinefrina) krijohet kryesisht në mbaresat e nervave simpatike. Funksioni i kateholamineve dhe çrregullimet e metabolizmit të tyre janë përpunuar hollësisht në kapitullin e 11-të.

Duket se humbja e funksionit të palcës së gjëndrës mbiveshkore (me kusht që pjesa tjetër e sistemit nervor simpatik të jetë e padëmtuar), nuk shkakton çrregullime më të rënda te njerëzit. Në pacientët të cilëve me operacion u janë larguar që të dy gjëndrat mbiveshkore, mjafton vetëm dhënia plotësuese e hormoneve të korës së gjëndrës mbiveshkore.

Feokromocitoma është tumor i qelizave kromafile (feokromociteve), të cilat tajojnë sasi të mëdha të kateholamineve. Shumica e feokromocitomeve tajojnë edhe adrenalinë edhe noradrenalinë, por tajimi i noradrenalinës rëndom është më intensiv sesa në gjëndrën normale mbiveshkore. Pasqyra klinike dhe ndryshimet metabolike zënë fill për shkak të tepricës së kateholamineve. Më i shpeshti është hipertensioni. Pos hipertensionit perzistent, është dukuri karakteristike ngritja paroksizmale e shtypjes së gjakut (spontane apo krahas mbingarkimit fizik apo psikik), pran tahikardisë, kokëdhembjes, djersitjes dhe skuqjes së lëkurës së trupit dhe të fytyrës. Teprica e kateholamineve shkakton hiperglikemi dhe rënien e përqëndrimit të acideve të lira yndyrore në plazmë. Hiperglikemia zë fill për shkak të lirimit të glukozës nga mëlçia, frenimit të lirimit të inzulinës, si dhe stimulimit të glikogjenolizës së muskujve me lirimin e intensifikuar të acidit laktik, që shërben si substrat për glukoneogjenezë në mëlçi. Lipoliza është e intensifikuar me veprimin e drejtpërdrejtë në indin yndyror dhe me zvogëlimin e përqëndrimit të inzulinës në plazmë.

VIII. Çrregullimet e funksionit të gjëndrës paratiroide

Çrregullimet e gjëndrave paratiroide, mund të jenë të lidhura me tajimin e intensifikuar apo të zvogëluar të hormonit paratiroid. Në çrregullimet me krijimin e shtuar të PTH bëjnë pjesë *hiperparatireoza parësore, dytësore* dhe *tretësore,* si dhe tajimi ektopik i PTH (*pseudohiperparatireoza*), kurse në çrregullimet me krijimin e zvogëluar të PTH, bëjnë pjesë *hipoparatireoza parësore* dhe *dytësore. Pseudohipoparatireoza* shënon gjendjen me ndieshmëri të zvogëluar të indeve në PTH.

A. ÇRREGULLIMET ME KRIJIMIN E SHTUAR TË PTH (HIPERPARATIREOZA)

1. Hiperparatireoza parësore

Ky është çrregullim, i cili përfshinë një apo më shumë gjëndërza paratiroide, kështu që ato në mënyrë autonome dhe të intensifikuar tajojnë sasi më të madhe të hormonit paratiroid. Tajimi është joadekuat, meqë hormoni tajohet pranë përqëndrimit të lartë të kalciumit të jonizuar në plazmë. Aktivitetin e shtuar të gjëndrave paratiroide, më së shpeshti e shkakton adenoma, hiperplazioni parësor i gjëndrave paratiroide dhe (shumë rrallë) karcinoma.

Kur funksioni i veshkës është i rregullt, krijimi i intensifikuar i PTH shkakton përqëndrim të ngritur të kalciumit në gjak, përqëndrim normal apo të ulur të fosfateve dhe hiperkalciuri. Karakteristika dhe simptomet kryesore të hiperparatireozës zënë fill për shkak të: a) Veprimit fispatologjik të hiperkalciemisë, b) Veprimit të hiperkalciemisë kronike në veshkë dhe c) Veprimit të tepricës kronike të PTH në eshtra. Hiperkalciemia e zvogëlon aftësinë përqëndruese të veshkëve, kështu që heret paraqitet poliuria (fig. 9-24). Hiperkalciuria e gjatë mund të shkaktojë fundrimin e kristaleve të imët të kri-prave të kalciumit në kanalëzat e veshkëve dhe rreth tyre (nefrokalcinoza), por edhe krijimin e gurëve të veshkëve (nefrolitiaza). Zvogëlohet funksioni glomerular dhe tubu-lar i veshkëve, kështu që mbahen fosfatet në organizëm.

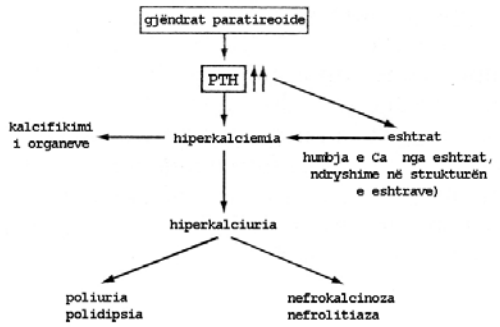


Figura 9-24. *Çrregullimet kryesore në hiperparatireozën parësore.*

Ngritja e gjatë e PTH është shkak i aktivitetit të intensifikuar të osteoklasteve, humbjes progresive të kalciumit nga eshtrat dhe demineralizimit si dhe intensifikimit kompensator të aktivitetit të osteoblasteve. Më në fund, mund të zënë fill edhe ndryshimet më të mëdha të ndërtimit të eshtrave, i ashtuquajturi *osteitis fibrosa cystica* (sëmundja e *von Recklinghausen-it*) (shih kapit. e 23-të, II,D).

2. Hiperparatireoza dytësore

Çdo faktor që e zvogëlon përqëndrimin e kalciumit të jonizuar në gjak, stimulon krijimin e PTH dhe mund të shkaktojë hiperparatireozën dytësore (shih kapit. e 7-të, IV. A.1). Në hipovitaminozën D, hiperparatireoza dytësore nuk është vetëm pasojë e mangësisë së kalciumit, por është e shkaktuar edhe drejtpërdrejtë me mangësinë e $1,25(OH)_2D_3$, i cili përndryshe frenon transkripcionin e gjenit për PTH. Nëse sëmundja zgjatë më tepër, kurse qelizat kockore reagojnë në PTH, zë fill demineralizimi i eshtrave me ndryshimet e shumëta dytësore (gufimi i osteoidit, deformiteti i skeletit, etj.).

Hiperparatireoza dytësore me osteomalacion te të rriturit, apo rahit te fëmijët, zë fill për shkak të mungesës kronike të vitaminës D dhe kalciumit në gjendjet e shumëta. Atyre u takon malnutricioni me marrjen e pamjaftuar të vitaminës D dhe kalciumit, malabsorbimi për shkak të steatoresë, çrregullimet e metabolizmit të vitaminës D në sëmundjet e veshkëve, si dhe çrregullimet e metabolizmit të vitaminës D me rastin e dhënies së disa medikamenteve (antikonvulzivët, shih kapit. e 2-të, III). Hiperparatireozën dytësore e fiton edhe shumica e pacientëve me pseudohiperparatireozë.

Format e ndryshme të çrregullimeve kockore, mund të zhvillohen si pasojë e hiperparatireozës dytësore në insuficiencën kronike të veshkëve (e ashtuquajtura osteodistrofia renale, uremike). Nga mekanizmat fispatologjikë, rol të rëndësishëm kanë tri çrregullime: mbajtja renale e fosfateve, përgjigja e zvogëluar e eshtrave në veprimin e PTH dhe çrregullimi i fituar i metabolizmit të vitaminës D (krijimi i zvogëluar i $1,25(OH)_2D_3$ në veshkë) (shih kapit. e 23-të, II.C).

3. Hiperparatireoza tretësore

Hiperparatireoza tretësore shënon gjendjen në të cilën për shkak të ngacmimit të gjatë me përqëndrime të ulëta të kalciumit të jonizuar, tajimi i intensifikuar i PTH është bërë i përhershëm dhe pjesërisht autonom. Rëndom zbulohet vetëm pas eliminimit të shkakut të hipokalciemisë (p.sh. pas transplantimit të veshkës).

4. Pseudohiperparatireoza (krijimi ektopik i PTH)

Disa tumore malinje (të mushkërive, veshkëve, mëlçisë e pankreasit), mund të krijojnë PTH apo peptide të ngjashme me të; kjo shkakton çrregullime biokimike shumë të ngjashme me ato në hiperparatireozën parësore. Megjithatë, metastazat kockore nuk mund të vërtetohen.

B. ÇRREGULLIMET ME KRIJIMIN E ZVOGËLUAR TË PTH (HIPOPARATIREOZA)

Shkaku më i shpeshtë i hipoparatireozës, është eliminimi apo dëmtimi i gjëndrave paratiroide me rastin e intervenimeve kirurgjike në gjëndrën tiroide; forma idiopatike, e cila me gjasë është me natyrë autoimune,

Tabela 9-6. *Llojllojshmëria e të dhënave në disa çrregullime të funksionit të gjëndrave paratiroide*

ÇRREGULLIMI	PËRQËNDRIMI PLAZMATIK I				PËRQËNDRIMI URINAR I		
	kalciumit	fosfatit	fosfatazës alkaline	PTH	kalciumit	RTP	cAMP pas PTH
hiperparatireoza							
parësore	i ngritur	i ulur	i ngritur apo normal	i ngritur	i ngritur a-po normal	i ulur	-
dytësore	i ulur apo normal	normal apo ngritur	i ngritur	i ngritur	normal apo i ulur	i ulur	-
tretësore	i ngritur	normale apo i ulur	ngritur apo normal	i ngritur	ngritur apo normal	i ulur	-
hipoparatireoza	i ulur	i ngritur	normal	i ulur	i ulur	i ngritur	i ngritur
pseudohipo-paratireoza	i ulur	i ngritur	normal	i ngritur a normal	i ulur	i ngritur	nuk ka ngritje
pseudopseudo-hipoparatiroeza	normal	normal	normal	normal	normal	normal	i ngritur

RTP - reabsorbimi tubular i fosfateve.

është shumë e rrallë. Shenjat klinike i përgjigjen përqëndrimeve të ulëta të kalciumit të jonizuar; ato intensifikojnë aktivitetin neuromuskular për shkak të të cilit zë fill tetania. Në plazmë gjenden përqëndrimet e larta të fosfateve (tab. 9-6).

Hipoparatireoza dytësore, zë fill kur hiperkalciemia i cilitdo shkak (teprica e vitaminës D, sarkoidoza, tireotoksikoza, tumoret malinje të kockave, "milk-alkali syndrom" e të ngj.) e frenon tajimin e PTH (hipoparatireoza). Në këto gjendje, përqëndrimet e kalciumit të jonizuar janë të ngritura (dhe japin pasqyrën gjegjëse klinike), ndërsa përqëndrimet e PTH janë të ulëta.

C. PANDIESHMËRIA E ORGANIT EKZEKUTIV NË VEPRIMIN E PTH

Pseudohipoparatireoza (osteodistrofia hereditare e Albright-it), është çrregullim i trashëguar në të cilin ekziston pandieshmëria e organit të cakut (veshka, kocka) në veprimin e PTH. Për shkak të joefikasitetit të PTH, zë fill hipokalciemia dhe hiperfosfatemia; kjo shkakton rritje të mëtejme të tajimit të PTH, kështu që zë fill hiperplazioni i gjëndrave paratiroide, kurse paraqiten edhe përqëndrimet shumë të larta të PTH në serum.

Pos kësaj, këta persona karakterizohen me shtat të vogël, me qafë të shkurtër, me adipozitet, retardim psikik, si dhe me kocka të shkurtëra metatarzale dhe metakarpale.

Ngjarjet fispatologjike në sindromin e pandieshmë-risë në PTH, nuk janë të njohura deri në fund. Në pseudohipoparatireozën e tipit I, fjala është për çrregullimin e strukturës receptor-adenilat-ciklazë në qelizat e organeve të cakut (çrregullimi i funksionit të proteinave G të sistemit adenilat-ciklaza, shih pikën II. A. C). Mundësia e dytë është se sistemi adenilat-ciklaza është në rregull, por është çrregulluar sistemi bartës i kalciumit, i cili është nën ndikimin e cAMP normalisht të krijuar.

Nocioni pseudopseudohipoparatireoza, ka të bëjë me personat të cilët i kanë karakteristikat e përmendura, por nuk kanë simptome as të ndryshimeve plazmatike karakteristike për pseudohipo-paratireozë (tab. 9-6).

Pandieshmëria e organeve të cakut në veprimin e PTH mund të tregohet me dhënien e PTH dhe me matjen e përqëndrimit të cAMP të urinës. Në personat normal, si dhe në personat me hipoparatireozë dhe pseudopseudo-hipoparatireozë, është i ngritur përqëndrimi i cAMP të urinës, ndërsa në pseudohipoparatireozë, kjo përgjigje mungon.

IX. Çrregullimet e funksionit të gjëndrave seksuale

A. TESTISI

Tajimi i testosteronit është i rregulluar me veprimin stimulues të LH nga lobi i përparmë i hipofizës. FSH po ashtu mund të stimulojë tajimin e testosteronit, me gjasë duke rregulluar numrin e receptorëve-LH në membranat e qelizave të Leydig-ut. Testosteroni vepron në mënyrë kthyese në hipofizë, duke e ndryshuar ndieshmërinë e saj në faktorin lirues të hipotalamusit për LH (LHRH). Funksioni normal i tubuleve seminifere, varet nga veprimi i hipofizës (FSH) dhe funksioni normal i qelizave fqinje të Leydig-ut (testosteroni). Testosteroni është i rëndësishëm për fazën fillestare të spermogjenezës, kurse FSH është i nevojshëm për fazën përfundimtare. Në fazën e vonshme të spermogjenezës, tubulet seminifere krijojnë hormonin inhibinë, i cili e rregullon tajimin e FSH duke vepruar në boshtin hipotalamo-hipofizar (fig. 9-25, A).

Çrregullimet e funksionit të testisit mund të jenë *hipofunksionale* (*hipogonadizmi*), apo *hiperfunksionale* (*hipergonadizmi*). Sipas kohës së zanafillës, i ndajmë në çrregullime, të cilët zënë fill *para* apo *pas* pubertetit.

1. Hipogonadizmi

Hipogonadizmi te meshkujt, mund të jetë *parësor* (çrregullim i testiseve) apo *dytësor* (çrregullim i boshtit hipotalamo-hipofizar). Në rastin e parë, përqëndrimet e gonadotropineve janë të ngritura, meqë nuk ka hormone

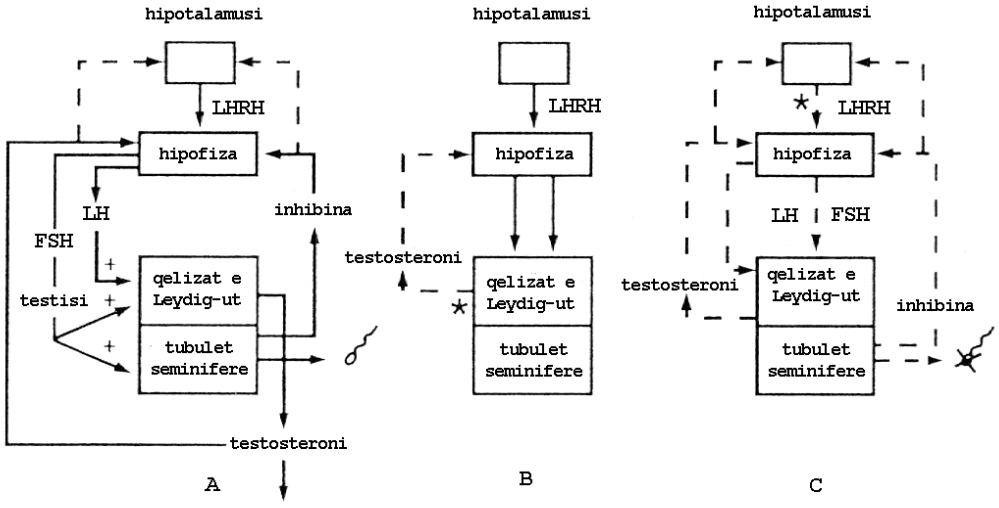


Figura 9-25. *Rregullimi normal i tajimit të testosteronit dhe spermogjenezës (boshti hipotalamus-hipofiza-testisi) (A); (B) hipogonadizmi hipergonadotrop: për shkak të çrregullimit në testis ndërpritet lidhja reciproke kthyese (vijëzuar) dhe intensifikohet tajimi i hormoneve gonadotrope; (C) hipogonadizmi hipogonadotrop: çrregullimi i hipotalamusit dhe hipofizës e zvogëlon tajimin e gonadotropinës, kështu që konsekutivisht zvogëlohet tajimi i androgjeneve dhe mungon spermatogjeneza. (Yjet shënojnë vendin e çrregullimit parësor).*

të testisit dhe lidhje të përkundërt kthyese, kështu që flasim për *hipogonadizmin hipergonadotrop*, kurse në të dytin është i zvogëluar tajimi i hormoneve gonadotrope, kështu që flasim për *hipogonadizmin hipogonadotrop* (fig. 9-25,B dhe C).

a) Hipogonadizmi hipergonadotrop (parësor)

Për shkak të çrregullimit parësor në testis dhe humbjes së lidhjes së përkundërt, fillon tajimi i intensifikuar i gonadotropineve hipofizarë (fig. 9-25,B). Insuficienca e funksionit të testisit, mund të zërë fill për shkak të çrregullimeve të ndryshme të zhvillimit të tij (p.sh. sindromi i Klinefelter-it, mashkulli XX, kriptorhizmi, etj.) apo çrregullimeve të fituara (orhiti viral, lëndimi, rrezatimi, medikamentet). Te disa pacientë, mund të ekzistojë vetëm aplazioni i epitelit germinativ (sindromi i vet qelizave të Sertolit). Atëherë ekziston azospermia, përqëndrimet e testosteronit dhe LH janë normale, ndërsa të FSH të ngritura.

Disa persona kanë çrregullim në nivelin e receptorëve androgjenë, kështu që tregojnë pandieshmëri në veprimin e androgjenëve (p.sh. sindromi i feminizimit testikular). Në gjakun e këtyre pacientëve, janë të ngritura përqëndrimet e testosteronit dhe të LH. Për shkak të mungesës së receptorëve për androgjene në qelizat e regjionit hipotalamo-hipofizar, është bërë i pamundur frenimi kthyes testosteronik i tajimit të LH, kështu që tajimi i LH është i intensifikuar.

b) Hipogonadizmi hipogonadotrop (dytësor)

Çrregullimet e hipotalamusit dhe hipofizës, mund të zvogëlojnë tajimin e gonadotropineve (LH dhe FSH) dhe kështu të ngadalësojnë krijimin e androgjenëve dhe ta çrregullojnë spermatogjenezën (fig. 9-25,C).

Mungesa e gonadotropineve mund të jetë çrregullim i izoluar (hipogonadizmi hopogonadotrop), apo është pjesë e çrregullimeve të ndërlikuara të sistemeve endokrine në kuadër të panhipopituitarizmit. Tajimi i gonadotropineve mund të jetë i zvogëluar edhe për shkak të faktorëve të tjerë, p.sh. përqëndrimet e larta të kortizolit në sindromin e Cushingut mund të frenojnë tajimin e LH. Tajimi i zvogëluar i gonadotropinës, para pubertetit shkakton mungesën e plotë të pubertetit. Organet e jashtme seksuale mbeten të pazhvilluara, kurse karakteristikat dytësore seksuale nuk zhvillohen fare. Proporcionet trupore janë eunuhoide, meqë epifizat e kockave të gjata mbesin të hapura dhe mundësojnë rritjen. Pasojat e tajimit të zvogëluar të gonadotropineve në personat e rritur paraqiten gradualisht; ngadalë humbin karakteristikat dytësore seksuale.

Në disa familje, të cilat tregojnë zvogëlim apo mungesë të plotë të ndiesisë së të nuhaturit (hiposmia apo anosmia) për shkak të hipoplazionit të lobit olfaktor, është i shpeshtë edhe çrregullimi hipotalamik me krijimin dhe tajimin e mangët të LHRH dhe hipogonadizmin konsekuent hipogonadotrop (sindromi i Kallman-it). Çrregullimi me gjasë zë fill për shkak të krijimit dhe tajimit të mangët të LHRH, meqë dhënia mjaftueshëm e gjatë e LHRH e përmirëson. Në të ashtuquajturin sindromin e eunuhut pjellor (angl. fertil eunuch

syndrom), ekziston mungesa e izoluar e LH-së hipofizare, krahas tajimit normal të FSH. Në këta persona ekziston spermatogjeneza, por krijimi i androgjenëve është i zvogëluar. Zhvillohen karakteristikat eunuhoide dhe zvogëlohet libido.

2. Hipergonadizmi

Hipergonadizmin te meshkujt e rritur gati ekskluzivisht e shkaktojnë tumoret funksionale të testiseve (rëndom malinje). Ato prodhojnë androgjene, estrogjene apo gonadotropinën korionale. Shenjat janë leshatukësia e parakohshme pubike dhe e nënsqetullës, rritja e mjekrës dhe organeve të jashtme seksuale, si dhe zhvillimi i hershëm i muskujve.

Në moshën e fëmijërisë, hipergonadizmi mund të manifestohet për shkak të dëmtimit hipofizar, apo hipotalamik në formë të pubertetit të parakohshëm të vërtetë. Mund të manifestohet edhe si pubertet i rejshëm dhe i parakohshëm për shkak të çrregullimit të testisit apo gjëndrës mbiveshkore. Për shkak të dëmtimit të hipotalamusit apo hipofizës, në pubertetin e parakohshëm të vërtetë tajohen gonadotropinët hipofizarë, kështu që testisi rritet, tajohet testosteroni dhe paraqitet spermatogjeneza. Në rastin e sindromit adrenogjenital apo tumorit të testisit, ekziston atrofia e testiseve, kështu që nuk ka spermatogjenezë.

B. VEZORJA

Çrregullimet endokrine të vezores, sipas sasisë së hormnoneve të tajuara klasifikohen në *hipofunksionale, hiperfunksionale* dhe *disfunksionale*, kurse sipas nivelit të çrregullimit në *parësore* (çrregullimet në vet vezoret) dhe *dytësore (*çrregullimet jashtë vezoreve).

1. Hipofunskioni i vezores (hipogonadizmi te femrat)

Hipofunskioni *parësor* i vezoreve është i shkaktuar me çrregullim në vet vezoren, kurse ai *dytësor* më së shpeshti është i kushtëzuar me çrregullimin e boshtit hipotalamo-hipofizar. Dytësori rëndom është i lidhur me shenjat tjera të insuficiencës së hipofizës (panhipopituitarizmi)

Çrregullimi më i shpeshtë në rastet e hipofunksionit të vezores te femrat në moshën reproduktive është çrregullimi i ciklit menstrual (amenorea, gjakdredhja jonormale uterine). *Amenorea parësore,* do të thotë se pacientja kurrë nuk ka pasur menstruacion, kurse *dytësore* se menstruacioni është ndërprerë te femra e cila e ka pasur. Insuficienca parësore e vezores është e lidhur me përqëndrimin e ngritur të gonadotropineve në plazmë (hipogonadizmi hipergonadotrop). Shkaqet mund të jenë të ndryshme, p.sh. disgjeneza gonadike (sindromi i Turner-it), menopauza e parakohshme, çrregullimet autoimune me krijimin e kundërtrupave kundër qelizave, të cilat prodhojnë steroide etj.

Mungesa kronike e ovullacionit shënon gjendjen në të cilën nuk ka ovullacion spontan, por ai mund të shkaktohet me mjekimin përkatës. Estrogjenet nuk tajohen në mënyrë ciklike, ndërsa dallojmë mungesën kronike të ovullacionit me apo pa praninë e estrogjeneve.

a) Mungesa kronike e ovullacionit pa praninë e estrogjeneve

Estrogjenet nuk krijohen, apo krijohen në sasi shumë të vogla. Ekziston *hipogonadizmi hipogonadotrop,* meqë për shkak të çrregullimeve të hipofizës dhe çrregullimeve organike apo funksionale të sistemit qendror nervor, nuk tajohen hormonet gonadotrope (LH dhe FSH). Shembuj janë streset emocionale apo psikike (shkuarja nga shtëpia, vdekja e personit të dashur), që shkaktojnë ndërprerjen e tajimit të gonadotropineve, posaçërisht LH; FSH akoma tajohet, kështu që në urinë gjendet në përqëndrime normale, apo lehtë të zvogëluara. Meqë pos FSH, krijimin e estrogjenëve e stimulon edhe LH, përqëndrimet e estrogjeneve janë të ulura dhe zhvillohet atrofia e endometriumit.

b) Mungesa kronike e ovullacionit me prezencën e estrogjeneve

Estrogjenet krijohen, por nuk tajohen në mënyrë ciklike. Shembull i çrregullimit të tillë është sëmundja policistike e vezoreve (fig. 9-26), sindromi që karakterizohet me sterilitet, hirzutizëm, trashje dhe amenore (oligomenore). Çrregullimi themelor është ngacmimi (sinjali) joadekuat i boshtit hipotalamo-hipofizar. Në të vërtetë, kombinimi i përqëndrimit të ngritur të androgjenëve të gjëndrës mbiveshkore dhe trashjes në indin yndyror shkakton aromatizimin e shtuar të androgjenëve në estrogjene, kështu që ngritet përqëndrimi i estrogjenëve në plazmë. Këto estrogjene, nuk tajohen në mënyrë ciklike siç tajohen normalisht, kështu që e frenojnë tajimin e FSH (lidhja e përkundërt negative) dhe e stimulojnë tajimin e LH (lidhja e përkundërt pozitive). Ulja e përqëndrimit të FSH shkakton mungesën kronike të ovullacionit, kurse për shkak të tepricës së LH zë fill hiperplazioni i stromës ovariale dhe qelizave të tekes, kështu që intensifikohet krijimi i androgjenëve. Kështu krijohet edhe më shumë substrat për aromatizimin periferik dhe vazhdon rrethi magjik. (Do theksuar se sëmundja policistike e vezoreve, në të vërtetë është çrregullim hiperfunskional, ndërsa e kemi përmendur vetëm për ilustrimin e një mekanizmi fispatologjik, i cili shkakton amenorenë).

2. Hiperfunksioni i vezores (hipergonadizmi te femrat)

Çrregullimi mund të jetë *parësor* apo *dytësor*, ndërsa në mënyrë të sforcuar mund të tajohen hormonet estrogjene dhe progesteroni. Hiperfunksioni parësor i

vezoreve, më së shpeshti është i lidhur për tumorët e vezoreve, të cilët tajojnë estrogjene (tumoret e qelizave granuloze dhe të tekes, të ashtuquajturit tumoret feminizuese). Shenjat dhe çrregullimet varen nga mosha e pacientes.

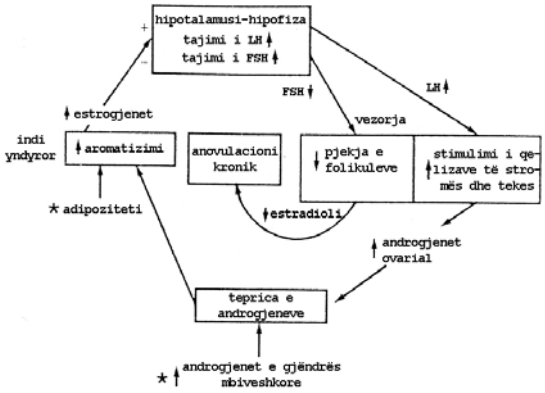


***Figura 9-26**. Rrethi magjik i çrregullimit në sëmundjen policistike të vezores. Yjet shënojnë çrregullimet parësore*

Nëse tumori zhvillohet në fëmijërinë e hershme, krijojnë pasqyrë të pubertetit të rrejshëm të hershëm (*pseudopubertas praecox*). Përqëndrimi i estrogjeneve në plazmë është i ngritur, ndërsa përqëndrimi i hormoneve gonadotrope është i ulur. Kjo duhet dalluar nga çrregullimi i lidhjes hipotalamo-hipofizare, në të cilën zë fill lirimi i parakohshëm i faktorëve hipotalamikë dhe tajimi i shtuar i hormoneve gonadotrope (forma dytësore e hiperfunksionit të vezoreve), si dhe pasqyra e pubertetit të vërtetë dhe të parakohshëm.

Tajimi i intensifikuar i progesteronit, mund të paraqitet si ndryshim i izoluar parësor gjatë jetës reproduktive, ndërsa shkaku i saj më i shpeshtë është trupi i verdhë i përhershëm apo i ndryshuar cistik, i cili tajon sasinë më të madhe të progesteronit.

Një formë e veçantë e hiperfunksionit të vezoreve ka të bëjë me tajimin e intensifikuar të hormoneve androgjene (të ashtuquajturit tumoret maskulinizues). Tumorët më të shpeshtë janë arenoblastomet, kurse më të rrallë janë luteomet dhe disgerminomet. Shenjat klinike janë defeminizimi, pastaj maskulinizimi i femrave (virilizimi). Përqëndrimi i testosteronit në plazmë është i ngritur dhe ekskretimi i 17-ketosteroideve me urinë është i rritur, nëse tajimi i testosteronit nga tumori është i mjaftueshëm për t`u shprehur edhe në rritjen e ekskretimit të metaboliteve të tij.

X. Testet funksionale endokrinologjike

Pos përcaktimit të përqëndrimeve bazale të hormoneve, në ekzaminimin e funksionit të gjëndrave të veçanta endokrine, aplikojmë një varg testesh me të cilët stimulojmë apo e frenojmë tajimin e tyre. Do t`i përshkruajmë vetëm më të rëndësishmit, gjegjësisht testet që kërkohen më së shpeshti në praktikën e përditshme.

A. LOBI I PËRPARMË I HIPOFIZËS

1. Hormoni i rritjes - hormoni somatotrop (HR)

Me matjen e përqëndrimit të HR në serum në kushtet bazale, nuk mund të dallohen të ekzaminuarit normal prej atyre në të cilët ekziston mungesa e këtij hormoni. Për këtë arsye, për vërtetimin e tajimit të zvogëluar të HR nga adenohipofiza, përdoren testet në kushtet në të cilat edhe normalisht intensifikohet tajimi i tij. Testet më të njohur dhe më së shpeshti të aplikuar janë testet inzulinikë, argjininikë, L-dopa, mbingarkimi fizik dhe gjumi (tab. 9-7). Meqë hormoni i rritjes është njëri nga hormonet glukoneogjenike, hipoglikemia në të ekzami-nuarit normal, e shkaktuar me *inzulinë* stimulon tajimin e HR. Ky është testi më së shpeshti i përdorur për ekzaminimin e rezervës e HR. *L-dopa* e rritë përqën-drimin e dopamineve në hipotalamus: hipotalamusi tajon hormonin e lirimit (releasing hormon) të HR. *Arginina* e intensifikon tajimin e HR me mekanizëm deri tash ende të pasqaruar të veprimit përmes sistemit nervor qendror. Nuk është e sqaruar se në çfar mënyre *mbingarkimi fizik,* shkakton tajimin e intensifikuar të HR. Nuk është e njohur as se si gjumi vepron në mënyrë stimulative në tajimin e HR, por është vërtetuar me siguri se në fazën e gjumit të thellë tajimi i HR rritet.Rezultati negativ i vetëm një testi nuk është provë e sigurtë se ekziston mungesa e HR: ate duhet vërtetuar së paku edhe me dy teste. Meqë tajimi i zvogëluar i HR është njëra nga shenjat më të hershme të sëmundjes së hipofizës, testet e stimulimit të tajimit të HR njëkohësisht janë edhe treguesit më të ndieshëm të çrregullimeve hipotalamo-hipofizare (tab. 9-7).

Rezultatet e testit për përcaktimin e HR komentohen kështu:

a) *insuficienca e rëndë,* kur përqëndrimi i HR në dy teste të dhëna më i vogël se 4 ng/ml;

b) *insuficienca e pjesërishme*, kur përqëndrimi më i lartë i HR është midis 4 dhe 8 ng/ml

c) *përgjigja normale*, kur përqëndrimi më i madh i HR është më i lartë se 9 ng/ml.

Faktorët, të cilët stimulojnë (+) dhe frenojnë (-) tajimin e hormonit të rritjes:

hipertireoza -	puberteti +
të majmurit -	estrogjenet ++
glukokortikoidet -	androgjenet +

2. Hormoni adrenokortikotrop (ACTH)

Për të përcaktuar rezervat e ACTH, tajimi i tij intensifikohet me hipoglikemi (me dhënien e inzulinës) apo aplikojmë testin metyraponik (tab. 9-8). Metyrapona në koren e gjëndrës mbiveshkore e frenon aktivitetin e enzimit 11-hidroksilaza, të nevojshëm për sintezën e kortizolit. Përqëndrimi i zvogëluar i kortizolit në plazmën e të ekzaminuarve të shëndoshë me mekanizmin e lidhjes së përkundërt negative, shkakton tajim të intensifikuar të ACTH. Kjo shkakton grumbullimin e të gjitha bashkëdyzimeve

Tabela 9-7. *Testet diagnostike për përcaktimin e hormonit të rritjes*

TESTI	DOZA DHE MARRJA E MOSTRËS	DUKURITË PËRCJELLËSE, VËREJTJET
i inzulinës	inzulina kristale 0,05-0,1 u/kg i.v. në bollus; matet HR dhe glukoza në gjak në min. 0, 15, 30, 60, 90 dhe 120	nuk rekomandohet për motakët; të ekzaminuarit gjatë testit duhet prëcjellur për shkak të rrezikut nga hipoglikemia. Testi është punuar mirë nëse glikoza në gjak është nën 2,2 mmol/L.
i argjininës	L-argjininë-monohidrokloridi, 100%-sh në 0,5 g/kg; marrja e mostrës së gjakut si në testin e inzulinës	test i sigurtë dhe i besueshëm
L-dopa	10 mg/kg L-dopa per os; doza maksimale është 500 mg; përqëndrimi i HR në gjak matet para testit dhe pas 30, 60, 90 dhe 120 minutave	tuga, vjellja. Tabletat duhet ndrydhur apo të hapet kapsula. Gjatë ekzekutimit të testit, i ek- zaminuari duhet të jetë i shtrirë.
fjetja	mostrat e gjakut merren 60 dhe 90 minuta pasi që i ekzaminuari ka fjetur	jep vetëm orientim të përgjithshëm
mbingarkimi fizik	nbingarkimi i fortë fizik gjatë 15-20 minutave; në gjak matet HR para testit dhe në minutën e 30, 60 dhe 120-të.	jep vetëm orientim të përgjithshëm

paraardhëse në sintezën e kortizolit para bllokut të enzimit, posaçërisht 11-dezoksi-kortizolit, i cili është substrati kryesor i enzimit të bllokuar 11-hidroksilazës.

Te pacientët me rezervë të zvogëluar të ACTH, nuk ka tajim të intensifikuar të kortizolit në ngacmim me hipoglikemi, as tajim të intensifikuar të 11-dezoksi-kortizolit në testin metyraponik.

Rezervën e ACTH mund ta përcaktojmë edhe me matjet e drejtpërdrejta të ACTH gjatë këtyre dy testeve.

3. Hormoni tireotrop (TSH)

Tajimi i TSH nga lobi i përparmë i hipofizës, intensifikohet me dhënien e hormonit të lirimit ("releasing") të tireotropinës (TRH). Jepet 10 mg/kg TRH i.v. në bollus, kurse mostrat e gjakut merren në minutën 0, 15, 30 dhe 60-të. Rritjen maksimale të tajimit të TSH e shënojmë midis minutës së 15-të dhe 30-të. Në të ekzaminuarit normal, përqëndrimi i TSH ka vlera 5 deri 10 herë më të larta nga ato bazale, të cilat janë 2-5 mU/L. Me këtë test mund të vërtetojmë se a është fjala për hipotireozën dytësore (dëmtimi i hipofizës), apo tretësore (dëmtimi i hipotalamusit). Te pacientët me hipotireozë tretësore për shkak të mungesës së TRH, pas ngacmimit me TRH tajimi i TSH rritet, kurse në pacientët me hipotireozën dytësore nuk e gjejmë këtë veprim.

4. Prolaktina

Për të intensifikuar tajimin e prolaktinës, më së shpeshti përdorim TRH dhe testin me klorpromazinë.

TRH vepron drejtpërdrejtë në hipofizë, duke e intensifikuar tajimin e prolaktinës. Me dhënien i.v. të TRH në bollus, në të ekzaminuarit normal pas 15-20 minuta shënojmë ngritje të katërfishtë deri te dhjetëfishtë të përqëndrimit të prolaktinës në serum, në krahasim me përqëndrimin bazal. Mostrat e gjakut merren në minutën 0, 15, 30, dhe 60-të.

Klorpromazina vepron në hipotalamus, duke e zvogëluar krijimin e substancës e cila frenon tajimin e prolaktinës (PIF). Jepet 25 mg klorpromazinë i.m., e kjo te të ekzaminuarit normalë pas 60-90 minutash shkakton ngritje të dyfishtë deri te trefishtë të përqëndrimit të prolaktinës në serum, në krahasim me përqëndrimet bazale. Mostrat e gjakut merren në minutën 0, 30, 60, 90 dhe 120-të.

Në bazë të këtyre testeve, mund të konstatojmë se a është çrregullimi i tajimit të prolaktinës në nivelin e hipotalamusit apo hipofizës.

5. Gonadotropinet: hormoni i cili stimulon folikulet (FSH) dhe hormoni i luteinizimit (HL)

Tajimin e gonadotropineve e stimulojmë me hormo-nin e lirimit (releasing) e gonadotropineve (LHRH), të cilët veprojnë në hipofizë dhe me klomifen, i cili vepron në hipotalamus dhe stimulon tajimin e LHRH.

LHRH në dozë prej 2 mg/kg jepet më së shpeshti në bolusin i.v. LH dhe FSH nga mostra e gjakut përcaktohet në minutën 0, l5, 30 dhe 90. Përqëndrimet maksimale LH, normalisht i gjejmë rreth minutës 30-të, kurse FSH rreth minutës 60-të.

Klomifen-citrati jepet 100 mg per os çdo ditë gjatë pesë ditëve. Midis ditës së pestë dhe dymbëdhjetë, pas dozës së fundit të klomifenit, zë fill ovullacioni pranë rritjes së tajimit të LH dhe FSH. Mostrat e gjakut për përcaktimin e gonadotro-pineve merren ditën e parë dhe të pestë, si dhe më tej çdo ditë deri në dozën e fundit.

Në komentimin e testeve, përqëndrimet bazale dhe ato të stimuluara të gonadotropineve, duhet krahasuar me përqën-drimet e gonadotropineve te personat e shëndoshë të gjinisë dhe moshës së njëjtë, Nëse sasia e gonadotro-pineve nuk rritet në stimulim me klomifen, kurse për-gjigja në stimulimin me LHRH është pozitiv, me gjasë, fjala është për dëmtimin hipo-talamik, i cili ka shkaktuar mungesën e gonadotropineve. Pranë përgjigjes negative në stimulimin me LHRH, rëndom është edhe testi klomifen negativ. Me këtë rast, nuk mund të konsta-tojmë se a është fjala për dëmtim hipotalamik apo hipofizar.

B. LOBI I PASËM I HIPOFIZËS (NEUROHIPOFIZA)

Lobi i pasëm i hipofizës tajon vazopresinën (pitrescinën) dhe oksitocinën. Përcaktimi i tajimit të vazopresinës dhe oksitocinës është shumë i ndërlikuar dhe në praktikë bëhet shumë rallë. Për ekzaminimin e funksionit të tajimit të vazopresinës, shërbehemi me eksperimentin e përqëndrimit dhe me testin e vazopresinës.

Tabela 9-8. *Përcaktimi i rezervës së ACTH*

TESTI	DOZA DHE MARRJA E MOSTRËS	DUKURITË PËRCJELLËSE	SHPJEGIMI I TESTIT
inzulinik	dozën e inzulinës shih në tabelën 9-7; matet kortizoli në plazmë në minutën 0, 30, 60, 90 dhe 120.	në tabelën 9-7	përgjigja normale: ngritja e përqëndrimit të kortizolit > 7.0 μg/dl në raport me përqëndrimin bazal
metilpropi-onik	35 mg/kg metyrapon në infuzionin prej 250 ml tretje fiziologjike gjatë 4 orëve; doza maksimale e metyraponit është 1g matet 11-deoksi-kortizoli në orën 0, 4 dhe 5.	tuga, vjellja, kriza akute adrenale	përgjigja normale: ngritja e përqëndrimit të 11-dezo-ksikortizolit mbi 7 μg/dl
	30 mg/kg metyrapon në një dozë per os në mesnatë; në 8 h në mëngjes matet 11-deoksi-kortizoli në plazmë		përgjigja normale: ngritja e përqën-drimit të 11-deoksi-kortizolit mbi 7 μg/dl

1. Testi i përqëndrimit

E bëjmë në atë mënyrë që i ekzaminuari pas marrjes së mengjesit normal në orën 8, gjashtë orë nuk ha, as pi asgjë. Prej orës 8 deri në 9, mblidhet mostra e urinës njëorëshe dhe merret mostra e gjakut, kurse mostra e dytë e urinës grumbullohet prej orës 13 deri në orën 14 dhe sërish merret mostra e gjakut. Përcaktohet përqëndrimi i urinës dhe i serumit dhe llogaritet raporti mes tyre (U/S). Nëse U/S në fund të testit është më i madh se 1, aftësia e përqëndrimit të urinës është në rregull. Testin duhet bërë me kujdes, meqë pacienti mund të dehidrohet dhe të kolabon, e posaçërisht fëmijët.

Te pacientët me polidipsi psikogjene dhe përqën-drime normale të vazopresinës në gjak, rezultati i testit është pozitiv, gjegjësisht ekziston aftësia normale e përqëndrimit të urinës.

2. Testi i pitresinës

Nëse rezultati i testit të përqëndrimit është negativ, gjegjësisht nëse përqëndrimi i urinës nuk ngritet, është e nevojshme të bëhet testi i pitrescinës për të konstatuar se a është fjala për diabetin insipid qendror, apo renal. Rëndom bëhet me preparatin ujor të pitrescinës, dhe atë me 0,1 njësi/kg të peshës së trupit i.m. (doza maksimale për fëmijët e vegjël është deri në 5 njësi).

Pacientët me diabetin insipid qendror, për shkak të dëmtimit të rajonit hipotalamo-hipofizar, kanë përqën-drimin e zvogëluar të vazopresinës në gjak. Te ata gjatë testit përnjëherë zvogëlohet ekskretimi dhe rritet përqëndrimi i urinës. Pacientët me diabetin insipid renal kanë përqëndrime normale, bile edhe të ngritura të vazopresinës në gjak, kurse poliurinë e shkakton çrregullimi i receptorëve për vazopresinë në tubulet e veshkëve. Te këta pacientë, nuk ka kurrfarë reakcionesh në dhënien e pitrescinës.

C. TIROIDEA

Me futjen në përdorim të matjeve radioimunokimike të përqëndrimeve të hormoneve të tiroidesë, TSH dhe globulinës, e cila i lidhë hormonet e tiroidesë (TBG), në praktikën e përditshme është nxjerrë nga përdorimi një varg testesh deri atëherë të aplikuara për diagnostikimin e sëmundjeve të tiroidesë.

Sot, shumë më rrallë përdoren testet dikur shumë të aplikuar, si *testi i akumulimit të jodit radioaktiv në tiroide* i kombinuar me scincigrafinë e njëkohësishme të tiroidesë. Scincigrafia bëhet vetëm kur dëshirojmë të zbulojmë indin ektopik të tiroidesë dhe për prezentimin e nyjeve në tiroidenë nodoze. Për këtë, më së shpeshti e shfrytëzojmë tehneciumin radioaktiv (Tc^{99m}), i cili ka gjysmëkohën e zbërthimit vetëm 6 h, kështu që doza e rrezatimit të të ekzaminuarit është minimale.

Sot, testi më i shpeshtë për diagnostikën e sëmundjeve të tiroidesë është testi-TRH. Përdoret edhe në diagnostikën e hipertireozës: pas dhënies së TRH, te pacienti nuk ka përgjigje TSH, e cila është e frenuar me përqëndrime të mëdha të hormoneve të tiroidesë.

D. KORJA E GJËNDRËS MBIVESHKORE

Në diagnostikimin e çrregullimeve të kores së gjëndrës mbiveshkore, bëhen testi deksametazonik i inkibimit të tajimit të kortizolit, testi metyraponik dhe testi i stimulimit me ACTH.

1. Testi deksametazonik

Në të ekzaminuarit normalë, deksametazoni tërthorazi në hipotalamus, dhe drejtpërdrejtë në hipofizë, e frenon tajimin e ACTH. Andaj, zvogëlohet tajimi i kortizolit. Te pacientët me sindromin e Cushingut, te të cilët është çrregulluar mekanizmi i lidhjes së përkundërt negative në kuadër të boshtit hipotalamo-hipofizo-adrenal, rezultati i testit është negativ (pas dhënies së deksametazonit sasia e kortizolit nuk ndryshon). Meqë dhënia e deksametazonit nuk i pengon metodat rutinore të përcaktimit të kortizolit në plazmë dhe metabioliteve të tij në urinë, tajimin e zvogëluar të ACTH tërthorazi e përcjellim në bazë të uljes së përqëndrimit të kortizolit në plazmë dhe 17-hidroksikortikosteroideve (17-OHCS) në urinë.

Ditën e parë dhe të dytë, grumbullohet urina e kontrollit tërditor. Ditën e tretë, të katërt dhe të pestë, jepet deksametazoni në dozë të vogël - 0,5 mg në çdo 6 orë. Ditën e gjashtë, shtatë dhe të tetë, jepet deksametazoni në dozë të madhe, 2 mg në çdo 6 orë.

Urina grumbullohet ditën e 1-rë, 2-të, 4-të, 5-të, 7-të dhe 8-të dhe përcaktohen 17-OHCS, si dhe ndonjëherë. 17-ketosteroidet (17KS) dhe kortizoli i lirë. Në gjak, çdo 12 orë

matet kortizoli, dhe atë ditën e 1-rë, 4-të, 5-të, 7-të dhe 8-të. Rezultatet shpjegohen kështu:

a) Përgjigja normale: përqëndrimi i 17-OHCS ditën e 5-të është më i vogël se 2 mg/24 h, ndërsa përqëndrimi i kortizolit në plazmë më i vogël se 5 mg/dl;

b) Përgjigja patologjike: në rastin e sindromit të Cushingut, përqëndrimi i 17-OHCS ditën e 4-të dhe 5 të është më i madh se 2 mg/24 h, kurse ditën e 7-të dhe 8-të më i vogël se 2 mg 24 h. Përjashtim janë tumorët autonomë, të cilët krijojnë ACTH dhe karcinoma e korës së gjëndrës mbiveshkore. Ata nuk e frenojnë tajimin e kortizolit, as pas dhënies së dozës së madhe të deksametazonit.

2. Testi metyraponik

Bërjen e testit metyraponik e kemi përshkruar në pjesën mbi testet e funksionit të adenohipofizës. Rezultati normal i testit (ngritja e përqëndrimit të 11-dezoksi-kortizolit), vërteton prodhimin normal të ACTH dhe steroidogjenezën normale në koren e gjëndrës mbiveshkore. Nëse rezultati i testit metyraponik është negativ, gjegjësisht nëse nuk ka përgjigje të 11-dezoksikortizolit, nuk mund të konkludojmë se a kemi të bëjmë me çrregullimin parësor (adrenal), apo dytësor (hipofizar). Për të vërtetuar këtë, duhet bërë testin e stimulimit me ACTH.

3. Testi i stimulimit me ACTH

Dhënia e ACTH drejtpërdrejtë stimulon tajimin e koritzolit nga korja e gjëndrave mbiveshkore. Në insuficiencën parësore adrenale (sëmundjen e Addisonit), pas stimulimit me ACTH nuk ka ngritje të përqëndrimit të kortizolit, për shkak të shkatërrimit të korrës së gjëndrave mbiveshkore. Në insuficiencën dytësore adrenale për shkak të zvogëlimit të tajimit të ACTH, atrofon korja e gjëndrave mbiveshkore. Në këtë rast ngritja e përqëndrimit plazmatik të kortizolit pas stimulimit të shkurtër me ACTH është më e ulët sesa ai normal, por me zgjatjen e stimulimit rritet gradualisht. Shkaqet e insuficiencës dytësore adrenale mund të jenë sëmundjet e rajonit hipotalamo-hipofizar, apo frenimi i tajimit të ACTH për shkak të mjekimit të gjatë me kortikosteroide.

a) Testi-ACTH i shkurtër

Jepet 1 mg ACTH të sintetizuar në 1,7 m^2 të sipërfaqes së trupit në bollus. Përcaktohet përqëndrimi i kortizolit në plazmë para dhënies së ACTH, si dhe në minutën 30-të, 60-të dhe 90-të. Si përgjigje normale konsiderohet ngritja e përqëndrimit të kortizolit mbi 30 μg/dl.

b) Dhënia e ACTH në infuzion

Jepet 25 deri 40 IU në 250 më tretje fiziologjike gjatë 6 orëve, kurse matet përqëndrimi i kortizolit në plazmë në fillim të testit dhe pas 65 h. Si përgjigje normale konsiderohet ngritja e përqëndrimit të kortizolit në plazmë mbi 40 μg/dl.

Te pacientët me sëmundjen e Addisonit, rezultati i testit është negativ. Për shkak të karcinomës së gjëndrës mbiveshkore, negativ është edhe te pacientët me sindromin e Cushingut, meqë te ata ekziston prodhimi autonom i sasive të mëdha të kortizolit. Testi nuk është i sigurtë te pacientët me supresion të gjatë të gjëndrave mbiveshkore.

c) Testi i zgjatur me dhënien intramuskulare të ACTH

Ditën e parë dhe të dytë grumbullohet urina tërëditore dhe në të përcaktohet përqëndrimi i 17-OHCS dhe 17KS. Jepet 40 mg/m^2 ACTH në ditë, dhe atë në dy doza (çdo 12 orë) gjatë 3 deri 6 ditë. Matet përqëndrimi i kortizolit në plazmë në fillimin e testit dhe pas 48 orëve grumbullohet urina tërëditore për 17-OHCS dhe 17-KS ditën e tretë dhe të gjashtë. Si përgjigje normale, konsiderohet ngritja e përqëndrimit të 17-OHCS për 5 deri 10 herë në krahasim me vlerat bazale.

Testi i zgjatur aplikohet në gjendjet e mungesës së gjatë të ACTH apo me supresionin e gjëndrave mbiveshkore. Rezultati i testit është negativ te pacientët me sëmundjen e Addisonit, kurse pozitiv te pacientët me insuficiencën dytësore adrenale.

E. GJËNDRAT SEKSUALE

Pos LHRH dhe testit klomifenik, të përshkruar midis testeve për funksionin e adenohipofizës, për ekzaminimin e funksionit të testiseve aplikohet edhe dhënia e gonadotropinës korionike (HCG). HCG stimulon qelizat intersticiale të testiseve për të tajuar testosteron.

Testi bëhet ashtu që jepen 2.000 - 5.000 IU HCG i.m., tri ditë me radhë nga një injekcion dhe përcaktohet përqëndrimi i testosteronit në plazmë para injekcionit të parë dhe 24 h pas injekcionit të fundit. Në komentimin e testit, përqëndrimet bazale dhe ato të stimuluara të testosteronit, duhet krahasuar me përqëndrimet e testosteronit të të ekzaminuarve të shëndoshë të grupeve të moshave të njëjta.

Testi kryesisht bëhet për diagnozën diferenciale midis anorhisë (mosekzistimit të testisit) dhe testiseve të vendosura abnormalisht, si dhe për dallimin e hipogonadizmit parësor (dëmtimi i testiseve) nga ai dytësor (dëmtimi i hipofizës). Në stimulim me HCG, te pacientët me anorhi nuk ka ngritje të përqëndrimit të testosteronit në plazmë, por ai ngritet te pacientët me testiset e vendosurë në abdomen. Te pacientët me hipogonadizmin parësor, përgjigje nuk ka ose ajo është e dobët, kurse normal është te pacientët me hipogonadizmin dytësor.

10

Bashkëdyzimet endogjene biologjikisht aktive në proceset fispatologjike

Përmbajtja

I. Aminat biogjene (V. Linic-Vlahovic) 318
A. Histamina 318
B. Serotonina 319
II. Sistemi i plazmakininës (V. Linic-Vlahovic) 319
A. Faktori i Hagemanit 320
B. Sistemi i kininës 321
1. Prekalikreina-Kalikreina 321
2. Kininogjeni 321
3. Kininat 321
C.Komplementi 321
1. Aktivizimi i komplementit 322
2. Veprimet biologjike të komplementit 323
a) Imunoadherimi 323
b) Veprimi anafilatoksik 323
c) Veprimi kemotaksik 323
ç) Veprimi citolitik 323
3. Kontrolli homeostatik i aktivizimit të komplementit 323
4. Mangësit e komplementit 324
a) Mungesa e C1q dhe C1r 324
b) Mungesa e C1 INA 324
c) Mungesa e C2 324
III. Prostaglandinat dhe leukotrienet. (H. Bantic) 324
A. NDERTIMI DHE METABOLIZMI 324
B. VEPRIMI 325
1) Veprimi gjatë inflamacionit 325
2) Veprimi në reaksionet imunologjike specifike 325
3) Veprimi në qarkullimin e gjakut 325
4) Veprimi në mpiksjen e gjakut 326
5) Veprimi në mbylljen e duktusit arterioz 326
IV. Sistemi reninë-angiotenzinë (M. Cuk dhe Stojanov-Polic) 326
A. RENINA 326
1. Rregullimi i tajimit të reninës 327
a) Rregullimi intrarenal 327
b) Rregullimi extrarenal 327
2. Substrati i reninës 328
B. ENZIMI I KONVERTIMIT 328
C. ANGIOTENZINA 328
1. Mënyra e veprimit të angiotenzinës 328
2. Veprimet e angiotenzinës në inde dhe organe 328
a) Angiotenzina I 328
b) Angiotenzina II 329
ba) Veprimi në sistemin qarkullues dhe në zemër 329
bb) Veprimi në veshkë 329
bc)Veprimin në gjëndrën mbiveshkore 330
bç) Veprimi në mëlçi 330
bd) Veprimi në tru 330
c) Angiotenzina III 330
V. Faktorët e rritjes (A. Marusic) 330
A. NDERTIMI I FAKTOREVE TE RRITJES 331
B. RECEPTORET E FAKTOREVE TE RRITJES 331
1. Receptorët me aktivitet të tirozin-kinazës 331
2. Receptorët e Serin/treonin-kinazës 331
3. Receptorët pa aktivitet të kinazës 334
C. AKTIVIZIMI I RECEPTOREVE TE FAKTOREVE TE RRITJES 334
Ç. ZHVILLIMET PATOFIZIOLOGJIKE TE TE CILAT PJESEMARRIN FAKTORET E RRITJES 335
1. Lindja e tumoreve 336
2. Inflamacioni dhe sanimi 337
3. Sëmundjet tjera 338
4. Veprimet terapeutike të faktoreve të rritjes 338
VI. Citokinat, limfokinat dhe monokinat (A. Sabioncello dhe D. Dekaris) 339
A. SINTEZA DHE TAJIMI 339
B. KARAKTERISTIKAT BIOKIMIKE 339
C. VEPRIMET 341
Ç. FIZIOLOGJIA DHE PATOFIZIOLOGJIA 343
D. APLIKIMI KLINIK 343
VII. Hormonet gastrointestinale dhe neuropeptidet (Z. Reiner) 343
A. GRUPI I GASTRINES 345
1. Gastrina 345
2. Kolecistokinina (CCK) 346
B. GRUPI I SEKRETINES 346
1. Sekretina 346
2. Polipeptidi inhibues gastrik (GIP) 346
3. Polipeptidi intestinal vazoaktiv (VIP) 347
C. HORMONET TJERA TE SISTEMIT TRETES 347
1. Polipeptidi pankreatik (PP) 347
2. Uragastroni 347
3. Motilina 347
4. Enteroglukagoni 348
Ç. NEUROPEPTIDET 348
1. Somatostatina (SS) 348
2. Bombezina 348
3. Neurotenzina 349
4. Substanca P 349
5. Opioidet endogjene 349
VIII. Peptidi natriuretik atrial (PNA) (D. Vrbanac) 350
IX. Endotelinat dhe monoksidi i i azotit 352
A. ENDOTELINAT (D. Vrbanec) 352
B. MONOKSIDI I AZOTIT (NO) (D. Belina) 354
X. Radikalet e oksigjenit dhe radikalet tjera të lira (Z. Kovac) 355
XI. Testimi i aktivitetit të komponimeve endogjene biologjikisht aktive (Z. Reiner) 357

I. Aminat biogjene

Aminat biogjene janë produkte të dekarboksilimit të aminoacideve përkatëse. Janë biologjikisht shumë aktive, kurse veprimet i kanë të nduarnduarshme. Krahas katekolaminave, në kuadër të tyre më të rëndësishmet janë histamina dhe serotonina.

A. HISTAMINA

Histamina parasëgjithash njihet për nga roli që ka në patogjenezën e reaksionit inflamator akut dhe subakut. Gjendet kudo në trup, por më së shumëti në lëkurë, mushkëri dhe trakt digjestiv. Burim i saj në organizëm është biosinteza në qeliza. Krijohet nga aminoacidi histidinë me ndihmën e *histidin-dekarboksilazës* dhe kofaktorit të saj *piridoksal-fosfatit*. Pjesa më e madhe e histaminës ndodhet në qelizat metakromatike të indit lidhor (*mastocite*), të cilat janë të përqendruara rreth enëve të gjakut, të nervave dhe kanalikulave të gjëndrave. Në gjak e përmbajnë granulocitet bazofile. Në këto qeliza histamina gjendet në granula citoplazmatike e lidhur për heparinë me lidhje elektrostatike. Eshtë gjetur në epidermis, në mukozën e sistemit tretës dhe në sistemin nervor qendror. Histamina e lirë është jetëshkurtër, sepse në inde e zbërthejnë (inaktivizojnë) enzimet. Janë dy rrugë kryesore të zbërthimit të histaminës në organizëm: e *oksidimit* me anë të histaminazës (diamino-oksidazës) dhe e *metilimit* me ndihmën e histamin-metiltransferazës (fig. 10-1, A).

Histamina që lirohet nga mastocitet dhe bazofilet vepron në mënyrë patogjenike. Te njeriu shkakton rënie të shtypjes së gjakut për shkak të zgjerimit të arteriolave, rritjes së lëshueshmërisë së kapilarëve, kontraksionit të muskujve të lëmuar ekstravaskular dhe theksimit të tajimit të gjëndrave gastrike dhe gjëndrave të tjera ekzokrine. Në enët e gjakut në tru dhe në meningje vepron në mënyrë konstriktive prandaj shkakton dhimbje koke. Krahas materieve të tjera që lirohen, në rast të dëmtimit të indeve, histamina ngacmon *nociceptorët* duke shkaktuar ndiesinë e dhimbjes (shih kaptinën 12).

Histamina ka aktivitet biologjik të theksuar veçanërisht te reaksionet alergjike të tipit anafilaktik. Ato reaksione nisin me ndërveprimin e antigjenit dhe kundërtrupit *IgE* të lidhur për sipërfaqën e mastociteve dhe bazofileve. Pasojë e kësaj është degranulimi i vrullshëm i mastociteve dhe i bazofileve me ç'rast lirohen sasi të mëdha të histaminës. Përveç anafilaksisë ekzistojnë edhe procese të tjera fiziopatologjike që mund të provokojnë lirimin e histaminës. Në proceset te të cilat aktivizohet *komplementi* lirohen polipeptidet me aktivitet të anafilatoksinës (C4a, C3a dhe C5a) të cilat veprojnë drejtpërsëdrejti në mastocite dhe bazofile dhe i nxisin ato për ta liruar përmbajtjen e granulave të tyre ose për t'i nxjerrur krejt granulat (degranulimi). Veprim të ngjashëm kanë

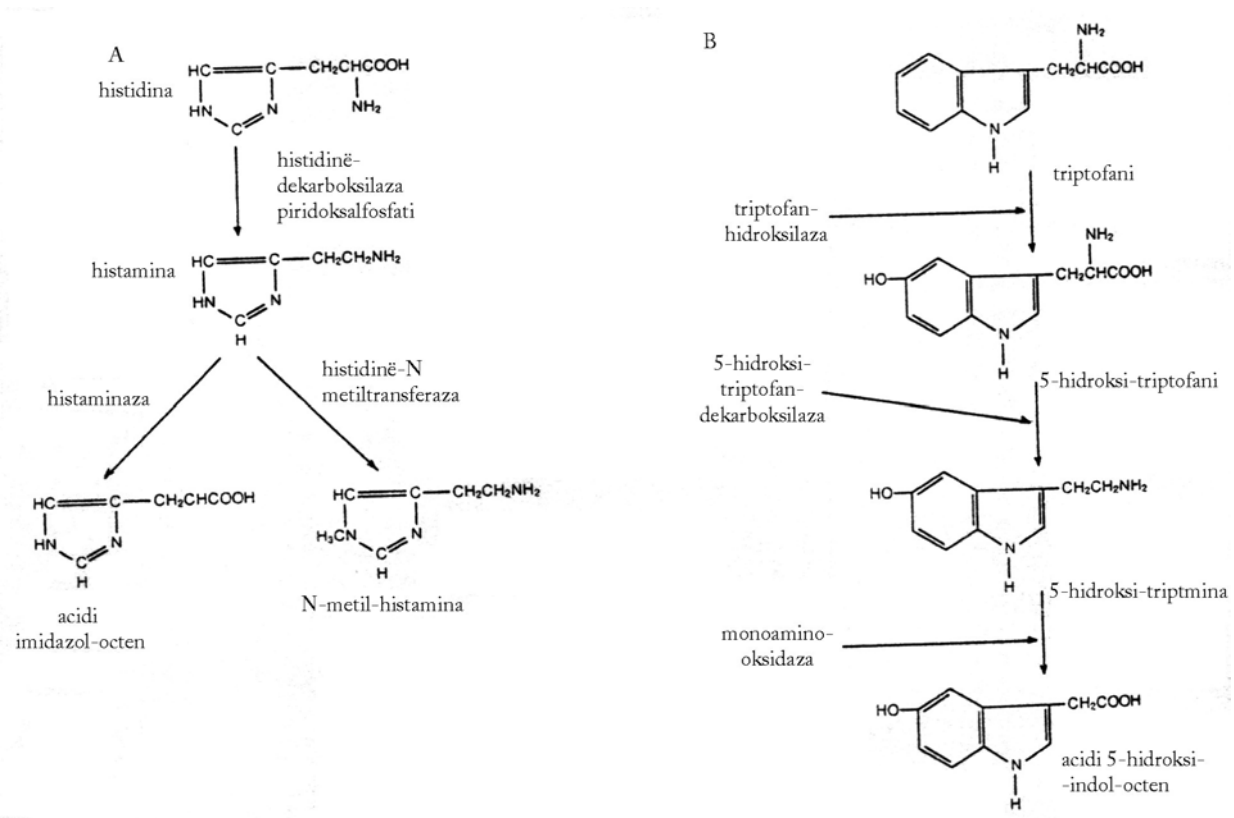


***Figura 10-1**. Biosinteza dhe zbërthimi i histaminës (A) dhe serotoninës (B) në organizëm*

proteinat kationike të neutrofileve që lirohen me ekzocitozë ose me shkatërrimin e neutrofileve.

Ka dhe shumë faktorë të jashtëm që shkaktojnë lirimin e histaminës. Janë parasëgjithash të gjitha ndikimet fizike e disa kimike që në përgjithësi i dëmtojnë qelizat. Disa komponime kimike, në kuader të të cilave shumë barna (polimiksina B, dekstrani, morfiumi, kurarea, aspirina, konkanavalina A, komponimet e jodit etj.) bëjnë që të lirohet histamina, dhe në atë rast të mos dëmtohen qelizat. Shkak i lirimit të histaminës mund të jenë thumbimet a kafshimet e insekteve (bleta, grejza), akrepi dhe gjarpri. Kryesisht gjithçka që dëmton qelizat provokon lirimin e histaminës; pastaj në bashkëveprim me komponimet tjera aktive ndërmjetëson reaksionin inflamator.

Në indet periferike histamina nëpërmjet dy tipave të receptorëve qelizor specifikë, H1 dhe H2. Duke u lidhur në ata receptorë histamina ndikon në aktivitetin e nukleotid-ciklazës dhe ndërron përqendrimin e nukleotideve ciklike (**cAMP** dhe **cGMP**) në qelizë. Me sa dihet sot, të gjitha ndikimet e përmendura të histaminës, përveç theksimit të tajimit në lukth, realizohen duke aktivizuar receptorët **H**1. Duke vepruar në receptorët **H**2 histamina e fuqizon tajimin gastrik dhe ndikon në funksionet efektore të bazofileve, neutrofileve dhe limfociteve: frenon degranulimin e bazofileve imunologjikisht të nxitura (me siguri edhe të mastociteve), pakëson lirimin e përmbajtjes së granulave të neutrofileve, pakëson prodhimin e kundërtrupave dhe pengon disa funksione ekzekutive të limfociteve T. Këto veprime janë pasojë e krijimit dhe grumbullimit të shtuar të cAMP në qeliza, që e frenon aktivitetin e tyre. Si duket histamina në koncentrime të ulëta dhe mesatarisht të larta vepron në receptorët **H**1, kurse në koncentrime të larta në receptorë **H**2. Kjo tregon se histamina vepron edhe si ndërmjetësues edhe si rregullator i rëndësishëm i reaksionit inflamator.

B. SEROTONINA

Serotonina ose 5-hidroksitriptamina (**5HT**) krijohet nga aminoacidi triptofan pas veprimit të enzimit triptofan-hidroksilazë dhe hidroksitriptofan-dekarboksilazë (fig. 10-1, B). Pjesën më të madhe të serotoninës e prodhojnë qelizat enterokromafine të mukozës së zorrëve të holla të cilat e lirojnë në gjakun portal. Sasia e vogël e serotoninës që mbetet në gjak pas një kalimi nëpër mëlçi dhe mushkëri në mënyrë aktive kalohet në trombocite dhe në granulat e tyre +të dëndura∗ lidhet për adenozin-trifosfat.

Sasi të konsiderueshme të serotoninës gjenden edhe në sistemin nervor qendror, sidomos në trungun truror, hipotalamus, sistemin limbik dhe në palcën shpinore. Ajo aty krijohet, lirohet dhe zbërthehet. Pas lirimit nga neuronet ose trombocitet, serotonina pjesërisht zbërthehet nën veprimin e *monoaminooksidazës* (MAO) në acid 5-hidroksi-indol-octen, e pjesërisht kthehet në qelizë.

Mendohet se serotonina në sistemin nervor qendror luan rol me rëndësi në fiziologjinë e fjetjes dhe të sjelljes, e ndoshta edhe në termorregullim. Në indet periferike serotonina merr pjesë në rregullimin e motorikës së zorrëve dhe në ruajtjen e homeostazës vaskulare. Në zorrë lehtëson transmetimin e impulseve në mes të neuroneve senzorike dhe motorike në harkun reflektor peristaltik. Në enët e gjakut, serotonina mund të shkaktojë edhe vazokonstriksion edhe vazodilatim, varësisht nga tonusi neurogjen i zënë, rajoni enorë dhe sasia vepruese. Megjithatë, në përgjithësi mund të thuhet se ajo ngushton arteret dhe venat, kurse zgjeron arteriolat dhe kapilarët.

Tumori karcinoid i ndërtuar prej qelizave enterokromafine që sintetizojnë dhe tajojnë një serë materiesh biologjikisht aktive (serotoninë, bradikininë. histaminë, prostaglandina dhe peptide të ndryshme si psh. substancën P) ka si pasojë krijimin e tepërt të serotoninës. Veprimi i atyre substancave njihet si sondrom karcinoid. Të sëmurët ekskretojnë në urinë sasi të shtuar të acidit 5-hidroksi-indol-octen, produkt i metabolizmit të serotoninës.

Simptomat e sindromit karcinoid (jashtëqitje të shpeshta ujore, skuqje e lëkurës, lëkundje e shtypjes së gjakut, bronkospazmë dhe fibrozë e valvulave të zemrës së djathtë) së paku pjesërisht shkaktohen nga serotonina.

Serotonina gjithnjë e më shpesh përmendet si një nga ndërmjetësuesit kryesor të migrenës vazomotorike. Mendohet se rënia e shpejtë e koncentrimit të serotoninës në gjak shkakton relaksimin e artereve trunore gjë që ka si pasojë dhimbjen karakteristike të kokës (shih kaptinën 11. III dhe 12. IV). Roli i sakt i serotoninës te reaksionet alergjike dhe te reaksionet tjera inflamatore te njeriu nuk është sqaruar ende sa duhet. Nuk është sqaruar as veprimi i sasive të shtuara të serotoninës së lirë në gjak pas eksponimit të trupit ndaj rrezeve ultraviolete ose eksponimit ndaj rrezeve jonizuese.

II. SISTEMI I PLAZMAKININES

Sistemi i plazmakininës merr pjesë në reaksionet mbrojtëse të organizmit me ç'rast aktiviteti i tij patogjenetik vjen në shprehje. Rolin qendror në funksionimin e këtij sistemi e ka faktori i Hagemanit (tbl. 10-1) i cili aktivizohet gjatë dëmtimit të endotelit. Ai pastaj mund të aktivizon: a) plazmakininat, ashtu që prekalikreina kalon në kalikreinë e cila katalizon kalimin e kininogjenit në kininë; b) sistemin e komplementit; c) rrugën e brendshme të koagulimit dhe ç) kalimin e plazminogjenit në plazminë e cila e shkrinë koagulin prandaj paraqet rregullatorin homeostatik të koagulimit. (Çrregullimi i kësaj homeostaze, në kuptim të çrregullimit të funksionit të plazminës, shpie në koagulopati intravaskulare të pakontrolluar, shih kaptinën 24. III).

Të gjitha këto janë sisteme te proteolizës së kufizuar, të kontrolluar. Janë të organizuara në mënyrë *kaskade*, ku në secilën kaskadë krijohen enzime të reja prandaj veprimi biologjik automatikisht zmadhohet (fig. 10-2).

***Tabela 10-1**. Cilësitë dhe njëkuptimësia e përëbërësve kryesor të sistemit kalikreinë-kininë të njeriu*

CILESITE	FAKTORI XIIX DHE XIIA	FAKTORI XII	PREKALIKREINA KALIKREINA	PLAZMINA	KININOGJENI
Lëvizshmëria elektroforetike	ß-globulinat	albumina	ß-globulinat	ß-globulinat	alfa-globulinat
Masa molekulare relative (M_r)	80.000	28.000	100.000	75.000-80.000	78.000-120.000
Koncentrimi në plazmë	30 mg/L	-	-	-	670 mg/L
Funksioni në sistemin e kininave	Aktivizimi i faktorit XI	Aktivizimi i prekalikreinës	Lirimi i kininave; aktivizimi i faktorit XII	Fibrinoliza; aktivimi i faktorit XII	Burimi i kininave; Kofaktori në aktivimin e faktorit XII
Sinonimet	Faktori i Hagemanit; faktori aktiv i Hagemanit	Fragmenti aktiv faktorit të Hagemanit aktivatori i prekalikreinës	Prakalikreina ose faktori i fletcherit		Kininogjeni VM i Williansit faktori i Fitzeraldit ose ose faktori i Fleujeac-it

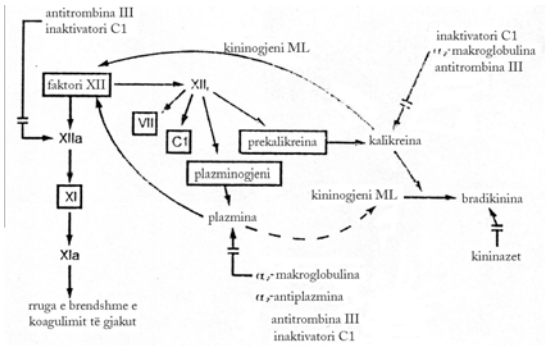


***Figura 10-2**. Paraqitja skematike e aktivimit dhe mbikëqyrjes së veprimit të sistemit të plazmakininave. Shigjetat e ndërprera shenojnë veprimin inkibues, kurse ato të me ndërprerje se kanë veprim të dobët. ML= molekulë e lartë.*

A. FAKTORI I HAGEMANIT

Faktori i Hagemanit ose faktori i XII-të i koagulimit të gjakut te shumica e sisorëve është gama-globulinë, me Mr rreth 80.000. Në plazmën e njeriut normalisht gjendet në koncentrim mesatar prej 30 mg/L.

Me aktivizimin e faktorit të Hagemanit krijohen dy përbërës aktiv: *faktori aktiv i Hagemanit* (faktori XIIa) dhe dhe pjesa aktive e faktorit të Hagemanit (faktori XIIf).

Pjesa aktive është një serinë-protezë (M_r 28.000) e cila aktivon prekalikreinën në kalikreinë, faktorin e VII-të të mpiksjes së gjakut, plazminogjenin dhe komponentën C1 të komplementit.

Njihen dy mënyrë të aktivizimit të faktorit të XII-të. Aktivizimi në sipërfaqet me ngarkesë negtaive (i ashq. aktivizim me prekje) dhe aktivizimi enzimatik (aktivizimi në lëng). Aktivatorët më të rëndësishëm biologjikë të faktorit të XII-të janë kondroitin-sulfati i kërcës së nyjave, përbërësit e indit lidhor në murin e enëve të gjakut (kolagjeni, elastina, membrana bazale) dhe enzimet proteolitike të plazmës, dmth. kalikreina dhe plazmina.

Për aktivizimin kontaktues të faktorit të Hagemanit nevojitet prekalikreina dhe kininogjeni me molekulë të lartë. Kur në plazmë ato mungojnë, faktori i XII-të aktivizohet dobët. Në përgjithësi mendohet se ky faktor aktivizohet së pari duke kontaktuar me ndonjë sipërfaqe aktiviztuese, me ç'rast prekalikreina dhe kininogjeni me molekulë të lartë e lehtësojnë shndërrimin e tij në faktor XIIa dhe faktor XIIf. Faktori XIIf i liruar vepron në prekalikreinë dhe e aktivizon atë në kalikreinë.

Kalikreina vepron në faktorin e XII-të dhe shkakton aktivizimin e tij të shpejt enzimatik, ashtu krijohen sasi të reja të faktorit XIIa dhe të faktorit XIIf. Faktori XIIa aktivon faktorin XI dhe ashtu e nis rrugën e brendshme të koagulimit të gjakut. Njëherësh kalikreina liron kininat dhe aktivizon molekulat e reja të faktorit të Hagemanit. Ky është mekanizmi kryesor i krijimit të kininave në organizëm.

Pastaj, faktori i XIIf me ndihmën e prekalikreinës dhe kininogjenit me molekulë të lartë vepron në plazminogjen dhe e aktivon atë në plazminë. Plazmina është enzim kryesorë i sistemit fibrinolizues, por edhe aktivator i faktorit të Hagemanit. Prandaj, edhe mekanizmi i brendshëm i sistemit fibrinolizues mund ta aktivizojë në mënyrë të tërthortë prekalikreinën në kalikreinë dhe të lirojë kininën. Plazmina me veprim të drejtpërdrejtë në kininogjene mund të shkëpusë kininat mirëpo në atë pikëpamje është shumë më e dobët se kalikreina.

Cilido aktivues i faktorit të Hagemanit mund të nxisë aktivizimin kaskadorë të gjithë sistemit të plazmakininës. Deri në çfarë mase do të aktivizohet ai sistem varet prej llojit dhe forcës së ngacmimit parësorë si dhe prej ndikimit të mekanizmave mbikëqyrës ekzistues. Mekanizmat që rregullojnë aktivitetin e proteinazave plazmike veprojnë nëpërmjet proteinave rregullatore të plazmës ku bëjnë pjesë: inhibitori i C1-esterazës (C1 INH), alfa$_2$-makroglobulina, antitrombina III, α_2-antiplazmina dhe α_1-antitripsina. Ato krijojnë komponime me enzime proteolitike të plazmës dhe ashtu e anulojnë aktivitetin e tyre biologjik (fig. 10-2).

B. SISTEMI I KININAVE

1. Prekalikreina-kalikreina

Kalikreina është emërtim gjenerik për enzimet proteolitike që nga substrati kininogjen lirojnë kininat. Ekzistojnë dy lloje kryesore të kalikreinave në organizëm: kalikreina e plazmës dhe kalikreina gjëndrore. Kjo e fundit në masën më të madhe gjendet në pankreas, lëngun gastrik, në gjëndrat pështymore dhe pështymë. E ngjashme është kalikreina renale e cila gjendet edhe në urinë. Përveç kalikreinës në organizëm gjenden edhe një varg proteinazash të tjera me aftësi të lirimit të polipeptideve që kanë aktivitet të kininës. Ato në përgjithësi quhen *kininogjenaza*.

Kalikreina e plazmës dallon nga kalikreina gjëndrore dhe kininogjenazat tjera në trup sipas cilësive të saja fiziko-kimike, mënyrës së aktivimit, ndjeshmërisë ndaj inhibitorëve natyrorë dhe atyre sintetikë të proteinazave plazmike, dhe sipas kininës që e çliron.

Në plazmë kalikreina normalisht gjendet në formë inaktive si prekalikreinë zimogjene. *Prekalikreina* e plazmës humane është gama-globulinë me masë molekulare relative rreth 100.000. Në gjak është e komponuar në kininogjenin me molekulë të lartë. Shndërrimin e prekalikreinës në kalikreinë e katalizon fragmenti aktiv i faktorit të Hagemanit (Hg XIIf).

Kalikreina e plazmës është serinë-proteazë (Mr rreth 100.000) me tri veprime të njohura. Së pari nga kininogjeni me molekulë të lartë drjetpërdrejt e liron bradikininën. Së dyti, bashkë me kininogjenin (me molekulë të lartë) si kofaktor aktivizon faktorin e Hagemanit. Dhe së treti, vepron në mënyrë kimiotaktike në granulocite neutrofilike dhe i nxit ato për të liruar proteazat brendaqelizore. Më qenësorë është veprimi i kalikreinës plazmike në faktorin e Hagemanit, sepse me atë vendoset hallka e lidhjes pozitive të përkundërt e cila amplifikon proceset iniciale dhe liron më gjatë bradikininë (fig. 10-2).

Sistemi enzimatik alternativ i gjakut që gjithashtu liron kinina përbëhet prej *kininogjenazave të leukociteve polimorfonukleare.* Neutrofilet humane lirojnë kininogjenazat e veta (elastazat, kolagjenazat dhe proteazat tjera neutrale) pas dhënies së imunokomplekseve. Granulocitet bazofilike humane të aktivizuar me reaksion imunologjik lirojnë një kininogjenazë, të quajtur *kalikreinë bazofilike e anafilaksisë* (**BK-A**), e cila nga kininogjeni liron bradikinën.

2.Kininogjenet

Kininogjenet janë globulina të fraksionit α2-proteina plazmatike. Ato janë substrat i të gjitha kalikreinave dhe kininogjenazave të tjera në organizëm. Koncentrimi i tyre mesatar në plazmën humane është rreth 670 mg/L duke përfshirë kininogjenin me molekulë të lartë (Mr rreth 120 000) dhe atë me molekulë të ulët (Mr rreth 78 000). Këto dy lloje të kininogjenit dallojnë për nga ndjeshmëria ndaj kalikreinave të ndryshme dhe sipas kininës që lirohet nëpërmjet shkëputjes së tyre proteolitike. Kininogjeni me molekulë të vogël është substrat i dobët i kalikreinës plazmike. Kalikreinat tjera, nga ai, lirojnë lizil-bradikininën. Kjo e fundit në gjak shndërrohet shpejt në bradikininë nën ndikimin e veprimit të amino-peptidazës plazmike.

Substrat specifik i kalikreinës plazmike është kininogjeni me molekulë të lartë (ML); nuk e lehtëson aktivizimin kontaktues të faktorit të Hagemanit. Krahas kësaj vepron edhe si kofaktor i kalikreinës gjatë aktivimit enzimatik të faktorit XII. Për më shumë, kininogjeni-ML lehtëson veprimin e faktorit XIIf në plazminogjen dhe në përgjithësi e fuqizon aktivitetin proteolitik të faktorit XIIf.

Mungesa e lindur e kininogjenit-ML në plazmë (sëmundja e Williamsit, e Fitzgeraldit ose e Fleujeacit) ka si pasojë zgjatjen e kohës së koagulimit të gjakut dhe konsumimin e dobësuar të protrombinës, çrregullimin e mekanizmit të brendshëm të të aktivimit të sistemit fibrinolizues dhe çrregullimin e lirimit të bradikininës.

3. Kininat

Kininat janë grup i polipeptideve biologjikisht shumë aktive të sajuara nga 9 deri 11 aminoacide. Kinina kryesore e plazmës është nonapeptidi bradikininë. Të ngjashme janë *lizil-bradikinina* (kalidina) dhe *metionil-lizil-bradikinina*. Bradikinina dhe lizil-bradikinina krijohen nën veprimin e kalikreinës në kininogjene, ndërkaq metionil-lizil-bradikinina lirohet me veprimin e pepsinës dhe uropepsinës në kininogjene.

Ndikimet më të theksuara të tyre janë rënia e shtypjes së gjakut për shkak të dilatimit të arteriolave, rritjes së përshkueshmërisë së kapilarëve dhe edemës, kontraksionit të disa muskujve të lëmuar dhe ngacmueshmërisë së mbaresave nervore, psh. receptorëve të dhimbjes. Si duket ata e nisin lirimin dhe e ndryshojnë veprimin e komponimeve të tjera vazoaktive duke përfshirë prostaglandinat, aminat biogjene dhe hormonin antidiuretik (tbl. 10-2)..

Për shkak të ndikimit të fuqishëm të kininave në tonus dhe përshkueshmëri të enëve të gjakut si dhe për faktin se në sasi të shtuar gjenden në vendin e dëmtimit indor dhe se lirimin e tyre të shpejtë mund ta nxisin shumë faktorë, është e qartë se kininat bëjnë pjesë në mediatorët më aktiv të reaksionit inflamator.

Aktivitetin biologjik të kininave shumë shpejt e anulojnë karboksipeptidazat (kininazat) që gjenden në gati të gjitha lëngjet dhe indet trupore.

C. KOMPLEMENTI

Komplementi paraqet sistemin ekzekutiv kryesor të imunitetit humoral. Provokon inflamacionin, shpejton fagocitozën dhe shkakton citolizën. Përbëhet prej së paku 15 proteinave të cilat në plazmë dhe në lëngjet tjera

Tabela 10-2. *Disa gjendje patologjike pasojë e krijimit të tepruar të kininave.*

	NDERRIMET BIOKIMIKE					
Gjendja patologjike	Faktori XII	Prekalikreina	C1-INH	Kininogjeni	Bradikinina	Mekanizmi
Sindromi karcinoid	nuk dihet	e zvogëluar ose pa ndryshime	i zvogëluar ose pa ndryshim	i zvogëluar	e ngritur	1) lirimi i kalikreinës indore 2) aktivizimi i kalikreinës së plazmës
Sindromi +dumping* postgaster-ektomik	pa ndryshim	e zvogëluar ose pa ndryshim	i zvogëluar ose pa ndryshim	i zvogëluar	e ngritur	1) aktivizimi i kalikreinës plazmatike 2) lirimi i kalikreinës indore
Shoku septik	i zvogëluar	e zvogëluar	i zvogëluar	i zvogëluar	e ngritur	Aktivizimi i kalikreinës plazmatike
Koagulimi i intravaskular i diseminuar te infeksioni	i pakësuar	e pakësuar	i pakësuar	nuk dihetr	nuk dihet	Aktivizimi i kalikreinës plazmatike
Reaksioni pas transfuzionit	nuk dihet	e zbitur	i zbritur	i zbritur	e ngritur	Aktivizimi i kalikreinës plazmatike
Iskemia e miokardit	i pakësuar	e pakësuar	i pakësuar	i pakësuar	nuk dihet	Aktivizimi i kalikreinës plazmatike
Pankreatiti hemoragjik	pa ndryshim	pa ndryshim	i pakësuar	i pakësuar	e shtuar	Lirimi i kalikreinës pankreatike
Hudhja hiperakute e veshkës së transplantuar	i pakësuar	e pakësuar	i pakësuar	nuk dihet	nuk dihet	Aktivizimi i kalikreinës plazmatike

trupore normalisht ndodhen në gjendje joaktive. Aktivizohen sipas një rendi të caktuar, me rrugë klasike dhe alternative.

1. Aktivizimi i komplementit

Rruga klasike e aktivizimit të komplementit varet nga veprimi i të nëntë komponentave proteinike të shënuara me **C**1 deri **C**9. Duke marrë parasysh rolin që kanë në veprimin e komplementit radhiten në tri njësi funksionale: 1) njësia që njeh (**C**1**qrs**) 2) njësia aktivizuese (**C**4b2a3b) ose C5-konvertaza dhe 3) njësia që shkatërron membranat qelizore (**C**5b-**C**9). Me shkronja të vogëla shënohen fragmentet e krijuara me zbërthimin proteolitik të komponetës së caktuar, kurse me vijë përmbi shkronjë a numër shënohet forma e aktivizuar e komponentës (fig. 10-3) me veprim proteolitik..

Proteinat e *rrugës alternative* i përbëjnë faktori inicial (IF), faktori B (proaktivatori i **C**3 ose GBG; ß-gluko-proteinë e pasur me glicinë), faktori D (proaktivator i konvertazës ose GBGaza) dhe faktori P (properdina) (fig. 10-4). Faktori inicial është identik me të ashq. faktor i nefritisit (NeF) i gjetur në serumin e të sëmurëve me glomerulonefrit membranoprofilerativ.

Pas aktivizimit të **C**3 dhe krijimit të **C**5-konvertazës aktivizimi i komplementit është i përbashkët (i njëjtë) për rrugën klasike dhe për atë alternative. Rruga alternative filogjenetikisht është më e vjetër se rruga klasike dhe mund të aktivohet nga shumë faktorë, kurse ajo klasike nis vetëm me lidhjen (fiksimin) në kompleksin antigjen kundërtrup, posaçërisht me polisakaridet në sipërfaqën e virusve, baktereve, parazitëve dhe mykrave. Rruga klasike nis vetëm me lidhjen në kompleksin antigjen-kundërtrup.

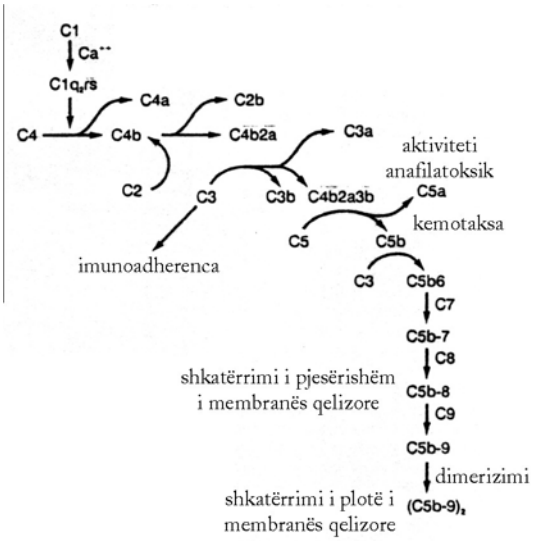


Figura 10-3*. Aktivizimi i komplementit me rrugë klasike. Vijat mbi shenja tregojnë kompleksin me aktivitet proteolitik. C4b2a3b paraqet C5 konvertazën*

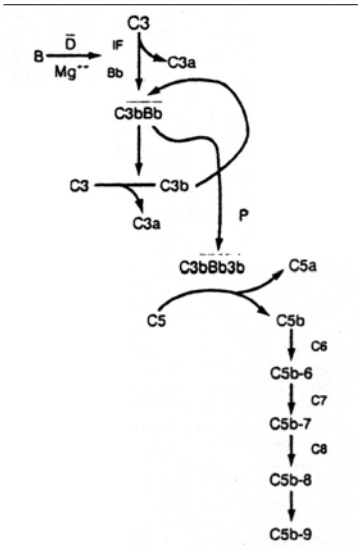


Figura 10-4. *Rruga alternative e aktivizimit të komplementit. Në fazën e parë nga C3 krijohet kompleksi C3bBb që përfaqëson konvertazën-C3 e cila përsëri copton C3 dhe fuqizon reaksionin. Krijohet C3bBb që paraqet konvertazën-C3. Vijat mbi shënja shënojnë komplekset me aktivitet proteolitik. Faktori inicues (IF) bashkëvepron në nxitjen e reaksionit, kurse properdina (P) stabilizon kompleksin C3bBb3b*

2. Veprimet biologjike të komplementit

Përbërsit e aktivizuar të komplementit shprehin shumë aktivitete biologjike që janë të rëndësishme në proceset imunologjike dhe alergjike.

a) Imunoadherenca

Imunoadherenca është dukuri ku mikroorganizmat, qelizat e huaja, psh. eritrocitet, madje edhe molekulat solubile të mveshura me kundërtrupa dhe komplement (të opsonizuara) puqen për membranën e qelizës fagocituese. Kjo lehtëson fagocitozën e grimcës së opsonizuar. Imunoadherimi ndodh në stadin e aktivizimit të C3, e mundësojnë molekulat e C3b të lidhura për grimcën që duhet fagocituar dhe receptorët specifikë për C3b që ekzistojnë në membranën e neutrofileve, makrofagëve dhe të disa qelizave të tjera të gjakut.

b) Veprimi anafillatoksik

Veprim anafillatoksik kanë polipeptidet e vogëla C3a dhe C5a që lirohen me aktivizimin e komponentës C3, përkatësisht C5 Si duket veti anafillatoksike ka edhe fragmenti C4a.

Veprimet direkte të anafillatoksinave shprehen në mastocite, leukocite dhe trombocite. Me aktivizimin e tyre anafilatoksinat shkaktojnë lirimin e aminave vazoaktive (histaminës, serotoninës) dhe të mediatorëve të tjerë kimikë të inflamacionit.

Aktivitetin biologjik të anafilatoksinave e anulojnë shumë shpejtë karboksi-peptidazat plazmatike të cilat nga C3a dhe C5a shkëpusin mbetjen-C argininë.

c) Veprimi kemotaktik

Cilësitë më të fuqishme kimiotaktike i ka polipeptidi **C**5a, e pas tij kompleksi C5b-7 dhe faktori B i aktivizuar (Bb) Në kushtet in vitro dhe in vivo, C5a tërheq neutrofilet, bazofilet, eozinofilet, monocitet dhe makrofaget. C5a ruan aktivitetin e vet anafilaktik ndaj neutrofileve edhe pasi që karboksipeptidaza B anulon veprimin e saj anafilaktik.

Përveç veprimit anafilaktik dhe kimiotaktik, C5a nxitë lirimin e enzimeve hidrolitike (ß-glukoronidazës dhe mieloperoksidazës) nga neutrofilet.

ç) Veprimi citolitik

Kur bëhet fjalë për veprimin citolitik të komplementit (fig. 10-5) zakonisht mendohet në shkatërrimin e membranës qelizore me anë të kompleksit $(C5b\text{-}C9)_2$. Në atë mënyrë në membranën qelizore formohen vrima me diametër 8-10 nm. Për shkak të dëmtimit të membranës lëngu jashtëqelizorë hyn në qelizë, prandaj qeliza fryhet dhe pëlcet.

Megjithatë, përveç citolizës direkte, komplementi ka mundësi që edhe nëpërmjet mekanizmave të tjerë të shkaktojë vdekjen e qelizës. Citoliza e shkaktuar nga C3b e lidhur shënon lidhjen e molekulave C3b për receptorë në eritrocite; kjo mund të shpie në imunoadherim dhe shkatërrim të eritrociteve me anë të fagocitozës. Liza reaktive nënkupton atë që komplekset C5b-7 të krijuara në mënyrë klasike a alternative, mund të fiksohen për membranën e qelizave të afërta +të pafajshme∗, psh. të eritrociteve dhe pas lidhjes së C8 dhe C9 të shkaktojë vdekjen e tyre. Përveçse për membranën e eritrociteve, C5b-7 neto i formuar fiksohet edhe për sipërfaqen e disa baktereve. Efekti citolitik i kompleksit C5b-9 varet nga ndërtimi dhe cilësitë e matriksit lipidik të membranës.

3. Kontrolli homeostatik i aktivizimit te komplementit

Në serum normalisht gjendet inhibitori i esterazës C1 (C1 INH) i cili e anulon aktivitetin e C1s. Për te është bërë fjalë në kontekstin e frenimit të aktivitetit të kalikreinës dhe të proteinazave tjera të sistemit të plazmakininave.

Pastaj, C3 konvertaza e krijuar me rrugë klasike (C4b2a) dhe me rrugë alternative (IFBbC3) ka gjysëmjetë prej vetëm disa minutave gjë që kufizon aktivizimin e molekulave C3.

Rol veçanërisht të rëndësishëm homeostatik ka inaktivatori i C3b (C3b INA). Ai është ß-globulinë me aktivitet të endopeptidazës që zbërthen C3b në fragmente

C3c (ß-1A-globulinë) dhe C3d. Inhibitori C3b pengon imunoadherimin, nuk lejon krijimin e konvertazës C5 me rrugë klasike dhe pamundëson lidhjen e C3b me faktorin B.

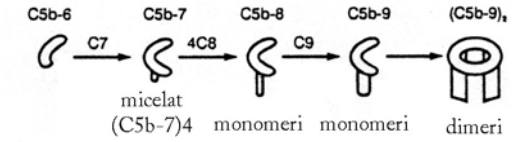


Figura 10-5. Praqitja skematike e zanafilles së kompleksit citolitik të komplementit

Aktiviteti i fragmenteve C3b ndikon edhe në një proteinë të plazmës të njohur si ß-1H. Kjo proteinë zmadhon ndjeshmërinë e C3b ndaj veprimit të C3b INA, e përveç kësaj duke u lidhur direkt për C3b frenon aftësinë e saj për të formuar konvertazën C5 (fig. 10-6).

4. Deficiencat e komplementit

Pamjaftueshmëria e komponentave të caktuara të komplementit duke përfshirë edhe inhibitorët dhe inaktivatorët e procesit të aktivizimit të tij mund të jenë gjenetikisht të kushtëzuarë pasojë e inaktivitetit funksional të komponentave ose pasojë e zbërthimit të tij të shtuar.

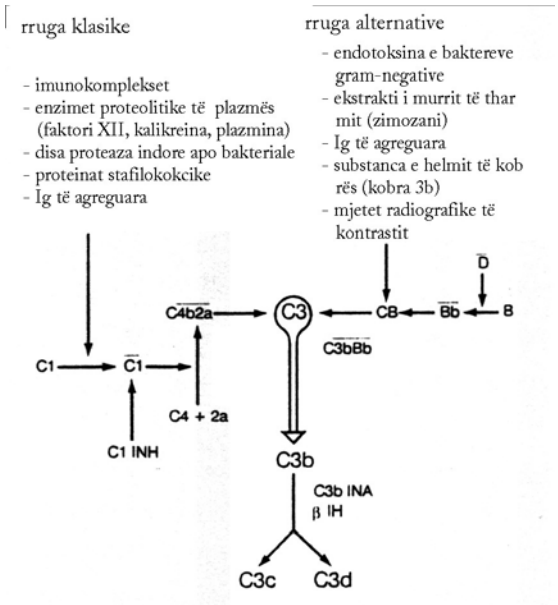


Figura 10-6. Aktivatorët dhe mbikqyrësit e vargut të aktivimit të komplementit

a) Mungesa e C_1q dhe C_1r

Te njeriu mungesa e C1q më së shpeshti ka të bëjë me agamaglobulineminë e lidhur për gjini (Bruton) ose me imunodeficiencën e kombinuar.

Mungesa e C1r shprehet me sëmundje të shpeshta të rrugëve të sipërme të frymëmarrjes, sëmundje kronike të veshkave ose sindromë që i gjason lupusit eritematoz. Trashëgohet si çrregullim autosom-recesiv.

b) Mungesa e C_1INA

Mungesa e inhibitorit të esterazës C1 ka si pasojë lirimin e pakontrolluar të kininave dhe aktivizimin e pakontrolluar të komplementit me rrugë klasike. Kjo shkakton edemë angioneurotike e cila shprehet klinikisht me edemë të lëkurës, të indit nënlëkuror dhe të laringut. Sëmundja është e trashëgueshme, dhe transmetohet në mënyrë autosome-dominante.

c) Mungesa e C2

Te njeriu më së shpeshti mungon komponenta C2. Mund të jetë me origjinë homozigoti a heterozigoti. Te homozigotet shprehet me infeksione të shpeshta dhe dermatomiozit.

Mungesat e kushtëzuara gjenetikisht të komponentave të tjera të komplementit te njeriu janë shumë të rralla. Janë përshkruar raste të veçuara të mungesës së C4, C3 dhe C6.

III. Prostaglandinat dhe leukotrienet

Prostaglandinat dhe leukotrienet janë derivate të acidit arakidonik, hormone lokale që kanë metabolizim shumë të shpejtë dhe ndikime të ndryshme, joplotësisht të sqaruara. Fillimisht janë izoluar nga *vezica seminalis* si substanca që ngacmojnë muskulaturën e lëmuar dhe që e ulin shtypjen e gjakut.

A. NDËRTIMI DHE METABOLIZMI

Dallimi themelor në mes të prostaglandinave dhe leukotrieneve qëndron në ekzistimin e unazës pesëciklike në strukturën e prostaglandinave (fig. 10-7). Nënllojet e prostaglandinave dhe leukotrieneve në mes tyre dallojnë sipas llojit dhe pozitës së grupeve funksionale anësore (nënllojet A, B, E, F) dhe sipas shkallës së mossaturimit të zinxhirit bazë karbonik (tipi 1, 2, 3).

Biosinteza e prostaglandinave dhe leukotrieneve realizohet në qeliza nga acidi arakidonik i cili lirohet nga rezervat fosfolipidike nën veprimin e fosfolipazës (fig. 10-7). Indi i cakut ku ato veprojnë gjendet kryesisht në afërsi të qelizave që i tajojnë në lëngun jashtëqelizor. Në membranën qelizore të qelizave të cakut ekzistojnë receptorë të ndryshëm për nënllojet e caktuara të prostaglandinave. Mekanizmi brendaqelizor i veprimit të prostaglandinave ende nuk është qartësuar. Zbërthimi i prostaglandinave dhe leukotrieneve kryesisht realizohet në vet qelizat e cakut gjatë disa minutave pas ngacmimit.

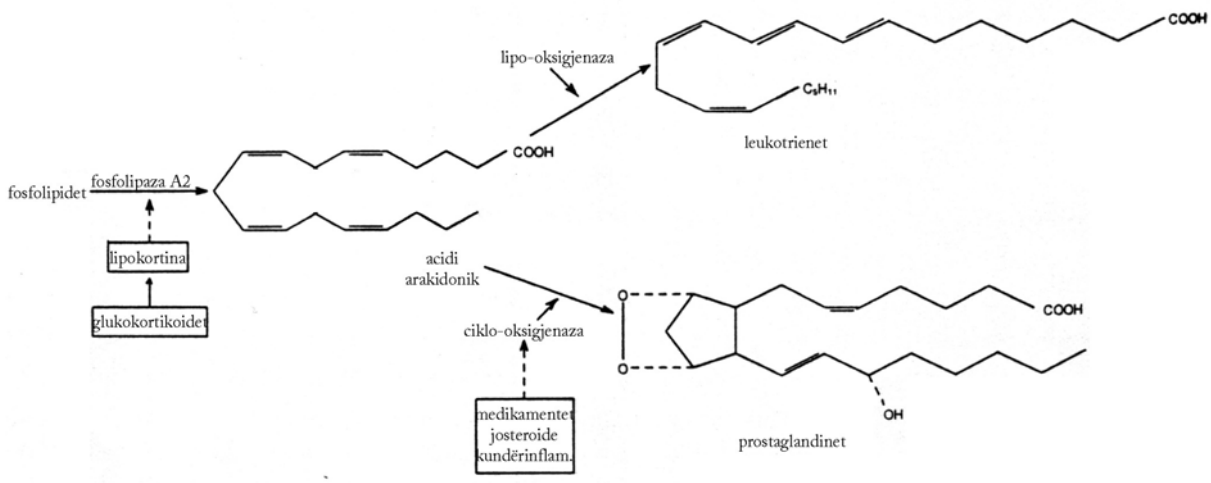


Figura 10-7. *Biosinteza e prostag;andinave dhe leukotrieneve si dhe veprimi frenues (vijat e ndërprera) i glukokortikoideve dhe i barnave josteroide në biosintezën e tyre*

Duke frenuar fosfolipazën kortikosteroidet dhe disa antimalarikë e zvogëlojnë sisntezën e prostaglandinave dhe të leukotrieneve. Barnat josteroide antiinflamatore frenojnë vetëm ciklooksigjnazën dhe zvogëlojnë biosintezën e prostaglandinave kurse biosinteza e leukotrieneve nuk ndërron.

B. Veprimi

Veprimi i prostaglandinave dhe leukotrieneve është shumë i ndërlikuar e i llojllojshëm, dhe në aspektin biomedicinal shumë i rëndësishëm.

1. Veprimi gjatë inflamacionit

Gjatë reaksionit inflamator leukocitet polimorfinukleare të ngacmuara tajojnë nënlloje të caktuara të prostaglandinave dhe të leukotrieneve (shih. kapitullin 15. I. B4). Së bashku me histaminën dhe bradikininën, veprimin e të cilave shumfishë e fuqizojnë, këto komponime marrinë pjesë në reaksionin inflamator. Prostaglandinat shkaktojnë vazodilatim lokal dhe rritje të përshkueshmërisë së enëve të gjakut dhe ashtu provokojnë shfaqjen e edemës në indin e pezmatuar. Në bashkëveprim me mediatorët tjerë të inflamacionit ngacmojnë mbaresat nervore të dhimbjes dhe janë përgjegjse për ndiesinë e dhimbjes. Gjatë procesit të fagocitozës granulocitet neutrofile, veç tjerash, tajojnë në indin përreth edhe enzime që sintetizojnë prostaglandina nga fosfolipidet e membranave qelizore të shkatërruara. Ashtu fuqizohet reaksioni inflamator.

Pirogjeni endogjen interleukina 1 nxitë sintezën e prostaglandinave në qendrën hipotalamike të mbikëqyrjes së temperaturës dhe ashtu provokon ethet (shih kapitullin 13). Veprimi antipiretik i salicilateve ka të bëjë pikërisht me frenimin e sintezës së prostaglandinave dhe pamundësimin e veprimit të plotë të pirogjenit në qendrën e termoregulimit (fig.10-7). Leukotrienet tërheqin leukocitet në indin e inflamuar me mekanizmin e kemotaksës dhe shpejtojnë puqjen e leukociteve për endotelin e enëve të gjakut.

2. Veprimi në reaksionet imunologjike specifike

Prostaglandinat e nënllojit E me lidhje vepruese të përkundërt marrin pjesë në kontrollin e imunitetit qelizor. Limfocitet T, me antigjen të stimuluara, proliferojnë (shumëzohen) dhe tajojnë limfokina të cilat ngacmojnë makrofagët dhe limfocitet tjera T për të sintetizuar prostaglandinë E. Prostaglandinat E frenojnë shumëzimin e mëtejshëm të limfociteve T dhe prodhimin e limfokinave. Llojet e caktuara të tumoreve malinje (psh. limfoma e Hodgkinit) sintetizojnë prostaglandina të nënllojit E dhe ashtu, duke suprimuar reaksionin imunologjik të amvisit, shpejton rritjen e vet dhe metastazimin.

Substanca me veprim të ngathët në anafilaksi (sipas ang. Slow reacting substance of anaphylaxis) është përzierje e disa nënllojeve të leukotrieneve që shkaktojnë tkurrje që zgjatë të muskujve të lëmuar (veçanërisht të bronkiolave) dhe rritje të përshkueshmërisë së enëve të gjakut. Kështu disa leukotriene bëhen mediatorë të tejndjeshmërisë së tipit anafilaktik (shih kapitullin 14. III. C).

3. Veprimi në qarkullimin e gjakut

Prostaglandinat vazodilatatore (Pg E dhe A) dhe ato vazokonstriktore (tromboksani A_2) marrin pjesë në kontrollin e qarkullimit lokal të gjakut, sepse veprojnë në muskujt e lëmuar të murit të enëve. Mendohet se

mangësia në prostaglandina vazodilatatore ndihmon në shfaqjen e formave të cakltuara të shtypjes së lartësuar të gjakut(Shih kapitullin II. B). Mosdrejtpeshimi në mes të substancave lokale vazokonstriktore dhe vazodilatatore e shkaktuar me pamjaftueshmëri të Prostaglandinave vazodilatatore provokon ngushtim të arteriolave periferike. Kjo bën që shtypja e gjakut të rritet. Shtypjen e gjakut e thekson edhe më vazokonstriksioni i shkaktuar me mekanizmin reninangiotenzinë. Në të vërtet mangësia në Pg vazodilatatore shkakton ngushtim të arteriolave aferente në veshka e kjo aktivizon mekanizmin reninë-angiotenzinë i cili e thekson hipertensionin (fig. 10-8).



***Figura 10-8**. Paraqitja skematike e shfaqjes së hipertensionit për shkak të mungesës së prostaglandinave vazodilatatore.*

4. Veprimi në mpiksjen e gjakut

Prostaglandinat kanë rol të rëndësishëm në homeostazën e koagulimit të gjakut. Trombicitet e dëmtuara krijojnë tromboksan A2 i cili e ulë koncentrimin e adenozin-monofosfatit ciklik në trombocitet e padëmtuara dhe shkakton grumbullimin e tyre dhe vazokonstriksionin. Qelizat endoteilale të paretit të enëve të gjakut prodhojnë prostaciklinën e cila është vazodilatatore dhe pengon agregimin e trombociteve. Gjatë dëmtimit të murit të enëve të gjakut pakësohet prodhimi i prostaciklinës, e kjo mundëson që tromboksani A_2 nga trombocitet e dëmtuara të nis mekanizmin e mpiksjes së gjakut.

Veprimi kundërkoagulues i salicilateve në atë gjendje shpjegohet me atë që ato frenojnë formimin e tromboksanit A_2 kurse formimi i prostaciklinës nuk ndërron. Kjo është kështu, sepse ndjeshmëria e ciklooksigjenazës së trombociteve ndaj veprimit të salicilateve është shumë më e madhe sesa ndjeshmëria e ciklooksigjenazës në qelizat endoteliale të murit enorë.

5. Veprimi në mbylljen e duktusit arterioz

Në modele eksperimentale shtazore është vënë në dukje se PGE_2 relakson muskulaturën e lëmuar të duktusit arterioz. Koncentrimi i prostaglandinës E_2 në serumin e fetusit të kafshës është më e madhe se sa pas lindjes. Dhënia e dozave të larta të salicilateve shkakton mbylljen e duktusit arterioz gjatë jetës intrauterine.

Mendohet se edhe te njeriu menjëherë pas lindjes ulet koncentrimi i Pg E_2 në serum, gjë që është një nga shkaqet e ngushtimit dhe të mbylljes së duktusit arterioz.

Te disa vese të lindura të zemrës (psh. atrezioni i a. pulmonale ose atrezioni i valvulës trikuspidale) për fëmijën ka rëndësi jetësore ruajtja e kalueshmërisë sa më të mirë të duktusit arterioz, sepse është rruga e vetme nëpërmjet së cilës gjaku nga harku aortal të arrijë në mushkëri. Eshtë treguar se infuzioni i Pg E_2 e shpejton qarkullimin e gjakut nëpër mushkëri dhe e rritë saturimin e gjakut arterial me oksigjen. Në atë mënyrë ndërhyrja kirurgjike mund të shtyhet për një kohë, gjë që e rritë suksesin e mjekimit kirurgjik të atyre veseve të lindura të zemrës.

IV. Sistemi reninë-angiotenzinë

Sistemi reninë-angiotenzinë bashkëvepron (lokalisht ose në mënyrë sistemike) në ruajtjen e homeostazës kardiovakulare si dhe në mbikëqyrjen e përbërjes dhe vëllimit të lëngjeve trupore. Sajohet nga shumë faktorë enzimatikë dhe hormonal aktiviteti i të cilëve ndërlikohet mjaft me aktivitetin e sistemeve të tjera biologjike.

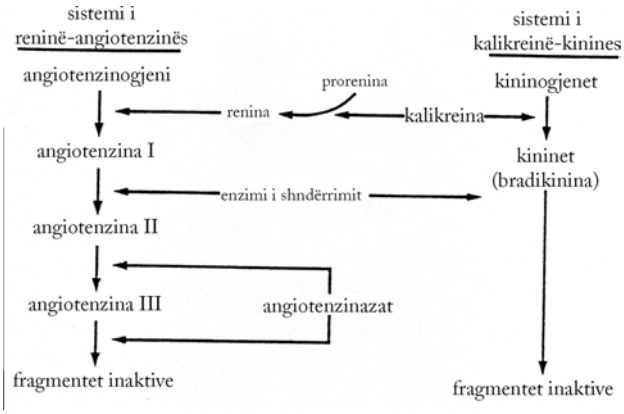


***Figura 10-9**. Sistemi reninë-angiotenzinë*

A. Renina

Renina është enzim proteolitik (karboksil-proteaza) që vepron në angiotenzinogjen dhe që nxitë procesin biokimik të aktivizimit kaskador të reaksioneve për formimin e angiotenzinës (fig. 10-9). Mendohet se renina kryesisht ka origjinë renale. Biosinteza dhe deponimi i reninës në indin renal kryhet në qelizat jukstaglomerulare të cilat i përkasin sistemit jukstaglomerular të nefronit. Masa molekulare e reninës aktive është 37000 deri 43000. Si duket sistemi ß-adrenergjik vepron në mënyrë stimuluese në pjesën fillestare të sintezës së reninës, kurse prostaglandinat e shpejtojnë pjesën fillestare dhe përfundimtare.

Hiperreaktiviteti i qelizave jukstaglomerulare e shoqëruar me hiperplazion të tyre dhe shtim të tajimit të

reninës, vërehet në kushtet e dietës pa kripë, te adrenalektomia bilaterale, ngushtimi i pjesshëm i artereve renale, përkatësisht te hipertensioni renovaskular. Aktiviteti i reninës del i rritur edhe te gjakëderdhjet, te sindromi hepatorenal, te obstruksioni i ureterit dhe te ngushtimi akut i aortës mbi degëzimin e arteres renale etj.

Hiperplazioni i sistemit jukstaglomerular i përcjellur me hiperreninemi, rritje të koncentrimit të angiotenzinës II në plazmë, aldosteronizëm dytësor, hipokaliemi alkalozë metabolike dhe normotension, është përshkruar si sindrom i Bartter-it (shih kaptinën 28.)

Tumoret e sistemit jukstaglomerular (të ngjashëm me hemagiopericitomën malinje me prejardhje nga qelizat jukstaglomerulare) përcillen me hipertension malinj dhe ndërrime në sistemin elektrolitik të lëngjeve trupore të ngjashme me ato te hipertensioni renovaskular.

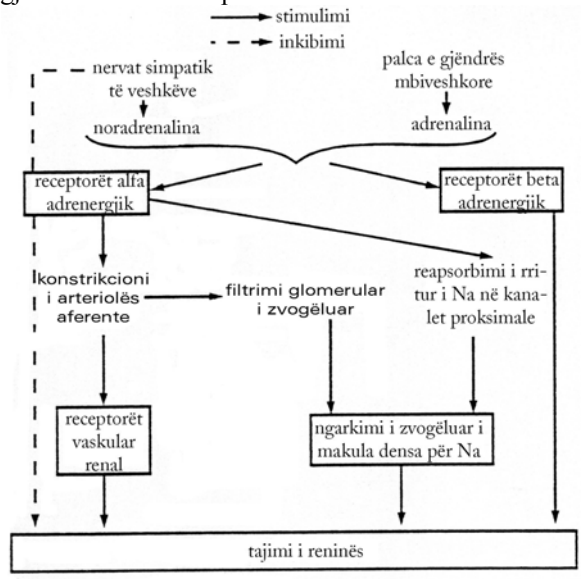


Figura 10-10. *Rregullimi i tajimit të reninës nëpërmjet sistemit nervor vegjetativ*

Hipoaktiviteti i qelizave jukstaglomerulare, i shoqëruar me pakësimin e numrit të granulave sekretore, të mitokondrieve dhe të organlave tjera qelizore, e zvogëlon tajimin e reninës. Eshtë vënë re, p.sh. në kushtet e mbingarkesës me kripë, te aldosteronizmi parësor, si dhe kur jepen doza të mëdha të dezoksikortikosteron-acetatit (DOCA).

1.Rregullimi i tajimit të reninës

Tajimi i reninës nga qelizat jukstaglomerulare nxitet a frenohet nga shumë ngacmues aferent të përfshirë në sistemet kontrolluese lokale dhe sistemike. Receptorët vakular brendaveshkorë dhe natrioreceptorët e makulës densa i takojnë sistemit mbikëqyrës lokal ose brendaveshkorë, kurse sistemi nervor vegjetativ dhe shumë lëndë humorale janë të përfshira në sistemin mbikëqyrës sistemik ose jashtëveshkorë.

a) Rregullimi brendaveshkorë

Në rregullimin e tajimit të reninës marrin pjesë receptorët vaskularë brendaveshkorë, të cilët në fakt janë baroreceptorë të arteriolave. Gjatë rënies së tensionit arterial në arteriola, në regjionin e qelizave jukstaglomerulare, tajimi i reninës shtohet. Përkundrazi, gjatë rritjes së shtypjes në arteriola tajimi i reninës zvogëlohet. Tajimi i reninës qëndron në përpjestim të zhdrejtë me shkallën e tendosjes së receptorëve vaskular.

Natrioreceptorët e makula densës, të cilët i hetojnë ndryshimet në përqendrimin e kationeve të natriumit në filtratin glomerular të tubulave distal, marrin pjesë gjithashtu edhe në rregullimin e tajimit të reninës. Tajimi i reninës është në përpjestim të zhdrejtë me sasinë e kalimit të kationeve të natriumit nëpër murin e tubulave distale. Madhësia e transportit të kationeve të natriumit varet prej mekanizmave transportues të natriumit në macula densa dhe nga sasia e natriumit që arrin deri te ato qeliza nëpërmjet filtratit glomerular. Si duket edhe pakësimi i koncentrimit të joneve klorid në regjionin e macula dense e shpejton lirimin e reninës nga qelizat jukstaglomerulare.

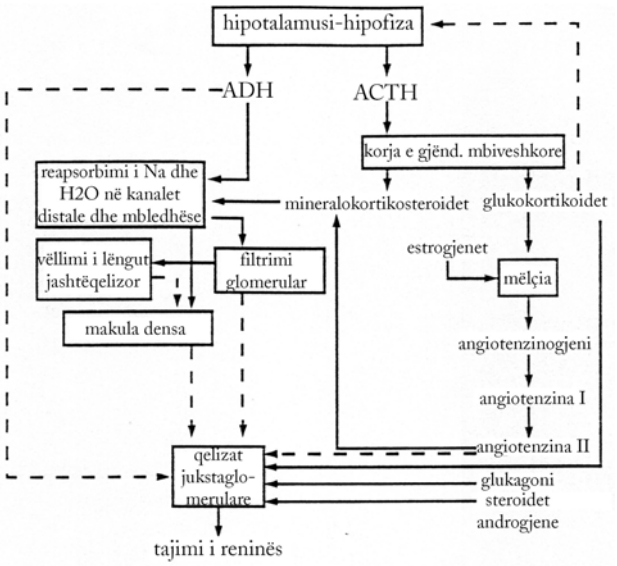


Figura 10-11. *Mbikëqyrja hormonale e tajimit të reninës. Vija e plotë shenon theksim, kurse e ndërprera dobësim (frenim) të aktivitetit në indin e cakut*

Si duket prostaglandinat, sidomos prostaciklina (PGI_2) nxisin transmetimin e sinjaleve gjatë rregullimit të sekretimit të reninës nëpërmjet receptorëve intrarenal. Sinjalizuesit e dytë qelizor të Pg sigurisht janë nukleotidet ciklike.

b) Rregullimi jashtëveshkorë

Në mekanizmat që mbikëqyrin lirimin e reninës merr pjesë edhe sistemi nervor vegjetativ (fig.10-10). Fijet nervore që përfundojnë në parenkimën e veshkave i

takojnë kryesisht sistemit nervor simpatik. Gjenden në qelizat jukstaglomerulare, në qelizat e muskulaturës së lëmuar të arterioles aferente dhe eferente, si dhe në afërsi të macula densa. Sistemi nervor simpatik vepron në tajimin e reninës nëpërmjet katekolaminave qarkulluese ose të atyre që lirohen nga mbaresat nervore renale. Duke i ngacmuar drejtpërdrejt receptorët ß-adrenergjikë në membranat e qelizave jukstaglomerulare katekolaminat shpejtojnë tajimin e reninës. Mendohet se tajimi i pakësuar i reninës është pasojë e hyrjes së kationeve të kalciumit në qelizë, shoqëruar me formim të kompleksit kalmodulinë-kalcium.

Në tajimin e reninës mund të ndikojnë edhe lëndët humorale (fig.10-11), si p.sh. hormonet e korës mbiveshkore dhe hormonet seksuale. Angiotenzina II e ulë tajimin e reninës me mekanizmin e veprimit të përkundërt. Ndikimi i angiotenzinës II drejtpërsëdrejti varet nga përqendrimi i kationeve të kalciumit në lëngun jashtëqelizor. Glukagoni, steroidet androgjene dhe sigurisht hormoni antidiuretik ndikimin e vet e shprehin duke vepruar drejtpërsëdrejti në qelizat jukstaglomerulare.

2. Substrati i reninës

Substrati i reninës, angiotenzinogjeni, kryesisht është glukoproteinë që sintetizohet në mëlçi, nga lirohet në qarkullim të gjakut. Me hidrolizimin specifik të angiotenzinogjenit, nën veprimin e reninës, krijohet dekapeptidi angiotenzina I. Biosintezën e angiotenzinogjenit e shpejtojnë glukokortikoidet dhe angiotenzina II. Gjatë shtatzënësisë në rritjen e koncentrimit të angiotenzinogjenit në plazmë bashkëveprojnë si duket edhe hormonet estrogjene. Rritja e koncentrimit të angiotenzinogjenit në plazmë është shenuar pas ligaturës së ureterit dhe nefroktemisë, si dhe gjatë hipoksisë. Përqendrimi i zvogëluar i angiotenzinogjenit në plazmë është konstatuar te sindromi hepatorenal, te hipofunksioni i gjëndrës mbiveshkore dhe hipofizës, si dhe pas hepatektomisë.

B. ENZIMI KONVERTUES

Enzimi konvertues (dipeptidil-karboksi-peptidaza) e shkëput nga angiotenzina I grupin dipeptid duke krijuar oktapeptidin angiotenzinë II. Enzimi shndërrues është gjetur në gjak dhe në shumë organe, e është posaçërisht i bollshëm në mebranat e qelizave endoteliale të enëve mushkërore ku angiotenzina II kryesisht krijohet dhe lirohet në sistemin e gjakut qarkullues. Aktiviteti i enzimit shndërrues theksohet me rritjen e koncentrimit të joneve klor. Duke katalizuar lirimin e grupeve dipeptide nga bradikinina, enzimi konvertues e lidh drejtpërsëdrejti sistemin reninë-angiotenzinë me sistemin kalikreinë-kininë (fig. 10-9).

C. ANGIOTENZINA

Ekzistojnë tri forma të angitenzinës (fig. 10-9). Angiotenzina II zbërthehet shpejt në peptide të shkurtra. Në këtë marrin pjesë enzimet (angiotenzinazat), p.sh. aminopeptidaza, endopeptidaza dhe karboksipeptidaza. Zbërthimi nis me shkëputjen e aminoacideve nën veprimin e aminopeptidazës. Aktiviteti i aminopeptidazës theksohet gjatë shokut hemoragjik dhe endotoksinik, si dhe te hiponatremia. Nën veprimin e aminopeptidazës nga angiotenzina II lind heptapeptidi angiotenzina III. Enzimet (endopeptidazat dhe karboksipeptidazat) e shndërrojnë angiotenzinën III në fragmente joaktive (fig. 10-9).

1. Mënyra e veprimit të angiotenzinave

Lidhja specifike e angiotenzinës me receptorët membranorë në muskujt e lëmuar dhe në ata të zemrës e ndërron lëshueshmërinë e membranës qelizore për jonet e kalciumit. Duke kaluar nëpër kanalet membranor jonet e kalciumit grumbullohen në lëngun qelizor. Kësaj i kontribuon edhe zhvendosja e tij nga organelat qelizore. Këto ndërrime kanë të bëjnë me aktivizimin e mekanizmit kontraktues të qelizave muskulare.

Mendohet gjithashtu se angiotenzina në qelizat e cakut ka veprim stimulues në aktivitetin e fosfolipazës-C, e cila shton shndërrimin e fosfatidil-inozitolit në inozitol-trifosfat (ITP) dhe diacilglicerol, të cilët veprojnë si sinjalizues të dytë (shih kaptinën 9). Angiotenzina e aktivizon edhe fosfolipazën A_2 në të cilën vepron në mënyrë rregullatore kompleksi kalmodulinë-kalcium.

Fosfolipaza-A2 e shpejton lirimin e acidit arakidonik nga fosfolipidet membranore. Prostaglandinat, e sintetizuara nga acidi arakidonik, pastaj në lëngun qelizor në mënyrë të tërthortë aktivizojnë guanilat-ciklazën. Gjithashtu, duke u liruar nga qeliza dhe nëpërmjet receptorëve specifikë membranorë, drejtpërsëdrejti aktivojnë adenilat-ciklazën qelizore. Duke ndryshuar koncentrimin e nukleotideve ciklike, guanilat-ciklaza dhe adenilat-ciklaza e aktivizuar nxisin funksionet specifike qelizore ngjashëm me ndërrimin e koncentrimit të enzimeve të ndryshme a tajimin e përbërësve të ndryshëm metabolik (fig.10-12)

2. Ndikimet e angiotenzinës në inde dhe organe

a) Angiotenzina I

Në kushte fiziologjike angiotenzina I pothuaj se nuk ka ndonjë ndikim. Eksperimentalisht është konstatuar se angiotenzina I në përqendrime të larta vepron gati në të gjitha indet në të cilat vepron edhe angiotenzina II dhe se shprehin ndikime të ngjashme.

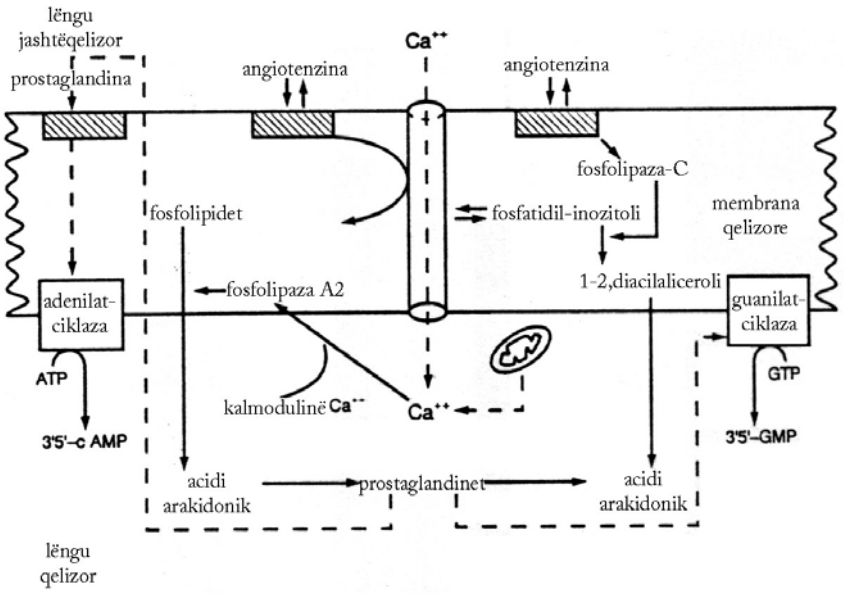


***Figura 10-12**. Veprimi i angiotenzinës në qelizat e cakut*

Angiotenzina I duke vepruar në SNQ e rritë shtypjen e gjakut dhe shkakton ndiesinë e etjes. Liron katekolaminat nga gjëndrat mbiveshkore. Duke nxitur lirimin e noradrenalinës nga qelizat nervore simpatike periferike, angiotenzina I ndërron aktivitetin simpatik. Në veshka si duket angiotenzina I mbikëqyrë rrjedhjen e gjakut.

b) Angiotenzina II

Faktori më i fuqishëm biologjik i sistemit reninë-angiotenzinë është angiotenzina II. Ajo shpreh shumë veprime fiziologjike.

ba) Veprimet në qarkullimin e gjakut dhe në zemër

Duke vepruar si hormon qarkullues i fuqishëm vazokonstriktor angiotenzina II merr pjesë në rregullimin e funksioneve kardiovaskulare (fig. 10-13). Arteret i ngushton fuqishëm kurse venat mesatarisht. Duke i ngushtuar venat e rrit shtypjen cirkulatore të mbushjes dhe ashtu e shton prurjen venoze në zemër. Në atë mënyrë ngritet shtypja arteriale, me ngritjen e shtypjeve sistolike dhe diastolike. Ky ndikim i drejtpërdrejtë i angiotenzinës II në shtypje nga aspekti etiologjik lidhet me hipertensionin arterial. Veprimi konstriktor i angiotenzinës II është pasojë e veprimit të drejtpërdrejtë të saj në receptorët e qelizave muskulare në murin e enëve të gjakut. Ka mundësi që në mënyrë plotësuese të veprojë në konstriksionin e shkaktuar nga fijet nervore vazomotorike. Angiotenzina e rritë frekuencën e zemrës, sigurisht nëpërmjet lartësimit të koncentrimit të noradrenalinës në mbaresat nervore adrenergjike të nyjës sinoatriale. Duke qenë se angiotenzina II i liron katekolaminat adrenale, përgjigjja kronotrope pozitive mund të shpjegohet pjesërisht edhe me ngritjen e koncentrimit të katekolaminave qarkulluese. Angiotenzina II e fuqizon kontraksionin kardiak. Duke theksuar sintezën e aminoacideve dhe të proteinave qelizore e shpejton hipertrofinë e qelizave muskulore të zemrës.

bb) Veprimi në veshkë

Në veshkë vepron angiotenzina cirkulatore dhe ajo lokalisht e krijuar. Tërthorazi vepron në mbikëqyrjen e qarkullimit të gjakut nëpër pjesën e brendshme të korës dhe palcën e veshkës. Angiotenzina II ngushton fuqishëm arteriolat eferente, dhe mesatarisht ato aferente. Drejtpërsëdrejti ndikon në shpejtimin e reabsorbimit të kationeve të natriumit në tubulat proksimale duke kontribuar ashtu në zmadhimin e vëllimit të lëngut jashtëqelizor dhe shkaktimin e hipertensionit.

Ngushtimi i enëve të gjakut brenda veshkës te sëmundjet e parenkimës renale nga aspekti etiologjik lidhet drejtpërsëdrejti me zhvillimin e hipertensionit. Te ato gjendje pakësohet furnizimi me gjak i parenkimës renale, si dhe filtrimi glomerular, gjë që e thekson krijimin e reninës në indin iskiemik të veshkës. Përveç veprimit presor të angiotenzinës II që pason, shpjegimi alternativ i zhvillimit të hipertensionit të provokuar me iskieminë e parenkimës renale është edhe pamundësia e prodhimit të lëndës humorale vazodilatatore (prostaglandinë ose bradikininë), e cila në kushte fiziologjike i kundërvihet veprimit presor të angiotenzinës II. Në realitet, është vërtetuar se prostaglandinat e palcës renale mund të veprojnë si hormone antihipertensiv.

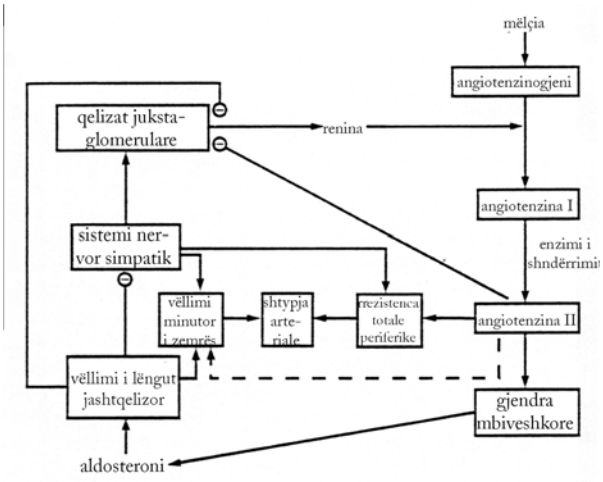


Figura 10-13. *veprimi i ndersjellë i sistemit për mbikëqyrjen shtypjes arteriale. Shigjeta e ndërprerë dhe minusi shenojnë suprimimin ose pakësimin.*

bc) Veprimi në gjëndrën mbiveshkore

Angiotenzina II merr pjesë edhe në mbikëqyrjen e tajimit të aldosteronit. E thekson lirimin e aldosteronit, gjë që është pasojë e shpejtimit të biosintezës së aldosteronit, sidomos në pjesën fillestare gjatë konvertimit të kolesterolit në pregnenolon. Aldosteroni e zmadhon vëllimin e lëngut jashtëqelizor dhe drejtpërsëdrejti ndikon në vëllimin minutor të zemrës duke ngritur ashtu shtypjen arteriale (fig. 10-13).

Veprimi specifik i angiotenzinës II në korën e gjendrës mbiveshore në aspektin etiologjik vihet në lidhje me zhvillimin e aldosteronizmit dytësor (shih. kaptinën 9. VII. A1b).

Te gjendjet hipertensive aldosteronizmi dytësor rrallherë është pasojë e tajimit të tepruar të reninës nga ana e qelizave malinje jukstaglomerulare (reninizmi parësor); më shpesh është pasojë e ngushtimit të njëres ose të dy arterieve renale njëherësh. Ngushtimi i arteries renale, si dhe nefroskleroza arteriolare ose vazokonstriksioni i fuqishëm shkakton, në realitet, qarkullim të pakësuar të gjakut nëpër veshkë dhe rënie të shtypjes perfuzionuese, gjë kjo që e shton krijimin e reninës dhe angiotenzinës (renininizmi dytësor).

Te gjendjet edematoze, që zhvillohen gjatë cirozës së mëlçisë, sindromit nefrotik ose te sëmundjet kardiake me stazë, aldosteronizmi dytësor zhvillohet si pasojë e tajimit të tepruar të reninës të shkaktuar me hipovolemi, përkatësisht hipotension.

bç) Veprimi në mëlçi

Angiotenzina II në mëlçi e nxitë glukoneogjenezën, kurse duke aktivizuar glikogjen-fosforilazën shpejton glikogjenolizën. Me veprimin direkt në receptorët e qelizave hepatike e nxit prodhimin e substratit të reninës.

bd) Veprimi në tru

Në sistemin nervor qendror angiotenzina II e rrit shtypjen arteriale. Kjo kryesisht është pasojë e rritjes së qëndrësës së përgjithshme periferike. E shton etjen dhe lirimin e hormonit antidiuretik dhe adrenokortikotrop. Këto ndikime janë si duket pasojë e lidhjes së angiotenzinës II me receptorët membranorë të qelizave në pjesët e sistemit nervor ku arrin me qarkullim angiotenzina II (area postrema, regjioni subfornikal, eminencia mediana dhe hipofiza). Vlen të theksohet posaçërisht lidhshmëria anatomike e area postreme me bërthamat e traktus solitariusit dhe me bërthamën motorike dorzale të vagusit. Pasi që ato bërthama janë stacione përfundimtare të fijeve nervore senzorike nga baroreceptorët, mendohet se angiotenzina II bashkëvepron në rregullimin e refleksit baroreceptor. Si duket, ndikimeve të angiotenzinës II qarkulluese i kontribuon edhe angiotenzina II e indit truror.

Në sistemin nervor vegjetativ angiotenzina II ndihmon neurotransmisionin adrenergjik duke shpejtuar sintezën e tirozinë-hidroksilazës. Kjo shoqërohet me theksimin e sintezës dhe lirimit të noradrenalinës nga mbaresat nervore parasinaptike. Angiotenzina II frenon rihyrjen e noradrenalinës nga plasa (çarja) sinaptike në mbaresat nervore.

c) Angiotenzina III

Angiotenzina III shpejton biosintezën e katekolaminave duke aktivizuar tirozin-hidroksilazën në qelizat e gjëndres mbiveshkore. Zona glomeruloza e gjendrës mbiveshkore është veçanërisht e ndjeshme ndaj angiotenzinës III. Në të angiotenzina III e shpejton shndërrimin e kolesterolit në pregnenolon gjatë sintezës së aldosteronit. Megjithatë, për shkak të shkatërrimit të shpejt, veprimi i angiotenzinës III është kohëshkurtër dhe i kufizuar.

V. Faktorët e rritjes

Faktorët e rritjes janë peptide të vogëla që mbikëqyrin rritjen, ndarjen dhe maturimin e qelizës. Bëjnë pjesë në grupin e madh të molekulave sinjalizuese hidrofile jashtëqelizore të cilat janë pjesë e rëndësishme e sistemit endokrin. Ashtu si hormonet klasike proteinike, lidhen për receptorë specifikë në sipërfaqën e qelizave të cakut dhe përcaktojnë shumë procese qelizore duke stimuluar sistemin sinjalizues brendaqelizor. Prej hormoneve klasike dallojnë në bazë të: 1) më së shpeshti veprojnë lokalisht e jo nëmënyrë sistemike sikurse hormonet, dhe 2) i prodhojnë qelizat e llojeve të ndryshme dhe veprojnë në indet dhe qelizat e ndryshme të cakut. Ky veprim mund të jetë *autokrin* kur faktori vepron në të njëjtat qeliza te të cilat është sintetizuar, ose *parakrin,* kur faktori vepron në qelizat që janë të ndryshme nga ato që e kanë tajuar. Shumëzimi dhe funksioni qelizor nuk janë

vetëm nën mbikëqyrjen e njërit a të disa faktorëve të caktuar të rritjes por janë rezultat i veprimit të harmonizuar të faktorëve të rritjes në fazat e ndryshme të rritjes dhe zhvillimit qelizor.

Sipas vendit të veprimit në ciklin qelizor, faktorët e rritjes mund t'i ndajmë në faktorrërërë të kompetencës dhe në ata të progresionit. Faktorët e *kompetencës*, p.sh. PGDF, stimulojnë qelizën për të hyrë në ciklin e ndarjes, d.m.th. për të kaluar nga faza e qetësisë (G_o) në fazën e parasintezës së ADN (G_1). Qeliza nën veprimin e këtyre faktorëve nuk ndahet por bëhet e aftë të përgjigjet ndaj faktorëve të tjerë plotësues të cilët nxisin kalimin në fazën e sintezës së AND-së (S). Ata faktorë të tjerë quhen faktorë *të progresionit*, p.sh. faktori i rritjes i ngjashëm me insulinën I (IGF-I, nga angl. insulin-like growth factor I).

Pjesa dërmuese e faktorëve të rritjes nuk veprojnë vetëm në ndarjen dhe rritjen qelizore, por kanë edhe funksione të tjera të ndryshme, që nga modulimi i tajimit hormonal e deri te rregullimi i proceseve imunologjike. Prandaj dallimi i faktorëve të rritjes nga hormonet klasike nga njera anë, dhe citokinat e limfokinat nga ana tjetër mjaft i paqartë. Për shembull, aktivinat dhe inkibinat, anëtarë të superfamiljes së faktorit transformues të rritjes, nuk janë vetëm rregullatorë autokrin/parakrin të maturimit të qelizave seksuale dhe tajimit të hormoneve seksuale, por kanë veprim endokrin në tajimin e FSH në qelizat e hipofizës. Nga ana tjetër, faktorët fibroblastikë të rritjes , FGF (*nga angl. fibroblast growth factor),* janë anëtarë të familjes së madhe të interleukinave, kurse receptorët për ta dhe disa faktorë të tjerë të rritjes (faktori i rritjes së trombociteve, faktorët hematopoetikë të rritjes) i takojnë superfamiljes së proteinave në sipërfaqën e qelizave të ngjashme me imunoglobulinat dhe antigjenet e sistemit kryesor të përputhshmërisë indore.

A. NDËRTIMI I FAKTORËVE TË RRITJES

Metodat bashkohore të biologjisë molekulare kanë mundësuar identifikimin e një numri të madh të faktorëve të rritjes, të emërtuar sipas indit ku janë izoluar ose sipas qelizave në të cilat për herë të parë është vërejtur veprimi i tyre (tabela 10-3). Faktorët e rritjes mund të klasifikohen në familje molekulare të ndara qartë. Familja shenon ndërtimin e ngjashëm të anëtarëve të caktuar e jo veprimin e tyre biologjik. Prandaj ka mundësi që, si është theksuar në pjesën e mëparshme, FGF të bëj pjesë në të njëten strukturë të superfamiljes së interleukinës 1, kurse hormoni i rritjes, IL-2 (angl. *interleukina 2), G-CSF (angl. granulocyte colony-stimulating factor),* LIF *(angl. leukemia inhibitory factor),* IL-6, OSM (angl. *oncostatin M)* dhe INF-∀/ß (angl. *interferon*--∀/ß *)* i takojnë të njëjtes superfamilje të cilën e karakterizojnë katër spirale cilindrike. NGF (angl. *nerve growth factor),* TGF-ß (angl. *transforming growth factor)* dhe PDGF (angl. *platelet-derived growth factor)* kanë nyje karakteristike, në aspektin evolutiv të ruajtura të cisteinës, të cilat, ndonëse kanë renditje shumë të ndryshme të aminoacideve, japin strukturë tridimensionale shumë të ngjashme.

B. RECEPTORËT E FAKTORËVE TË RRITJES

Receptorët e faktorëve të rritjes mund të klasifikohen në tri grupe: a) receptorët me aktivitet të tirozin-kinazës; b) receptorët me aktivitet të serinë/treoninë-kinazës dhe c) receptorët me aktivitet të kinazës.

1. Receptorët me aktivitet të tirozin-kinazës

Pjesa dërmuse e receptorëve për të cilët lidhen faktorët e rritjes janë tirozinë-kinaza me tri njësi strukturale (fig. 10-14): pjesa jashtëqelizore ku lidhet liogandi, pjesa hidrofobe transmembranore dhe pjesa brendaqelizore që përmban, në pikëpamje evolutive të ruajtur, qendrën me aktivitet të kinazës. Në bazë të ndërtimit të vetë, posaçërisht të qendrave të kinazave, receptorët mund të ndahen në klasa (fig.10-14). Receptorët e tirozinë-kinazës, të klasës I, janë monomere me dy qendra jashtëqelizore të pasura me cisteinë (p.sh.: receptori i faktorit epidermal të rritjes, EGF (angl. *epidermal growth factor*) dhe TGF-∀. Receptorët e klasës II, heterotetramere ($\forall_2$dhe $ß_2$) të lidhura me lidhje disulfide (p.sh.: receptori për IGF). Receptorët e klasës III kanë pesë qendra globulinike të cilat iu ngjasojnë imunoglobulinave në pjesën jashtëqelizore, kurse qendra brendaqelizore e kinazave është e ndërprerë nga një radhë prej qindra aminoacidesh variabile e hidrofile (p.sh. : receptorët për PDGF). Në këtë grup bëjnë pjesë edhe receptorët e disa faktorëve hematopoetikë të rritjes: M-CSF (angl. *macrophage colony-stimulating factor).* Receptorët e klasës IV i gjasojnë klasës III, mirëpo kanë tri qendra imunoglobulinike në pjesën jashtëqelizore të molekulës (p.sh.: receptorët për FGF). Receptorët e klasës III dhe IV i gjasojnë receptorit për interleukinë 1 dhe i takojnë superfamiljes së polipeptideve imunoglobulinike të sipërfaqeve qelizore. Receptorët e faktorëve neurotrop NGF, BDGF (angl. *brain-derived growth factor*) dhe NT-3 e 4/5 (angl. *neurothropin*) dallojnë nga këto katër klasë të receptorëve tirozin-kinazë për atë se në pjesën jashtëqelizore kanë dy qendra të posura me cisteninina dhe dy qendra imunoglobulinike, kurse qendra brendaqelizore kinazike është e ndërprerë me një segment shumë më të shkurtër (vetëm 14 aminoacide) sesa te receptorët e klasës II dhe III. Këta receptorë janë identikë me receptorin e insulinës në 57% të radhitjes aminoacidike.

Krahas disa receptorëve të kinazës janë bashkangjitur nënnjësi receptorësh shtesë me afinitet të dobët për ligand (proteina p75 krahas NGF, sindikani dhe proteoglikanë të tjerë membranorë heparan-sulfatet e të cilit lidhin FGF e tipit II; shih tab. 10-13). Rëndësia e tyre nuk dihet por si duket modulojnë lidhjen e ligandit në kompleksin kryesor ose përcaktojnë specificitetin e lidhjes së faktorit të rritjes .

2. Receptorët serinë/treoninë-kinazë

TGF-ß, aktivina dhe inkibina të superfamiljes TGF-ß kanë receptorin i cili në pjesën brendaqelizore ka qendrën serinë/treoninë-kinazë. Mënyra e aktivizimit të receptorëve dhe e transmetimit të sinjaleve në zhvillimet brendaqelizore nuk janë studiuar mirë. Receptori për TGF-ß ka tri nënnjësi të dom-

Tabela 10-3. *Karakteristikat biokimike dhe biologjike të disa faktorëve të rritjes*

A. SUPERFAMILJA TGF-ß

glukoproteinat që formojnë homo ose heterodimere të lidhura me lidhje disulfide, kanë ruajtje evolutive të regjionit C-terminal me së paku shtat cisteina.

1. Familja e faktorit transformues të rritjes, TGF-ß (angl. transforming growth factor), TGF-ß1, TGF-ß2 dhe TGF-ß3

ndërtimi i molekulës: homodimeret, tajohen si komplekse, 64-82% homologji të reciproke; TGF-ß1 tajohet si molekulë prekursore prej 391aminoacidesh, nga të cilat pjesa karboksiterminale prej 112 aminoacidesh është monomer i maturuar, kurse molekula aktive homodimer me Mr 25.000.

Gjeni: kromozomi 19. (TGF-ß2) dhe 14. (TGF-ß3)

receptori: i përbërë prej dy nënnjësive: receptori i tipit I është proteinë transmembranore (M_r 50-80000) kurse për lidhjen e ligandit nevojitet receptori i tipit II (Mr 73.000) i cili ka qendrën brendaqelizore serin/treonin-kinazë. Receptori i tipit III është proteoglikan pa aktivitet kinaze (mund të jetë ß-glikan, proteoglikan membranor me zinxhirë heparinikë e kondroitin-sulfat të lidhur për proteinën bërthamore Mr 100.000, ose endoglinë, homodimer me dy nënnjësi Mr 95.000 të lidhura me lidhje disulfide). Heterodimerizimi i rceceptorëve të tipit I dhe II me ndihmën e TGF-ß aktivizon transmetimin e sinjaleve; ß-glikani dhe endoglina modulojnë dhe lehtësojnë lidhjen për receptor.

burimi: trombocitet, indi eshtëror; placenta, qelizat e llojeve të ndryshme të lidhura për matriksin jashtqelizor

qelizat e cakut qelizat e llojeve të ndryshme

2. Familja e proteinave eshtërore morfogjenetike (BMP, nga angl. bone morfogenetic protein)

BMP2-8 (BMP1 nuk është anëtar i familjes por proteinë lidhëse ose modulator proteolitik)

struktura molekulare: M_r 30-40 000, ndërtimi nuk njihet sa duhet, për disa molekula dihet vetëm radhitja e nukleotideve e ARN sinjalizuese maturë.

Gjeni: te njeriu nuk dihet, afërsisht i përcaktuar te miu

receptori: nuk dihet

burimi: matriksi eshtëror, placenta

qelizat e cakut: qelizat eshtërore (in vivo stimulon formimin e eshtrave)

3. Familja e aktivinave dhe inkibinave

Aktivina, aktivina A, aktivina B, inkibina A, inkibina B.

struktura molekulare:përbëhet nga kombinimi i nënnjësive ∀ (134 aminoacide, M_r 18.000 krijohet nga molekula paraardhëse që ka 364 aminoacide), $ß_A$ (116 aminoacide, M_r 14.000, paraardhësja ka 424 aminoacide) dhe ßa (115 aminoacide, 14.000, prekursori ka 407 aminoacide); aktivina A – homodimeri dy zinxhirësh $ß_{A,}$ aktivina B – homodimeri dy zinxhirësh $ß_{a,}$ aktivina – heterodimeri me zinxhirët $ß_A$ dhe $ß_B$ (M_r 28.000); inkibina A – heterodimeri me zinxxhirët ∀ dhe $ß_{A,}$ inkibina B – heterodimer me zinxxhirët ∀ dhe $ß_B$ (M_r 32.000)

gjeni: gjenet e zinxhirëve ∀ dhe $ß_A$ gjenden në skajet e kundërta të kromozomit 7, kurse i $ß_B$ në kromozomin 2.

receptori: dy tipa për aktinën, tipi II dhe IIB, që janë serin/treonin kinaza; 50% identitet të aminoacideve në qendrën jashtëqelizore, 70% identitet në qendrën brendaqelizorë

burimi: qelizat e Sertolievit dhe Leydigut në testis, qelizat granuloze në folikula; indet tjera (qelizat imunologjike)

qelizat e cakut: qelizat seksuale – veprojnë në maturimin e qelizave dhe tajimin e hormoneve; aktivina dhe inkibina e tajuar prej gonadeve shprehin veprim të rëndësishëm endokrin (aktivina stimulon kurse inkibina inkibon) në tajimin e FSH në hipofizë

4. Familja e faktorëve inkibues të Müllerit, MIS (angl. Müllerin-inhibiting substance)

struktura molekulare:homodimer (M_r 2x70-74.000), tajohet si para-pro molekulë me 560 aminoacide; molekula e pjekur, aktive ka 205 aminoacide dhe krijohet me shkëputjen proteolitike.

gjeni: kromozomi i 19-të

receptori: i panjohur, ndoshta serinë/treoninë-kinaza

burimi: qelizat testikulare të Sertolievit, qeliza granuloze në vezore.

qelizat e cakut: qelizat e gypave të Müllerit (MIS në embrionin e meshkujve shkakton stërkeqjen e gypave M.), qelizat seksuale (nxit zhvillim) nxitë lëshimin e testiseve

B. FAMILJA E FAKTORIT EPIDERMAL TË RRITJES

Faktori epidermal i rritjes, EGF (angl. epidermal growth factor)

faktori transformues i rritjes ∀, TGF-∀ (angl. transforming growth factor ∀)

struktura molekulare:EGF ka 53 aminoacide, (M_r 5.6000); 39% identitet në radhitje të aminoacideve. Lirohen me proteolizë nga molekula prekursore të cilat janë të lidhura në membranën qelizore (paraardhësja e EFG ka 1.217 aminoacide me 8 përsëritje të rendit që i gjasojnë EGF së pjekur; prekursori TGF-∀ ka 160 aminoacide pa përsëritje të elementeve)

gjeni: gjeni për EGF ndodhet në kromozomin 4., kurse për TGF-∀ kromozomin 2.

receptori: p170 (M_r 170.000), prodhim i proto-onkogjenit c-erbB në kromozomin 7.; tirozin-kinaza; lidh TGF-∀ dhe EGF

burimi: gjëndra nënnofullore (EGF), placenta (TGF-∀) dhe indet tjera

qelizat e cakut: qelizat e ndryshmeepiteliale dhe mezenkimale, glia.

Tabela 10-3. *Vazhdimi 1*

C. FAMILJA E FAKTORËVE TË RRITJES TË NGJASHËM ME INSULINËN
faktorët e rritjes I dhe II, IGF-I dhe IgF-II të ngjashëm me insulinën (angl. insulin-like growth factor)

Struktura molekulare M_r 7.000, ngjashmëri e madhe me IGF-I, IGF-II dhe proinsulinë; IGF-I identik me somatomedinen C; në gjak gjendet i lidhur për proteina: proteina lidhëse 1(M_r 50.000), glikoproteinë dhe nënnjësia ∀ (M_r 85.000) e cila lidhet vetëm për kompleksin IGF+proteina lidhëse 1; proteina lidhëse 2 (M_r 32.000) gjendet kryesisht në likuor; proteina lidhëse 3 (M_r 29.000) gjendet në serumin e fetusit
gjeni: gjeni për IGF-I është në kromozomin 12., kurse për IGF-II në kromozomin 11.
receptori: tipi I është tetramer që sajohet nga heterodimeret e çiftëzuara ∀ß ((M_r [130.000+90.000]x2), tirozin-kinaza, lidhë më fort IGF-I sesa IGF-II; tipi II lidh IGF-II dhe dobët IGF-I (një zinxhir, M_r 250.000, nuk ka aktivitet të tirozin-kinazës); lidh edhe glukoproteinat që kanë grupin manoza-6-fosfat dhe bashkëveprojnë transportin e enzimeve lizozomale prej aparatit të golxhit në lizozome; nuk ka aktivitet kinaze, mendohet se modulon lidhjen e IGF në receptorët e tipit I
burimi: shumë inde fetale, muskulatura, veshka, gjëndrat seksuale, mëlçia gjenden edhe në plazmë të lidhura për proteina spcifike
qelizat e cakut qelizat e llojeve të ndryshme

Ç. FAMILJA E FAKTORIT TROMBOCITAR TË RRITJES, PDGF (angl. platelet-derived growth factor)
PDGF AA, PDGF AB, PDGF BB
struktura molekulare: homo ose heterodimeret e zinxhirit A ((M_r 17.000) dhe B (M_r 16.000); 50% homologji e radhitjes së aminoacideve
gjeni: gjeni për zinxhirin-A është në kromozomin 7., kurse zinxhirin-B e përcakton proto-onkogjeni c-cis në kromozomin 22.
receptori: tipi ∀ (M_r 170.000) lidh të gjitha dimeret PDGF (gjeni në kromozomin 4.), tipi ß ((M_r 180.000) i lidh më dobët PDGF BB dhe AA (gjeni në kromozomin 5. afër gjenit për receptorin e M-CSF, c-fms dhe SCF, c-kit); të dyja janë tirozinë-kinaza me pesë qendra imunoglobulinike në pjesën jashtëqelizore.
burimi: trombocitet, qelizat e llojeve të ndryshme
qelizat e cakut qelizat e llojeve të ndryshme

D. FAMILJA E FAKTORËVE FIBROBLASTIKË TË RRITJES
faktori fibroblastik i rritjes 1-6, FGF-1-7 (angl. fibroblastic growth factor)
struktura molekulare: FGF-1 (FGF i thartë) dhe FGF-2 (FGF bazik) janë peptide me M_r 16-17.000; identiteti në radhitjen e aminoacideve është 55%, janë të ngjashëm me anëtarët tjerë të familjes, dhe të familjes së interleukinës 1;
FGF-3 është produkt i proto-onkogjenit c-int-2 (M_r 27-32.000, varësisht nga vendi i translacionit alternativ të gjeneve);
FGF-4 është produkt i proto-onkogjenit c-int-2 (M_r 19.000);
FGF-5 është glukoproteinë (M_r 20.000);
FGF-6 është produkt i proto-onkogjenit c-hst-2;
FGF-7 është faktor keratinoct i rritjes
gjeni: gjeni për FGF-1 është në kromozomin 1, për FGF-2 dhe FGF-5 në të 4., për FGF-3 dhe FGF-4 në të 11, kurse vendi i gjeneve për FGF-6 dhe FGF-7 nuk dihet
receptori: receptori për FGF-1 (M_r 150.000, është produkt i proto-onkogjenit c-flg) dhe FGF-2 (M_r 130.000, prodhim i proto-onkogjenit c-bek) janë tirozinë-kinaza, kurse FGF-1 dhe FGF-2 lidhen për të dy tipet e receptorëve; pjesa jashtëqelizore ka tri qendra imunoglobulinike, kurse ajo brendaqelizore i gjason qendrës së receptorit kinazë të PDGF. Lidhja e FGF për receptorin dhe aktivizimin e saj e modulojnë proteoglikanët e veçantë (sindekani e të ngjashëm) të cilët me zinxhirë heparan-sulfat lidhen për FGF. Receptori për FGF-3 ka M_r 125.000, kurse për FGF-4 140.000
burimi: indet dhe qelizat e ndryshme, të për matriksin jashtëqelizor
qelizat e cakut: qelizat e ndryshme endoteliale, epiteliale, mezenkimale dhe nervore

E. FAMILJA E FAKTORËVE NERVORË TË RRITJES
faktori nervor i rritjes, NGF (angl. nerve growth factor)
faktori nervor neurotrpik, BDNF (angl. brain-derived neurotropic factor)
neutrofina-3, NT-3
neutrofina-4/5, NT 4/5
struktura molekulare: NGF, BDNF, NT-3 dhe NT-4/5 kanë identitet në 50% të radhitjes aminoacidike: janë të ndertuara si dimere prej nga 2x120 aminoacide, M_r 19.000
gjeni: gjeni i NGF gjendet në kromozomin 1; vendi i gjeneve për neurotrofinet tjera nuk dihet
receptori: tirozinë-kinazë; receptori-NGF sajohet prej dy pjesësh: p75NGRF (me afinitet të dobët dhe pa aktivitet kinaze, por i domosdoshëm për lidhjen e NGF për receptor dhe për aktivizimin e tij, gjeni ndodhet në kromozomin 17.) dhe p140trk (prodhim i proto-onkogjenit c-trk në kromozomin 1); p145*trkB* lidh BDNF dhe NT-4/5, kurse p145*trkC* lidh NT-3
burimi: qelizat e ndryshme nervore, NGF është izoluar nga gjëndra nënnofullore
indi i cakut: stimulojnë jetueshmërinë dhe diferencimin e qelizave të ndryshme nervore dhe të glisë

Tabela 10-3. *Vazhdimi 2*

F. FAMILJA E FAKTORËVE HEMATOPOETIKË TË RRITJES	
eritropoetina	
faktori i qelizave mëm, SCF (angl. stem cell factor)	
interleukina 3, IL-3	
faktori hematopoetik granulocit-makrofag, GM-CSF (angl. granulocyte/macrophage-colony stimulating factor)	
faktori hematopoetik granulocitar, G-CSF	
faktori hematopoetik i makrofagëve, M-CSF	
faktori i inkibimit të leukemisë, LIF (angl. leukemia inhibitory factor)	
inteleukina 6, IL-6	
faktori neurotrop ciliar, CNTF (angl. ciliary neurotropic factor)	
oncostatin M, OSM	
struktura molekulare: proteinat e glukoziluara; M_r i eritropoteinës është 32-39.000, SCF 30.000, IL-3 14-28.000, GM-CSF 18-22.000, G-CSF 18-32.000, M-CSF 70-90.000, LIF 50-58.000, CNTF 20-24.000 dhe OSM 18-28.000, M-CSF dhe SCF janë dimere	
gjeni:	gjeni për eritropoetinë është në kromozomin 7., për IL-3, M-CSF dhe GM-CSF në të 5-tin., për G-CSF në të 17-tin dhe për LIF në atë 22. Pozita e gjeneve për SCF, CNTF dhe OSM nuk dihet
receptori:	dy lloje: tirozin-kinazë dhe citokinik. Në receptorët tirozin-kinazë bëjnë pjesë receptorët për M-CSF (produkt i proto-onkogjenit *c-fms* në kromozomin 5, M_r 170.000) dhe për SCF (produkt i proto-onkogjenit *c-kit* në kromozomin 4. M_r 145.000). receptorët citokinikë nuk qendra kinaze, por shoqërohen me tirozin-kinazat e citosolit: receptorët për GM-CSF dhe IL-3 kanë nënnjësi-∀ të ndryshme, dhe nënnjësi-ß të përbashkët M_r 120.000. Receptorët për Il-6, LIF, CNTF dhe OSM i ndajnë nënnjësitë-ß, dhe vetëm CNTF e IL-6 kanë nënnjësi-∀; receptori i aktivizuar për LIF, CNTF dhe OSM është heterodimer i dy proteinave gp130 (g shenon se proteina është glukolizuar) dhe LIFRß, kurse receptori për IL-6 është homodimer i dy proteinave gp 130. Receptori për G-CSF ka vetëm nënnjësinë-ß e cila është shumë e ngjashme me proteinën gp130, kurse aktivizohet me homodimerizim. Receptori për eritropoetinë është me M_r 66-100.000 (gjeni në kromozomin 19.), kurse pjesa brenda qelizore i gjason nënjësisë-ß të receptorit për IL-2
burimi:	limfocitet, makrofagët dhe monocitet, qelizat endoteliale, fibroblastet. CNTF e tajojnë vetëm qelizat nervore. OSM e tajonë fibroblastet, makrofagët dhe limfocitet T të aktivizuara.
qelizat e cakut:	qelizat hematopoetike (fig. 10-16). CNTF nuk ka veprim të njohur në qelizat hematopoetike, por stimulon jetueshmërinë neuroneve të ndjeshme, motorike, simpatike spinale paraganglionare dhe hipokampusale. OSM është zbuluar si faktor që frenon rritjen e tumoreve, por që vepron edhe në qelizat endoteliale. LIF ka gjerësi të madhe veprimi, nga suprimimi i diferencimit të qelizave embrionale mëm e deri induktimi i proteinave të fazës akute në mëlçi

[a] Faktorët janë klasifikuar në familje sipas ngjashmërisë në strukturën molekulare, e jo sipas organit ose qelizës ku veprojnë ose janë izoluar.

osdoshme për aktivizim: receptori i tipit I dhe II (i cili i vetmi ka aktivitet të kinazës), pastaj ß-glykani ose endoglina, proteoglykani që modulojnë dimerizimin e receptorëve I dhe II dhe aktivizimin pasues.

3. Receptorët pa aktivitet kinaze

Receptorët për disa faktorë hematopoetikë të rritjes dhe për faktorë të ngjashëm me ta kanë ndërtim kompleks kurse vetia e tyre kryesore është mungesa e qendrave të kinazës citoplazmike, por që me aktivizim iu shoqërohen tirozinë-kinazave citoplazmike dhe ashtu transmetojnë sinjalin në sinjalizuesit brendaqelizor. Receptorët janë të ndërtuar prej tri pjesëve të cilat ligandi i bashkon në trimer: nënnjësinë-∀ specifike për faktorin e caktuar të rritjes, si dhe dy nënnjësi-ß të cilat mund të jenë të përbashkëta për faktorët e ndryshëm (tab. 10-13). Nënnjësitë-ß kanë mbetje tirozine që mund të fosforilohen; mendohet se për këtë përgjegjëse tirozinë-kinazat e veçanta citoplazmike. Disa faktorëve s'iu nevojitet nënnjësia-α për t'u lidhur në nënnjësitë-ß, por drejtpërsëdrejti i aktivizojnë (IL-6, LIF, G-CSF, eritropoetina). Të tjerët (CNTF) megjithatë mund të kenë edhe nënnjësinë-α solubile e cila mund të nxisë dimerizimin e nënnjësive-ß, gjë që flet për ndërlikueshmërinë e ndërveprimit të ligandit dhe receptorit.

C. AKTIVIZIMI I RECEPTORËVE PËR FAKTORËT E RRITJES

Mekanizmi kryesor i aktivizimit të receptorëve për faktorët e rritjes është oligomerizimi i nënnjësive të receptorëve pas lidhjes së ligandit. Më së miri janë studiuar proceset qelizore të cilat i nxitë lidhja e faktorit të rritjes në receptorin tirozinë-kinazë. Pjesa brenqelizore e molekulës së receptorit përmban, pos qendrës katalitike tirozinë-kinazë, radhitje rregullatore me vende fosforiluese tirozine, serine dhe treonine në pjesën karboksi-terminale të molekulës ose brenda segmentit kinazë. Ato vende i fosforilon qendra e kinazës pas aktivizimit të receptorit, prandaj ato bëhen qendra lidhëse specifike për proteinat citoplazmike të cilat bashkëveprojnë në transmetimin e sinjalit. Për shembull, fosfolipaza C-ß, ras-GAP dhe nënnjësia P13-kinaza lidhen në vendet e fosforiluara të pjesës brendaqelizore të receptorit për faktorin e rritjes nëpërmjet qendrave të veçanta të ruajtura në pikëpamje evolutive prej 100 aminoacideve, të quajtura SH2 sipas homologjisë së vet me onkogjenin v-src. Figura 10-15 tregon disa procese qelizore të cilat i shkakton lidhja e faktorit të rritjes në receptorin përkatës. Veprimi përfundimtar i vargut sinjalizues është aktivizimi i gjeneve që përcaktojnë ndarjen. Produkt i gjeneve të tilla janë proteinat të cilat drejtpërsëdrejti përcaktojnë aktivitetin transkriptues në bërthamë, e ndahen në të hershme (i prodhon

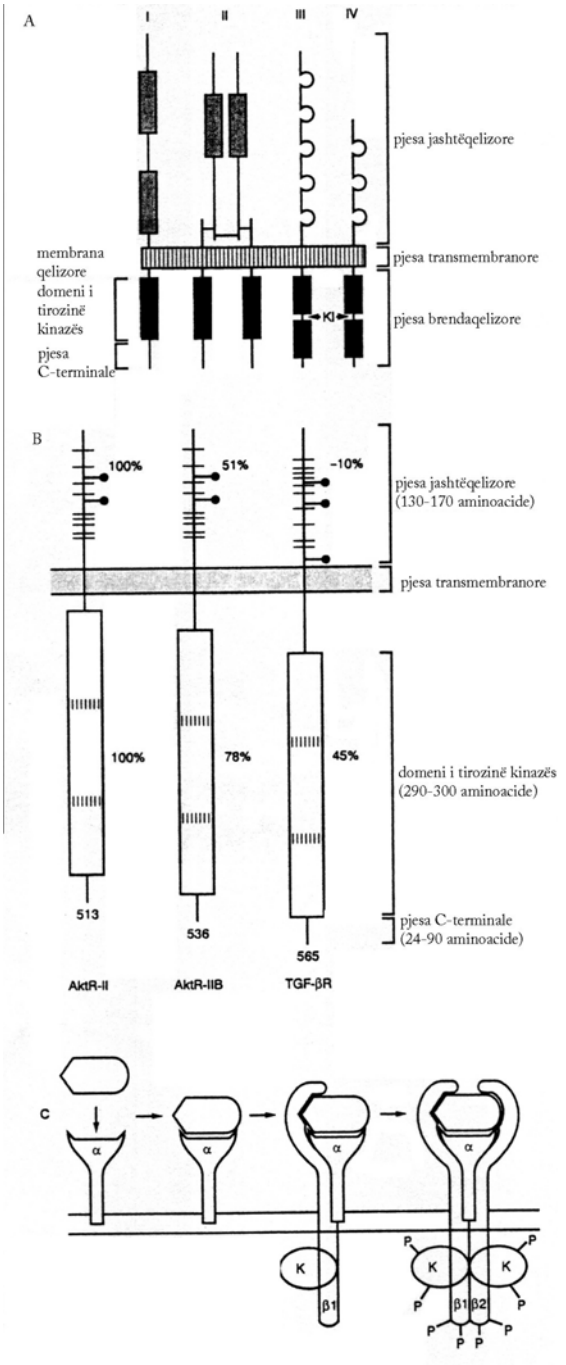


***Figura 10-14**. Ndërtimi i receptorëve për faktorët e rritjes. (A) Ndarja e receptorëve të tirozinë-kinazës sipas ndërtimit. Klasa I – monomeret me dy qendra jashtëqelizore të begatshme me cisteinë (receptori për EGF dhe TGF-α); Klasa II – heterotetrameret të lidhura me ura disulfide (receptori për IGF); klasa III – monomeret me pesë qendra imunoglobulinike në pjesën jashtëqelizore, qendrat e kinazës të ndërprera me segmentin prej 100 aminoacidesh hidrofile (Kl) (receptorët për PDGF, M-CSF dhe SCF); klasa IV – njësoj si klasa III, veçse në pjesën jashtëqelizore janë të pranishme tri qendra imunoglobulinike (receptorët për PGF). Katërkëndshat e zinjë shenojnë qendrat e tirozinë-kinazës, të hiesuarët qendrat jashtëqelizore me cisteina evolutivisht të ruajtura, kurse gjysmërrathët e çelur qendrat jashtëqelizore të ngjashme me ato të imunoglobulinave. (B) Struktura e receptorëve serinë/treoninë-kinazë. AktR-II dhe AktR-IIB – dy tipa të receptorëve aktinikë, TGF-βR – receptor i tipit II për TGF-β. Vijat në pjesën jashtëqelizore të molekulës shenojnë cisteinat evolutivisht të ruajtura, kurse sferat e zeza vendet e mundshme të glukolizimit; numrat pran pjesës jashtëqelizore shenojnë homologjinë me AktR-II. katërkënshat s drejtë shenojnë qendrat e tirozinë-kinazës, kurse fushat e hiesuara segmentet e radhëve aminoacidike, (C) Mënyra e veprimit të receptorëve citokinikë. Karakteristikë e tyre është ruajtja evolutive e qendrave cisteinike në pjesën jashtëqelizore të molekulës, si dhe mungesa e tirozinë-kinazës brendaqelizore ose e cilesdoqoftë pjesë tjetër aktive. Nënfamilja e receptorëve për LIF/G-CSF/CNTF/OSM sajohet nga katër pjesë: nënnjësia-α e cila përcakton specificitetin e lidhjes së ligandit, nënnjësitë-β_1 dhe β_2 të cilat i dimenson ligandi i lidhur në nënnjësinë-α, si dhe tirozinë-kinaza brendaqelizore (K) e lidhur për krahas nënnjësisë-β e të cilën e aktivizon kompleksi i receptorëve, ligand-α-β_1-β_2. P shenon vendet e fosforiluara në kompleksin e aktivizuar të receptorëve.*

familja e proto-onkogjenit *c-ras, c-fos, c-mys dhe c-jun*) dhe të vonshme (produkte të familjes proto-onkogjenit *c-myb, c-sys*) proteina rregullatore. Ngjashmëria e zhvillimeve që në qelizë i shkaktojnë faktorët e rritjes nëpërmjet veprimeve të ndryshme biologjike tregon se ndikimi i faktorëve të rritjes në qelizë përcaktohet nga cilësitë e aktivitetit kinazë të receptorit dhe rrethimit qelizor ku shprehet ai aktivitet.Për shembull, disa faktorë në të njëtin lloj qelizash mund të veprojnë njëherë si inkibitorë kurse tjetrën herë si stimulues të rritjes. TGF-ß është faktor multifunksional i cili nuk dallohet me ndonjë veprim të posaçëm por shërben si ndërprerës që lidh sjelljen qelizore me mjedisin e saj rrethues, duke i dhën asaj plasticitetin për t'u përgjigjur përshtatshëm ndaj ndryshimeve të jashtme dhe të brendshme. Kështu TGF-ß në qelizat joaktive nxitë aktivitetin e tyre, kurse proceset e filluara më par i frenon. Mënyra e veprimit të tyre varet edhe nga molekulat specifike të matriksit jashtëqelizor që e lidhin, ose e qelizave tjera të cilat mund ta ndryshojnë veprimin e tij.

Ç. PROCESET PATOFIZIOLOGJIKE TE TË CILAT BASHKËVEPROJNË FAKTORËT E RRITJES

Pasi që faktorët e rritjes kanë ndikime të shumëta biologjike dhe veprojnë në mënyrë të shoqëruar, është vështirë që dukuritë e caktuara patofiziologjike t'iu përshkruhen faktorëve të caktuar të rritjes (fig. 10-16).

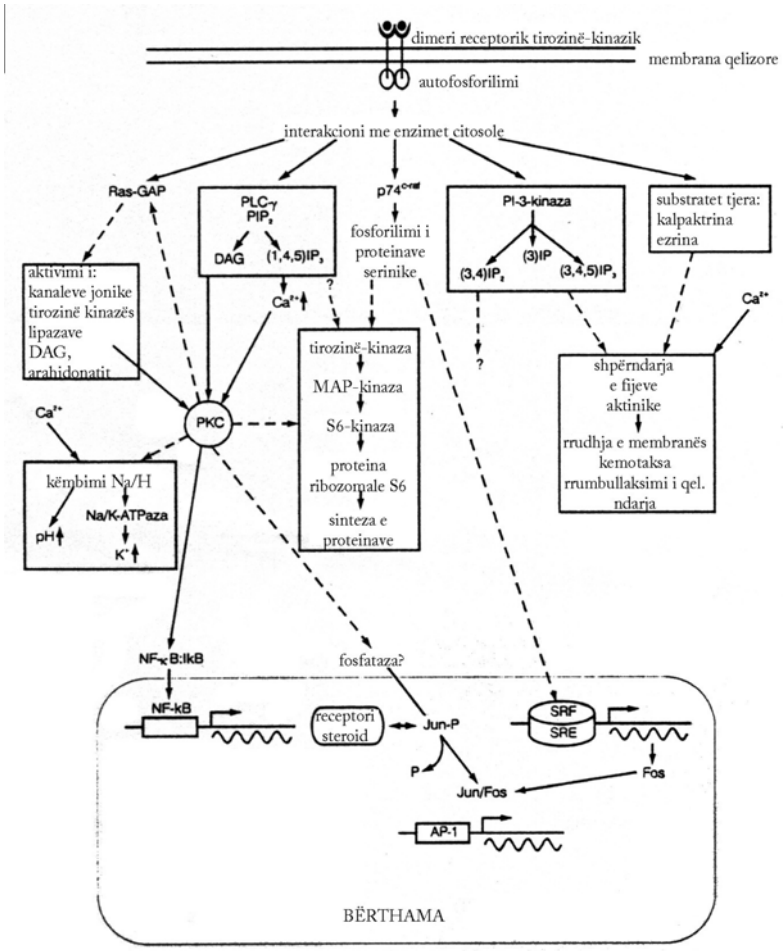


Figura 10-15.*Proceset qelizore të cilat i nxit lidhja e faktorëve të rritjes në receptorin tirozinë-kinazë. Lidhja e faktorit të rritjes dimerizon receptorin, i cili aktivizohet nëpërmjet autofosforilimit. Në qendrat e fosforiluara lidhen proteinat citosole me ndihmën e qendrave të veta SH. Ras-GAP-Ras (p21/ras) është proteinë e lidhur membranën qelizore e cila lidh guaninën dhe oscilon në mes të formës së lidhur krahas GTP (forma aktive) ose GDP (forma joaktive); dy proteina, p120-GAP (angl. GTP-aze activating protein) dhe NF1 stimulojnë aktivitetin e GTP-azës. p74$^{c\text{-}raf}$ është serin/treonin-kinazë citosole e cila transmeton sinjalin mitogjen të Ras-it dhe të receptorit për faktorët e rritjes. Substrati i receptorit të aktivizuar për PDGF dhe proteinë-kinazës C (PKC). NF-kB është faktor i transkriptuar që gjendet në citosol i lidhur për inkibitorin ikB. PKC fosforilon lkB, i cilipastaj lirohet nga kompleksi lkB-NF-kB, kurse NF-kB niset për në bërthamë. MAP-kinazën (angl. mitogen-activated protein kinase) e aktivizojnë MAP-kinazat-kinaza pas aktivizimit me ndihmën e proteinës Raf ose Ras. PLC-(-fosfolipaza C, DAG-diacilglicerol, IP-format e ndryshme të inozitol-fosfatit, PI 3-kinaza-fosfo-inozitol 3-kinaza. SRF- faktor i transkriptuar (angl. serum-responsive factor); e aktivizojnë faktorët e rritjes, prandaj ai në bërthamë lidhet për qendrën e vetë rregullatore në AND. (SRE – angl. serum responsive elemnt) dhe e çfrenon sintezën e mRNA për Fos – produkte të protoonkogjenit c-fos dhe c-jun. Jun aktivizohet kur fosfataza citoplazmike defosforilon qendrën e treoninës në molekulë, prandaj Jun dhe Fos si homo- apo heterodimere lidhen në vendet e veta rregullatore në DNA (AP-1) dhe çfrenon sintëzën e nRNA për proteinat e nevojshme për ndarjen e qelizës. Me vija të ndërprera janë shenuar rrugët sinjalizuese jo mjaft të sqaruara.*

Për shembull, në mjekimin bashkohor të parregullësive hematologjike me faktorët hematopoetikë të rritjes (GM-CSF, IL-3 etj.) nuk ka mundësi të përcaktohet nëse simptomat e shfaqura te të sëmurët pas aplikimit të një faktori të rritjes pasojë e ndikimit të tij të drejtpërdrejtë ose e ndikimit të faktorëve të tjerë të cilët ai i ka stimuluar. Prandaj në këtë kaptinë do të japim vetëm disa shembuj të proceseve patofiziologjike në të cilat është vertetuar roli i faktorëve të rritjes.

1. Lindja e tumoreve

Qelizat e tumoreve malinje dallojnë nga ato normale me aftësinë që kanë për tu ndarë pa ndihmën e faktorëve të huaj të rritjes. Pavarësinë e tyre qelizat tumorale e realizojnë në disa mënyra (shih kaptinën 19). Ekspresioni i onkogjeneve të caktuar përcakton sintezën dhe tajimin e faktorëve të vetë të rritjes në qelizën me shndërrim malinj. Për shembull, ekspresioni i fuqizuar i onkogjenit

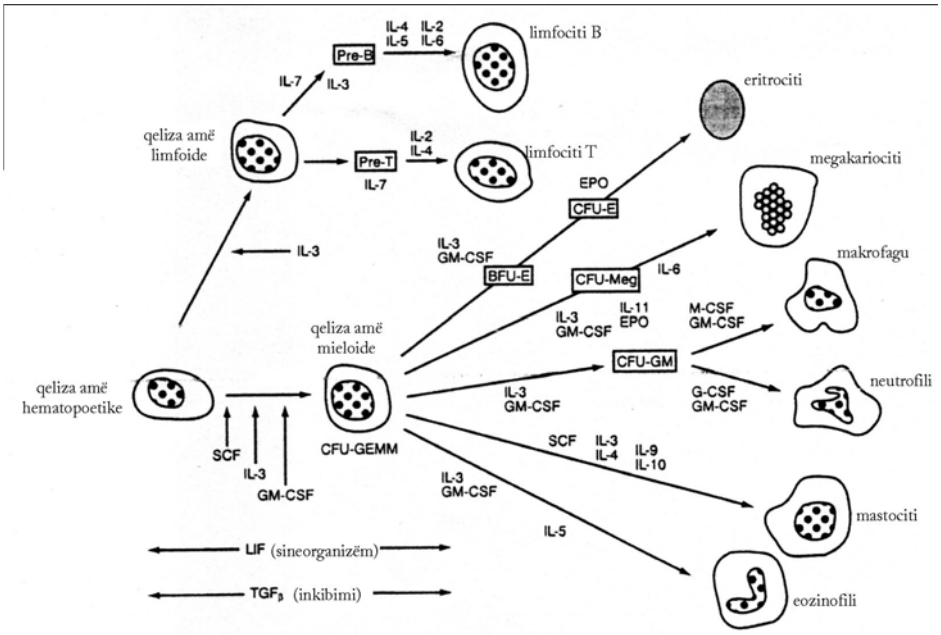


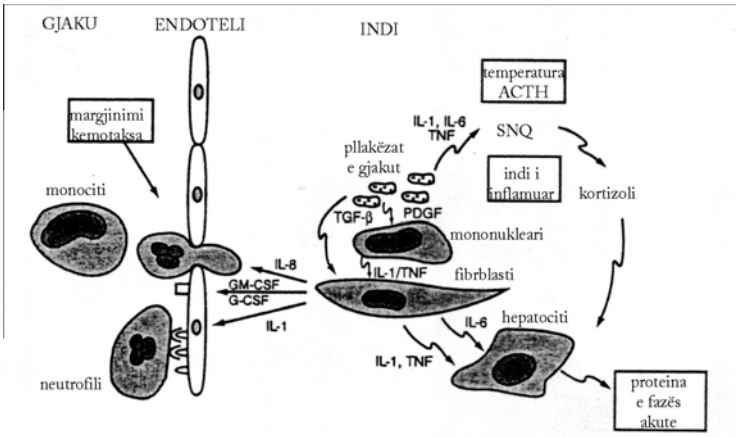
***Figura 10-16**. Ndikimi i faktorëve hematopetikë të rritjes në zhvillimin e qelizave të gjakut – shembull i veprimit kaskador dhe pleiotrop të faktorëve të rritjes. Qelizat prekursore janë shenuar si në vazhdim: CFU-GEMM-qeliza prekursore granulocite- eritrocite- megakariocite-monocite (CFU vjen nga angl. colony-forming unit, njësia koloniformuese, sepse prekursorët e caktuar mund të vihen në dukje në kulturën e qeliizave të palcës eshtërore); CFU-E qeliza prekursore eritroide dhe BFU-E (nga angl. burst-forming unit) shenja për prekursoret e hershëm eritroide që vërehen në kulturë; CFU-Meg-qeliza prekursore megakariocite; CFU-GM – qeliza prekursore granulocite/monocite; Pre-B dhe Pre-T-paraardhset e limfociteve B dhe T. Faktorët hematopoetikë të rritjes janë shenuar si: EPO-eritropetina; SCF- faktori i rritjes së qeliz`ave mëmë; IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 – interleukinat 2-10, GM-CSF- faktorët e rritjes granulocit/makrofag`, LIF- faktori i inkibimit të leukemisë. Shenimi i vendit të veprimit për faktorët e caktuar në figurë tregon për veprimin e së paku disa, por jo domosdoshmërisht për të gjitha qelizat e linjës së caktuar. TGF-ß shpreh veprim inkibues në diferencimin e prekursorëve të pa pjekur.*

ras ose *mos* nxit sintezën dhe tajimin e TGF-∀ dhe ß, si dhe PDGF. Shumë tumore sintetizojnë sasi të mëdha të faktorëve të rritjes dhe te receptorëve të tyre, ashtu që aktivizimi autokrin i receptorëve të vet mund të paraqes një nga mënyrat me të cilën tumori i shmanget rritjes qelizore të kontrolluar.

Kontradiktore është dukuria që ndonjë tumor tajon sasi të mëdha të faktorit të rritjes i cili në vetqelizën tumorale shpreh veprim supresiv në shumëzimin e saj. Mutacioni i proto-onkogjenit c-ras te disa tumore epiteliale shpie në sintezën e fuqizuar të ARN sinjalizuese për TGF-ß, i cili në realitet inkibon rritjen e qelizave epiteliale. Shpjegimi për mungesën e ndikimit inkibues të TGF-ß mund të jetë çrregullimi i sintezës në translacion ose pastranslacion, ashtu që TGF-ß nuk tajohet dhe nuk mund të veprojë në mënyrë inkibuese në shumëzimin qelizor. TGF-ß suprimon rritjen qelizore të qelizave epiteliale ashtu që aktivizon gjenin supresor Rb, i cili pastaj suprimon gjenin c-myc. Te retinoblastoma, disa osteosarkoma dhe karcinoma pulmonare, si dhe karcinoma e mamave, fshikzës së urinës dhe prostatës gjeni supresor Rb humbet ose inaktivizohet dhe humbet përgjigjja qelizore TGF-ß. Virusët ose pjesët e AND së viruseve tumorale (HPV—16, E7, adenovirusi E1A dhe SV40-T antigjeni), të cilët brenda qelizës lidhen për pRb (prodhimi i gjenit Rb) dhe ashtu e inaktivizojnëduke shkëputur ndikimin TGF-ß në rritjen e qelizave dhe shkaktojnë rritje të pakontrolluar. Disa barna, p.sh. tamoksifen, që jepen për mjekimin e karcinomës, nxisin tajimin e TGF-ß në qelizat mezenkimale të stromës tumoraledhe ashtu suprimojnë rritjen tumorale.

2. Inflamacioni dhe shërimi

Pjesa dërmuese e faktorëve të rritjes marrin pjesë në lindjen e proceseve inflamatore, duke vepruar bashkarisht me citokinat tjera. Duke qenë se faktorët e rritjes i tajojnë edhe qelizat e aktivizuara limfatike në vatrën e inflamacionit, ata veprojnë në shumëzimin dhe funksionin e qelizave inflamatore dhe të indeve përreth. Për shembull, TGF-ß dhe PDGF lirohen nga trombocitet në rast dëmtimi. TGF-ß e tajojnë edhe makrofagët e aktivizuar, limffocitet dhe fibroblastet. Faktorët e tajuar të rritjes në mënyrë parakrine dhe autokrine shprehin veprim kemotaktik ndaj monociteve, makrofagëve dhe fibroblasteve, si dhe i nxisin ato për të tajuar faktorë të tjerë (IL-6, FGF, TNF-∀, PDGF, TGF-ß dhe faktorë hematopoetikë), duke nxitur ashtu një serë procesesh inflamatore në kuader të përgjigjes së fazës akute (fig. 10-17, shih kapt. 22. II). TGF-ß stimulon fibroblastet për të sintetizuar kolagjenin I, III dhe V si dhe proteina të



Figuara 10-17*. Veprimi i përbashkët i citokinave të ndryshme gjatë fazës akute. Në vendin e lëndimit ose inflamacionit trombocitet dhe fagocitet mononuklearë lirojnë citokina (PDGF, TGF-β, IL-1, IL-6, TNF, G-CSF, GM-CSF). Ato aktivizojnë qelizat lidhore dhe endotelin për të tajuar citokina të njëjta dhe të ndyshme me veprim kemotaktik, gjë që tërheq qeliza të reja inflamatore në vendin e lëndimit. IL-1, IL-6 dhe TNF veprojnë në qendrën e termorregullimit në hipotalamus dhe e ngrisin temperaturën, stimulojnë tajimin e ACTH, kurse në mëlçi stimulojnë sekretimin e proteinave të fazës akute (shih kap. 22. II).*

tjera të matriksit jashtëqelizor (fibronektinën, proteoglikanet) pastaj inkibon proteazat indore në indin lidhor. duke përcaktuar ashtu edhe zhvillimet gjatë shërimit. TGF-ß nxitë edhe angiogjenezën, migrimin e qelizave epiteliale nga buzët e plagës dhe shumëzimin e tyre. Edhe vetë qelizat epiteliale e endoteliale tajojnë TGF-ß. Tajimi i tepruar i TGF-ß dhe PDGF në qelizat e dëmtuara të intimës së arterieve si dhe veprimi i tyre në muskulaturën e lëmuar dhe qelizat endoteliale konsiderohet si faktor kryesor në lindjen e aterosklerozës.

Rëndësia e TGF-ß në proceset imunologjike është treguar në shtazë te të cilat me manipulim gjenetik është përjashtuar gjeni për TGF-ß. Shtazët janë zhvilluar normalisht, por shpejt kanë vdekur pas lindjes për shkak të inflamacioneve multifokale dhe nekrozës indore. Përgjigjja e papërshtatshme ndaj dëmtimit indor, si dhe grumbullimi i tepruar i qelizave inflamatore, tajimi i faktorëve të rritjes, posaçërishtTGF-ß, dhe sinteza e matriksit jashtëqelizor konsiderohen mekanizma patogjenetikë të lindjes së gjendjeve të ndryshme inflamatore që kanë të bëjnë me fibrozën e organeve: fibroza idiopatike e mushkërive, glomerulonefriti dhe fibroza te sëmundja kronike e mëlçisë. Receptorët solubil për faktorët e rritjes mund të luajnë rol me rëndësi te disa zhvillime inflamatore. Për shembull, indi muskular, që është indi i vetëm periferik jasht sistemit nervor qendror me receptorë të mjaftueshëm për CNTF, liron formën e tretshme të receptorit pas lëndimit të nervit. Lirimi i njëkohshëm i CNTF prej qelizave të Schwannit dhe shoqërimi me nënnjësinë-∀ të receptorit solubil ka rol me rëndësi në regjenerimin e nervave.

3. Sëmundjet tjera

Eksperimentet në shtazë tregojnë për rolin e disa faktorëve të rritjes në lindjen e sëmundjeve të ndryshme, por nuk ekzistojnë dëshmi të qarta për veprimin e tyre te njerëzit. Është dëshmuar roli i faktorit frenues të gypit të Müllerit, MIS (angl. Müllerian-inhibiting substance) anëtarit të superfamiljes TGFß, në krijimin e një forme të hermafroditizmit të trashëguar mashkullor. Mutacioni i gjenit për atë faktor, dimer glukoproteinik të cilin e tajojnë testiset e fetusit e cili shpie në sterkeqjen e gypit të Müllerit te fetusët meshkuj, është shkak i atij çrregullimi të rrallë. Koncentrimi i MIS mund të matet në serum me imunotest e shërben edhe në diagnostikimin e anorkisë dhe të çrregullimeve të gonadeve, si dhe të aktivitetit të tumoreve me qeliza-granuloze. Mutacioni i gjeneve për një nga faktorët hematopoetikë të rritjes, M-CSF, ose aktiviteti i çrregulluar i receptorit të tij (produkt i proto-onkogjenit c-fms) konsiderohen si shkaktarë të mundshëm të osteopetrozës, sëmundje te e cila osteoklastet jofunksionale nuk mund ta reabsorbojnë indin eshtëror.

Tajimi i pakësuar i NGF në neuronet kolinergjike të degjeneruara të pjesës bazale të lobit frontal dhe septumit dhe zvogëlimi pasues i aktivitetit kolinergjik në neuronet e cakut në hipokampus dhe neokorteks konsiderohen faktorë të rëndësishëm për zhvillimin e sëmundjes Alzheimer, ndërrimeve trurore te sindromi Down dhe gjatë mplakjes. Ekspresioni i fuqizuari NGF dhe BDNF është vën në dukje të disa raste epilepsie te të cilat aktiviteti jonormal elektrik ka qenë në lidhshmëri me reorganizimin sinaptik.

4. Veprimet terapeutike të faktorëve të rritjes

Studimet klinike kanë treguar vlerën e faktorëve hematopoetikë të rritjes në mjekimin dhe parandalimin e çrregullimeve të llojeve të caktuara të qelizave të gjakut dhe të prekursorëve të tyre (fig. 10-16). Aplikimi i GM-CSF (angl. granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) te të sëmrët me imunodeficiencë të fituar virusale, AIDS) e shton numrin e neutrofileve, monociteve dhe eozinofileve në gjakun periferik pa pasoja të padëshirueshme, si dhe pakëson ndikimet e padëshirueshme të azitromicinës (bar me të cilin provohet mjekimi i SIDA-së). G-CSF në mënyrë rutinore shfrytëzohet për mjekimin e neutropenisë së trashëguar dhe të neutropenisë

së shkaktuar me kemoterapi te të sëmurët me tumore malinje, kurse GM-CSF në stimulimin e përmirësimit të palcës eshtërore pas transplantimit.

Për trajtimin e neutropenisë IL-3 jepet në kombinim me GM-CSF. Dukuritë përcjellëse pas dhënies së G-CSF e posaçërisht MG-CSF janë ngritja e temperaturës, molisja, dhimbjet muskulare, anoreksia dhe prushima në vendin e injektimit. Për shumicën e veprimeve anësorë janë përgjegjës faktorët tjerë të rritjes, posaçërisht IL-1 dhe TNF-∀, tajimin e të cilëve e nxisin faktorët hematopoetikë të rritjes, pastaj eozinofilia të cilën e provokojnë dozat e mëdha të GM-CSF. Te të sëmurët me çrregullime autoimune dhe sëmundje të indit lidhor e të enëve të gjakut, GM-CSF mund të shkaktojë riaktivimin e sëmundjes duke induktuar shumëzimin e qelizave të sistemit retikuloendotelial dhe tajimin e TNF e IL-6. Roli i eritropoetinës në rregullimin e eritrociteve në raport me oksigjenimin e indeve dihet mirë (shih kapt. 4. II. G). Sinteza e mangët e eritropoetinës në veshkat e dëmtuara shkakton aneminë. Aneminë e theksojnë inkibitorët e ndryshëm të eritropoetinës në serum dhe toksinat të cilat veshkat e dëmtuara nuk mund t'i ekskretojnë nga organizmi. Aplikimi i eritropoetinës së rekombinuar te gjendjet e tilla (p.sh. te i sëmuri në dializë) e rritë numrin e eritrociteve pa veprime anësore.

TGF-ß shfrytëzohet me sukses në mjekimin e ablacionit të retinës. Aplikimi direkt i TGF-ß në regjionin e njollës së verdhë të pacientit me ablacion fillestar të retinës shkakton fibrozë lokale e cila pengon ndarjen e mëtejshme të retinës. Konsiderohet se TGF-ß stimulon qelizat gliale të retinës (p.sh. qelizat e Müllerit) në sintetezën e matriksit jashtëqelizor. CNTF shfrytëzohet për mjekimin e sklerozës amiotrofike laterale, sëmundje te e cila ndodh degjenrimi i motoneuroneve cerebrale e spinale me dobësi muskulare konsekutive. Provat klinike të fazës së dytë tregojnë se CNTF suprimon degjenerimin e motoneuroneve dhe ngadalson përparimin e sëmundjes.

VI. CITOKINAT, LIMFOKINAT DHE MONOKINAT

Citokinat janë peptide që në përqendrime të vogëla veprojnë si sinjale komunikuese në mes të qelizave të tipave të ndryshme. Sintetizohen dhe tajohen pas ngacmimit përkatës. Varësisht nga lloji i qelizave që i prodhojnë, ndahen në *limfokina* (LK) prodhim i limfociteve, dhe *monokina* (MK) prodhim i monociteve dhe makrofagëve. Limfokinat, monokinat dhe prodhimet e ngjashme të qelizave të tipave të tjerë (fibroblaste keratinocite, qeliza endoteliale dhe epiteliale, astrocite, osteoblaste dhe qeliza tumorale) i radhisim nën emërtimin e përbashkët *citokina* (CK).

A. SINTEZA DHE TAJIMI

Varësisht nga tipi i qelizës që tajon, sintetezën e citokinave mund ta induktojnë ngacmimet e ndryshme, drejtpërsëdrejti a në bashkëpunim me qelizat tjera, përkatësisht me produktet e tyre. Sipas rregullës, limfocitet T ndihmëse tajojnë limfokina pas stimulimit me antigjen specifik ose mitogjen për limfocitet T (psh. fitohemaglutininë, konkanavalinë A). Limfocitet B tajojnë limfokina kur stimulohen me mitogjen përkatës (psh. lipopolisakarid, lipid A, flagelin i polimerizuar, tuberkulinë), kurse kur i stimulohen receptorët për C3 ose Fc (me veprimin e komplementit, imunokompleksit, IgG-ve të agreguara), ose nën ndikimin e antigjeneve dhe limfokinave (interleukina 4, interleukina 5) që i prodhojnë limfocitet T të stimuluara me antigjen. Monocitet, përkatësisht makrofagët dhe linjat qelizore të makrofagëve, tajojnë monokina pas ngacmimit me adjuvantë (psh. me lipopolisakarid, BCG, muramilpeptid), me mitogjenikë të limfociteve T dhe B, ngacmimeve që induktojnë fagocitozën (psh. lateksi, bakteriet, imunokomplekset), limfokinat (interferoni) ose kontakti i drejtpërdrejtë me limfocitet e aktivizuara. Qelizat limfoide (T dhe B) dhe jolimfoide (psh. fibroblastet, qelizat embrionale, qelizat renale) linjat e përhershme qelizore, si dhe kulturat e qelizave tumorale (psh. mieloma, limfoma, leukemitë akute dhe kronike, sarkomat) spontanisht tajojnë citokina (pa ngacmues të njohur të jashtëm) ose pas stimulimit me virus. Për prodhimin e citokinave është më se i domosdoshëm aktivizimi i qelizës, dmth. kalimi nga faza-G_o në G_1 dhe S (sinteza e RNA dhe proteinave, ndarja e DNA), por jo edhe proliferimi, dmth. kalimi nëpër fazën G_2 dhe M (mitozë). Rregullimi i sintezës së citokinave realizohet me ndihmën e mekanizmit të lidhjes së përkundërt kthyese nëpërmjet prostaglandinës E_2 dhe kortikosteroideve: citokinat nxitin tajimin e PGE_2 dhe të kortikosteroideve, kurse këto pastaj frenojnë tajimin e citokinave.

B. KARAKTERISTIKAT BIOKIMIKE

Sipas cilësive biokimike, citokinat janë polipeptide ose glukoproteina me masë molekulare relative (Mr) nga 10.000 dhe 100.000. Janë heterogjene për nga madhësia, ngarkesa dhe sasia e karbohidrateve (sidomos me acid sialinik). Disa citokina sintetizohen si komponim paraardhës me molekulë të lartë (psh, interleukinë 1s Mr=35.000-40.000) të cilën e gjejmë brenda qelizës, në mënyrë që pastaj me proteolizë të zbërthehen në njësi elementare (Mr=15.000) që e ndeshim jasht qelizës. Janë të mundshme ende, polimerizime jokovalente të njësive elementare aktive, si dhe formimi i kompleksit të citokinës (IL-1) me albuminën e serumit si dhe me proteinat tjera. Masa relative dhe ngarkesa e molekulës së citokinës varen shumë nga përmbajtja molekulare e karbohidrateve. Si duket karbohidratet nuk ndikojnë në aktivitetin e citokinave duke qenë se molekulat e rekombinuara (IL-1, IL-2) që nuk janë të glukoziluara kanë veprime të njëjta biologjike dhe gjysmëjetë të njëjtë in vivo sikurse edhe analogët e tyre natyrorë (të glukolizuarë) Disa citokina (IL-2, IL-3) përmbajnë lidhje dysulfide brendamolekulare që janë të rëndësishme për mbajtjen e konfiguracionit aktiv të molekulës (me reduktim molekula e humb aktivitetin biologjik). Falë inxhinieringut gjenetik (klonimit të DNA-së dhe inkorporimi i cDNA-së në prokariotë, psh. **E. coli**, ose në eukariotë, psh. tharmi, të cilat pastaj prodhojnë sasi të mëdha të limfokinës së pastër) deri sot dihet ndërtimi i dhjetra interleukinave dhe i disa citokinave të tjera (faktorët e rritjes, i nekrozës së tumoreve, interferoni-(. Dihet gjithashtu struktura e gjeneve të tyre dhe pozita e gjeneve në kromozome.

Tabela 10-4 *Citokinat e klonuara dhe cilësitë e tyre biologjike*

.

Citokina M_r, kd	E PRODHOJNË	VEPRON NË	NDIKIMI
IL-1∀ dhe ß (15-17)	monocitet	limfocitet T	aktivizimi (lirimi i limfokinave)
	Makrofagët		
	qelizat endoteliale	limfocitet B	aktivizimi, proliferimi dhe diferencimi
	limfocitet e mëdhenj granular	timocitet	proliferimi
	limfocitet B	neutrofilet	aktivizimi (prodhimi i GM-CSF, lirimi i enzimeve), proliferimi
	fibroblastet		
	qelizat epiteliale		
	astrocitet	qelizat-NK	aktivizimi (vrasja)
	keratinocitet	fibroblastet	lirimi i enzimeve
	osteoblastet	qelizat endoteliale	proliferimi, tajimi i PG, GM-CSF, aktivatorit-plazminogjen, aktiviteti prokoagulues
		hepatocitet	sinteza e proteinave të fazës akute proliferimi
		qelizat sinoviale	lirimi i enzimeve, rezorbimi i eshtrave
		osteoklastet	krijimi i RG, aktivatorit të plazminogjenit, lirimi i enzimeve (kolagjenazës)
		kondrocitet	krijimi i PG, proteoloza
		qelizat muskulare	lirimi i PG, ACTH, temperatura, somnolenca
		hipotalamusi	
IL-2 (14-16)	limfocitet T	limfocitet T	aktivizimi (lirimi i limfokinave, citotoksiciteti), proliferimi i limfociteve T të aktivizuara
		limfocitet B	proliferimi
		timocitet	proliferimi
		makrofagët	aktivizimi (citotoksiciteti)
		qelizat –NK	proliferimi
		qelizat-LAK	maturimi, proliferimi
		oligodendrocitet	proliferimi
IL-3	limfocitet T	hematopoezë	proliferimi, diferencimi
		qelizat mëm multipotente	
		mastocitet	proliferimi
IL-4 (20)	limfocitet T	limfocitet T	proliferimi
		limfocitet B	aktivizimi, proliferimi, diferencimi, tajimi i IgG_1 dhe IgE, shprehja e antigjeneve MHC (grupi i II) dhe FcR (CD23)
		mastocitet	proliferimi
		hematopoezën qelizat mëmë	proliferimi
IL-5	limfocitet T	limfocitet B	diferencimi, tajimi i IgM, IgG dhe IgA;
		eozinofile	proliferimi, diferencimi
IL-6 (22-29)	limfocitet T	limfocitet B	proliferimi, tajimi i Ig, proliferimi;
	fibroblastet	timocitet	
	qelizat tumorale	hepatocitet	tajimi i proteinave të fazës akute
$BCGF_{low}$ (12)	limfocitet T	limfocitet B	aktivizimi, proliferimi, diferencimi
IFN (40-50)	limfocitet T	limfocitet T	aktivizimi (citotoksiciteti)
		limfocitet B	proliferimi
		qelizat-NK	aktivizimi (vrasja)
		makrofagët	fuqizim i aktivitetit kundërbakterial e kundërtumoral (prodhimi i IL-1, TNF, GM-CSF, M-CSF)
		qelizat endoteliale	ekspresioni i antigjeneve MHC (grupi I dhe II)
		fibroblastet	ekspresioni i antigjeneve MHC (grupi II)
GM-CSF	limfocitet T	hematopoezën	proliferimi, diferencimi (neutrofilet, makrofagët, eozinofilet)
(22)	fibroblastet	qelizat mëmë	aktivizimi (fagocitoza, tumorociditeti)
		makrofagët	multipotente
		qelizat endoteliale	makrofagët

Tabela 10-4 *Vazhdimi*

Citokina M_r, kd	E PRODHOJNË	VEPRON NË	NDIKIMI
		Neutrofilet	aktivizimi (aktiviteti ADCC)
		eozinofilet	
M-CSF	fibroblastet	qelizat mëmë	proliferimi, diferencimi (makrofagët)
(47-76)	monocitet	granulocito-	
		qelizat endoteliale	monocitare
G-CSF	fibroblatet	qelizat mëmë	proliferimi, diferencimi (neutrofilet)
(19)	makrofagët	granulocito-	
	monocitare	neutrofilet	aktivizimi (fagocitoza, aktiviteti ADCC)
TNF-∀	makrofagët	qelizat tumorale	nekroza, citotoksiciteti
(17)	limfocitet T	qelizat e	
	limfocitet B	transformuara	
	timocitet	limfocitet T	aktivizimi (ekspresioni i IL-2R, INF-(R, krijimi i INF-)
	qelizat-NK	limfocitet B	aktivizimi, proliferimi, diferencimi
		makrofagët	aktivizimi (citotoksiciteti)
		neutrofilet	aktivizimi (ADCC)
		eozinofilet	toksiciteti i theksuar kundrejt parazitëve, ekspres. i MHC (gr. I)
		fibroblastet	lirimi i enzimeve
		osteoklastet	lirimi i enzimeve, resorbimi i eshtrave
		kondrocitet	lirimi i: PG, aktivatorit-plazminogjen, enzimeve
		qelizat endoteliale	aktivizimi (prodhimi i GM-CSF)
		hepatocitet	sinteza e proteinave të fazës akute
LT (TNF-ß)		qelizat tumorale	nekroza, citotoksiciteti
(25)		qelizat e	
		transformuara	citotoksiciteti
		neutrofilet	aktivizimi (ADCC)
		qelizat endoteliale	ekspresioni i antigjeneve MHC (grupi I, prodhimi IL-1)

Shkurtesat:	ADCC	-citotoksiciteti qelizor i varshëm nga kundërtrupat
	$BCGF_{low}$	-faktori i rritjes për limfocitet B me masë molekulare të ulët
	FcR	-receptori për fragmentin-Fc të imunoglobulinave
	G-CSF	- faktori i rritjes së granulociteve
	GM-CSF	- faktori i rritjes së granulociteve-makrofagëve
	INF	-intereferoni
	IL	-interleukina
	kd	-kilodalton
	LAK	-(qelizat) vrasëse me limfokina të aktivizuara
	LT	-limfotoksina
	M-CSF	-faktori i rritjes së makrofagëve
	MCH	-kompleksi kryesor i gjeneve të përputhshmërisë indore
	M_r	-masa molekulare relative
	NK	-(qelizat) vrasëse natyrore
	PG	-prostaglandinat
	TNF	-faktori tumornekrotizues

C. VEPRIMET

Citokinat, ngjashëm me hormonet, lidhen në mënyrë specifike dhe me afinitet të lartë për receptorë në qelizën e cakut. Receptorët e citokinave janë gjithashtu proteina ose glukoproteina.Hollësisht dihet vetëm struktura e receptorit të IL-2. Një zinxhir i molekulës së tij është klonuar (molekulë me afinitet të ulët, 55 kd), kurse tjetri (molekulë me afinitet të mesëm, 75 kd) është karakterizuar me elektroforezë në zhel. Të dy zinxhirët së bashku sajojnë molekulën me afinitet të lartë. Te limfocitet T dhe qelizat NK të paaktivizuara (faza-G_o) ka krejt pak receptorë me afinitet të mesëm (75 kd). Pas stimulimit me antigjen a mitogjen (faza-G_1 e hershme) sintetizohen IL-2 dhe zingxhiri i lehtë (55 kd) i receptorit. Zinxhiri i lehtë vihet re në sipërfaqën e limfociteve të aktivizuara në numër të madh (4000-12000 molekula/qelizë) si receptor me afinitet të ulët. Raport i njëjtë në mes të numrit të receptorëve në sipërfaqën dhe stadiumit të aktivizimit përkatësisht diferencimit të qelizës ekziston edhe për citokinat tjera (IFN-(, IL-4, M-CSF).

Numri i receptorëve për qelizë, afiniteti i tyre, si dhe koncentrimi i citokinës janë qenësore për arritjen e pragut të

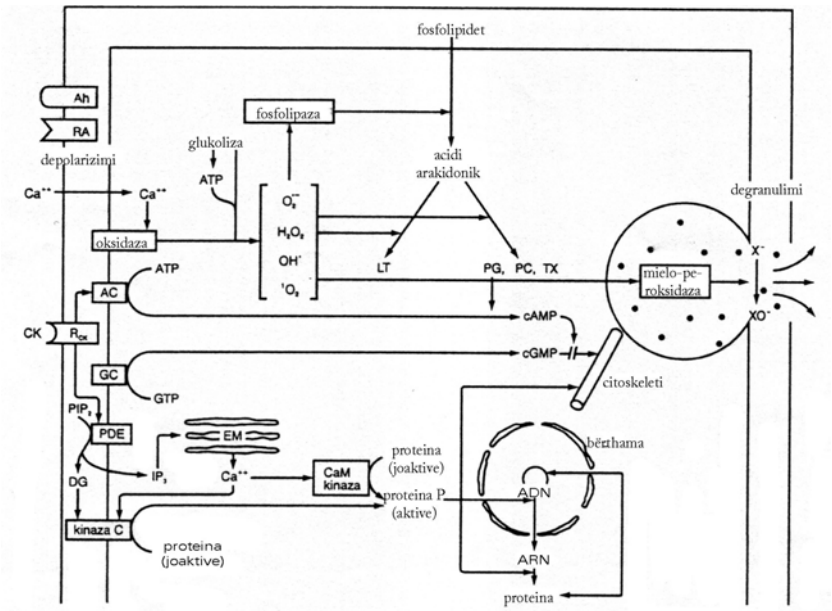


Figura 10-18. *Mekanizmi i veprimit të citokineve. lidhja e citokineve (CK) me receptorin (R_{CK})është stimulimi i parë me të cilin aktivohet vargu i reakcioneve të bartjes së sinjalit nëpër membranë. Këto lirojnë mesenxherët tjerë që bartin stimuluset nëpër qelizë. Janë dy rrugë kryesore të bartjes së porosisë nëpër membranë. Në njërën anë aktivohen enzimet membranorë adenilat-ciklaza (AC) dhe guanilat-ciklaza (GC) dhe krijimi i mesenxherëve të tjerë cAMP dhe cGMP. në anën tjetër aktivohet enzimi membranor fosfodiesteraza (PDE) e cila zbërthen lipidin membranor fosfatidil-inozitol-difosfatin (PIP_2) në diacil-glicerolin (DG) dhe inozitol-trifosfatin (IP_3). IP_3 liron kalciumin brendaqelizor (Ca^{++}) të deponuar ne rrjetën endoplazmatike (RrE). Krahas cAMP dhe cGMP, jonet e kalciumit e përbëjnë grupin e tretë të mesenxherëve të tjerë. Përqëndrimi qelizor i joneve të lira të kalciumit rritet edhe me hyrjen e kalciumin jashtëqelizor. Kalciumi aktivon oksidazën membranore e cila merr pjesë në lirimin e radikaleve të oksigjenit (anioni superoksid – $O_2^{\bullet-}$, peroksidi i hidrogjenit – H_2O_2,, radikali hidroksi – $OH^{\bullet}$ dhe oksigjeni singulent $^1O_2$). Këta aktivojnë fosfolipazën A që hidrolizon fosfolipidet membranore kështu që zë fill acidi arakidonik. Radikalet e oksigjenit marrin pjesë edhe në zbërthimin e acidit arakidonik, me ndihmën e lipo-oksigjenazës (produktet janë leukotriene – LT), e poashtu edhe me ndihmën e ciklo-oksigjenazës (produktet janë prostaglandinet – PG, prostaciklinet _ PC dhe tromboksani – TX). Prostaglandinet, pastaj, rregullojnë raportin midis përqëndrimit të cAMP dhe cGMP, që ndikojnë në aktivitetin e citoskeletit qelizor (mikrofilamentet dhe mikrotubulet) dhe në këtë mënyrë edhe në lëvizshmërinë qelizore, tajimin dhe mitozën. pos veprimit në muskulaturën e lëmuar dhe në përshkueshmërinë mikrovaskulare, leukotrienet kanë veprim kemotaktik, intensifikojnë adherencën e leukociteve dhe frenojnë lëvozjen dhe proliferimin e limfociteve. Radikalet e oksigjenit, pos kësaj, frenojnë proliferimin e limfociteve dhe prodhimin e kundërtrupave. Pra, prostaglandinet, leukotrienet dhe radikalet e oksigjenit, që zënë fill nën ndikimin e citokineve, me mekanizmin e midhjes së përkundërt mbikqyrin (frenojnë) reakcionet e stimuluara me veprimin e citokineve. Më në fund, radikalet e oksigjenit munden vetëm apo me ndihmen e sistemeve enzimatike (mieloperoksidaza, që prej joneve halide – X-, krijon jonet hipohalide – XO^-) të dëmtojnë qelizat e cakut. Kalciumi aktivon edhe enzimet tjerë (proteinë-kinaza C, kalmodulinë-kinaza –CaM-kinaza) që proteinat joaktive qelizore i fosforilojnë kështu që zënë fill proteinat aktive (po]roteina P). duke vepruar në citoskelet, këto proteina shkaktojnë degranulimin, stimulojnë transkripcionin, dhe dyfishimin e ADN, si dhe translacionin e ARN. Proteinat e krijuara mund të jenë enzime, receptorë (për antigjen – RA, për citokine – RCK), antigjene sipërfaqësorë të histokompatibilitetit – Ah) apo citokine.*

ngacmimit të nevojshëm në mënyrë që citokina të veprojë. Pasi që arrihet ai prag nisin një serë reaksionesh biokimike (fig. 10-18) që shpien deri në veprimin final siç eshtë tajimi i enzimeve, fuqizimi i metabolizmit, sinteza e proteinave (enzime, receptorë, citokina), si dhe diferencimi e proliferimi i qelizës. Në atë rast, citokinat e ndryshme mund të shkaktojnë veprime biologjike të ngjashme ose së paku një citokinë, duke vepruar në qeliza të ndryshme, të shkaktojë veprime të ndryshme. Veprimi final më së shpeshti është rezultat i veprimit sinergjik të shumë citokinave në seri (një indukton shfaqjen e receptorit për tjetrën dhe sintezën e tij), ose njëherësh të dy (për aktivizim ka nevojë për dy ngacmime). Ndonjë citokinë (IL-2) ka veprim edhe autokrin (vepron në qelizën që e ka prodhuar). Për disa komplekse të citokinave me receptorë (IL-2) dihet se do të tërhiqen në brendësi të qelizës dhe ashtu të menjanohen nga membrana dhe të zbërthehen në lizozome.Janë përshkruar rreth njëqind veprime citokinash. Megjithatë, sigurisht që, ato nuk mund t'iu përshkruhen cito-kinave të ndryshme. Eshtë vënë në dukje, psh. që pirogjeni endogjen (EP), faktori i qelizave mononukleare (MCF), faktori i aktivizimit të limfociteve(LAF) faktori i aktivizimit të limfociteve B (BAF) dhe ndonjë tjetër janë aktivitete të ndryshme të interleukinës 1 (IL-1). Ngjashëm me këtë, faktori i stimulimit të timociteve (TSF), faktori i rritjes së limfoci-teve T (TCGF) dhe faktori mitogjenik i timociteve (TMF) s'janë tjetër veçse aktivitete të ndryshme të interleukinës 2 (IL-2). Për arsye se për nga prejardhja janë pluricelulare, për

nga afiniteti pluricitotrope, dhe për nga veprimi pluripotente është shumë vështirë të bëhet një klasifikim unik i citokinave. Citokinat deri tash të karakterizuara deri në nivel prodhimi me teknikën e AND-së së rekombinuar, duke pas parasysh burimin e vet natyror, qelizat e cakut dhe veprimet biologjike janë paraqitur në tabelën 10-4.

Ç. FIZIOLOGJIA DHE FIZIOLOGJIA PATOLOGJIKE

Funksioni i citokinave është mbajtja e homeostazës së sistemit imunologjik. Ato rregullojnë pjesën aferente dhe eferente të reaksionit imun, duke e nxitur ose frenuar atë. Edhe pse pjesa më e madhe e citokinave veprojnë imunologjikisht në mënyrë jospecifike, disa limfokina që bashkëveprojnë në harkun aferent të reaksionit imunologjik mund të jenë specifike për antigjen. Ato rregullojnë vetëm reaksionin imunologjik në atë antigjen i cili e ka shkaktuar prodhimin e tyre. Citokinat jospecifike veprojnë si rregullatorë poliklonalë, kurse nxitin pjekshmërinë dhe diferencimin e qelizave hematopoetike, bashkëveprojnë në ndërkooperimin e limfociteve dhe kooperimin e limfociteve me makrofagë. Citokinat që bashkëveprojnë në harkun eferent të reaksionit imunologjik zakonisht janë jospecifike për antigjen. Veprojnë në proliferimin, aktivizimin dhe lëvizshmërinë e qelizave, si dhe në vrasjen e qelizave të cakut. Citotoksiciteti mund të jetë pasojë e ndikimit të drejtpërdrejtë (LT, TNF) ose të tërthortë (IL-1, IL-2, IFN-γ , GM-CSF) në qelizat citotoksike (limfocitet T cito-toksike, makrofagë, qeliza-NK, qeliza-LAK). IL-1 dhe TNF, pastaj, modulojnë reaksionet imunologjike dhe reaksionet joimunologjike, lokale a sistemike inflamatore duke vepruar në leukocite, qeliza endoteliale, osteoklaste, kondrocite dhe fibroblaste si dhe bashkëveprojnë ne mpiksjen e gjakut, hiperkeratinizim, angiogjenezë dhe në sanimin e plagës. Citokinat ndërmjetësojnë në ndërveprimin e sistemeve: imunologjik, nervor qendror dhe endokrin (ngritja e temperaturës trupore, somnolenca, tajimi i hormoneve). Nga ana tjetër, transmetuesit nervorë dhe hormonet rregullojnë tajimin dhe veprimin e citokinave.

Pjesa më e madhe e aktiviteteve të përshkruara të citokinave është përcaktuar në bazë të veprimit in vitro të molekulave rekombinatorike. Ndikimet në organizëm, për shkak të koncentrimeve të ndryshme, kushteve të ndryshme të nevojshme për prodhimin ose veprimin e citokinave, nuk duhet të jenë të njëjta.

Tajimi i mangët ose i tepruar mund të bashkëveprojë në fiziopatologjinë e shumë sëmundjeve. Prodhimi i pakontrolluar lokal i IL-1 ose TNF shkakton grumbullimin e qelizave inflamatore në inde, lirimin e enzimeve të degraduara, rezorbimin e eshtërave, pra, dëmtime që i ndeshim te shumë sëmundje inflamatore kronike. Infeksionet me baktere gram-negative (endotoksinat) nxisin tajimin sistemik të IL-1 dhe TNF, e kjo ka si pasojë ngritjen e temperaturës trupore, acidozën metabolike, diarenë, hipotensionin dhe koagulimin intravaskular të diseminuar, dmth. simptomat e shokut endotoksik. TNF shkakton gjithashtu anoreksi dhe kaheksi (tjetër emër për TNF është kaheksinë), ashtu si i ndeshim te disa tumore dhe sëmundje infektive. Tajimi i tepruar i IFN-γ , psh. gjatë disa infeksioneve virale, mund të nxitë manifestimin e antigjeneve MHC të grupit II në qelizat të cilat normalisht nuk bartin molekula të tilla në sipërfaqën e vetë. Kështu, ato molekula janë gjetur në qelizat-ß të pankreasit te sëmundja e sheqerit dhe në tirocite gjatë autoimunitetit te gjëndra tiroide. Qelizat e tilla në ato raste mund t'iu paraqesin antigjenet e veta indspecifike limfociteve T, gjë që shpie në zhvillimin e autoimunitetit. Çrregullimet e rreguillimit të veprimit proliferues të citokinave në hematopoezën e qelizave mund të shkaktojnë çrregullime limfoproliferative. Inkorporimi i retroviruseve (HTLV-I te rasti i leukemisë-T te të rriturit) në afërsi të gjenit të IL-2 mund ta aktivizojë atë gjen prandaj shumëzimi i pandalshëm i qelizave do të ishte pasojë e prodhimit të vazhdueshëm dhe i veprimit autokrin të IL-2.

D. APLIKIMI KLINIK

Shtrirja e gjerë e aktivitetit dhe disponimi me proteina të rekombinuara mundësojnë aplikimin e citokinave në mjekimin e imunodeficiencave, tumoreve dhe sëmundjeve infektive. Citokinat që veprojnë në hematopoezë kanë aplikim potencial te transplantimi i palcës eshtërore si dhe te mjekimi i anemisë aplastike, si dhe të agranulocitozës. Ndikimi kundërproliferativ i interferoneve (∀ dhe ß) është shfrytëzuar me sukses për mjekimin e leukemisë së qelizave të veta, të mielomës multiple, sarkomës së Kaposit si dhe të infeksioneve virale (hepatitis B, herpes). IFN-(ka dhënë veprime të dobishme në mjekimin e leprës, kurse për mjekimin e tumoreve mund të shfrytëzohet veprimi i tij sinergjik me citokinat tjera (IL-2, TNF). IL-2 përdoret për diferencimin ekstrakorporal të qelizave citotoksike (LAK, prej angl. lymphokine activated killers, qeliza vrasëse të aktivizuara me limfokina) që kanë veprim kundërtumoral in vivo nëse bashk me to jepen doza të larta IL-2 (melanoma, karcinoma e veshkës, karcinoma e zorrës së trashë). Aplikimi i sasive të mëdha të citokinave in vivo shpesh jep efekte anësore përcjellëse, siç janë: temperaturë, ethe, dhimbje koke, dobësi e përgjithshme, nauze dhe barkëqitje. Prandaj ka rëndësi të përcaktohet mënyra më e mirë e mjekimit (përzierje e citokinave që kanë veprim sinergjik) që do të jetë më efikase, krahas ndikimeve anësore më së paku të shprehura.

VII. Hormonet gastrointestinale dhe neuropeptidet

Qelizat endokrine që tajojnë hormone gastrointestinale dhe neuropeptide kanë karakteristika të përbashkëta sipas të cilave quhen qeliza-APUD (nga angl. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Ato qeliza janë enterokromatine, argjentafine ose argjirofine. Tajojnë amina biogjene (p.sh. adrenalinë, noradrenalinë, serotoninë) dhe hormone peptide më të vogla. Për atë qellim thithin prekursorët kimikë të aminave të cilat i

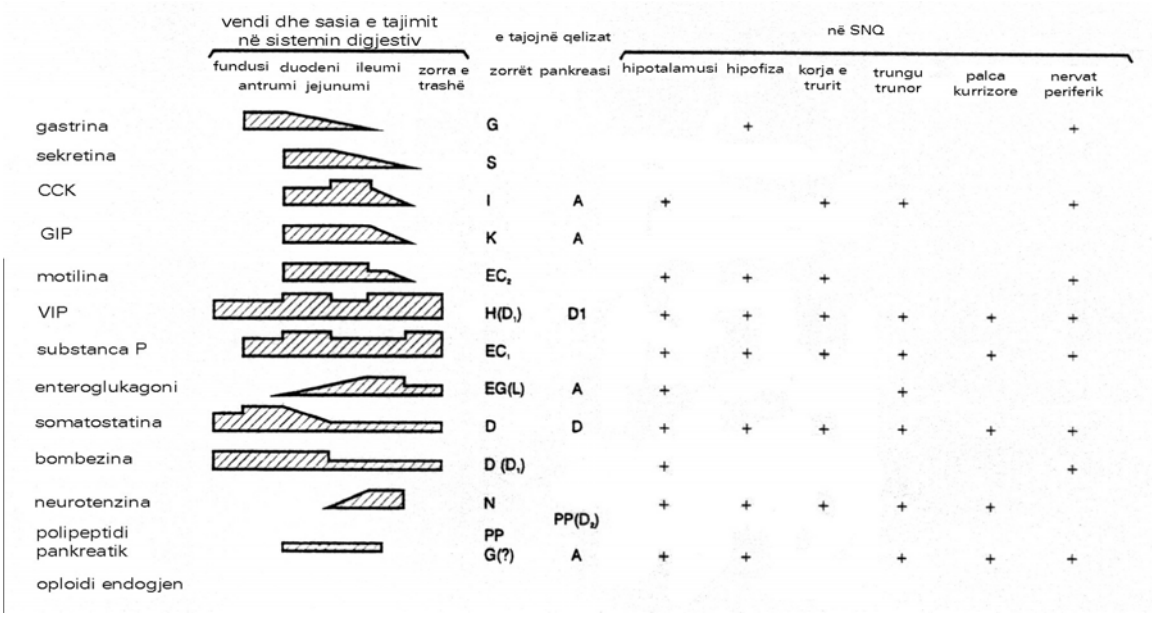


Figura 10-19. *Shpërndarja e hormoneve dhe neuropeptideve gastrointestinale në sistemin tretës, në sistemin nervor qendror dhe periferik dhe llojet e qelizave që i tajojnë.*

përpunojnë nëpërmjet dekarboksilimit. Kanë prejardhje nga qelizat neuroendokrine dhe formojnë të ashq. *sistem neuroendokrin difuz*. Ato të zorrëve dhe pankreasit kanë prejardhje nga endoderma, kurse pjesa tjetër, dermuese, është me origjinë ektodermale (fig. 10-19).

Disa prej peptideve biologjikisht aktive kanë cilësi hormonale, d.m.th. kanë veprim *endokrin*. Ato i sintetizojnë qelizat e veçanta endokrine dhe i lirojnë në hapësirën jashtëqelizore. Ato pastaj me anë të gjakut arrijnë në disancë deri te qelizat e cakut, lidhen për receptorë specifikë dhe ndikojnë në funksionet qelizore. Kështu p.sh. veprojnë gastrina, kolecistokinina (CCK) dhe sekretina.

Shumë nga ato lëndë shprehin veprim lokal *parakrin*, d.m.th. tajohen në qelizat endokrine specifike dhe menjëherë lidhen për receptorët e qelizave të cakut në afërsi të drejtpërdrejtë. Për shëmbull, glukagoni në mënyrë parakrine stimulon tajimin e insulinës, kurse somatostatina në mënyrë parakrine frenon sekretimin e gastrinës në lukth.

Pothuaj të gjitha hormonet gastrointstinale kanë veprim *neuroendokrin*, d.m.th. tajohen nga qelizat të cilat krahas tajimit të hormoneve kanë edhe cilësi të qelizave neuroendokrine (mund të pranojnë dhe të përçojnë impulse nervore). Neurohormonet e tilla tajohen në hapësirën jashtëqelizore dhe nëpërmjet gjakut arrijnë deri te qelizat në distancë, ku lidhen për receptorët specifikë. Disa peptide, megjithatë, kanë veprim *neurokrin*, d.m.th. të tajuara në mbaresat nervore lidhen vetëm për receptorët e qelizave të afërme të cakut (fig. 10-21).

Disa nga lëndët e tilla sillen si *transmiterë nervorë*: sintetizohen në neurone, transmetohen përgjatë aksonit, lirohen nga mbaresat nervore në sinapsë dhe lidhen për receptorët specifikë në neuronet fqinje, duke përcjellur ashtu informatën e caktuar kimike. Neuropeptidet shprehin veprim presinaptik frenues, inkibojnë (tash për tash nëpërmjet mekanizmit jonik të panjohur) lirimin e transmiterëve nervorë klasikë nga neuronet. Neuropeptidet shprehin veprim postsinaptik eksitator (duke ulur lëshueshmërinë membranore për kalium, p.sh. substanca P), ose frenues (duke shtuar lëshueshmërinë për kalium, p.sh. encefalina). Neuropeptidet mund ta ndryshojnë ndjeshmërinë e qelizës nervore ndaj ngacmimit duke mos ndryshuar drejtpërsëdrejti potencialin membranor. Ky quhet *neuromodulim*. Në atë rast pakësohet (p.sh. substanca P) ose shtohet (encefalina) qarkullimi i kalciumit nëpër membranë. Kjo e ndryshon lëshueshmërinë për kalium, ndryshohen edhe mekanizmat e ngacmimit membranor që mbikqyrin veprimin postsinaptik të transmiterëve klasikë. Prandaj, neuromodulatorë quhen lëndët që ndryshojnë lirimin ose ndikimet e transmiterëve nervorë me kusht që ky të jetë proces i gjatë (sekonda dhe minuta).

Disa hormone gastrointestinale ndoshta kanë edhe veprim *ekzokrin***:** sintetizohen në qelizat endokrine, sekretohen në lumenin e sistemit tretës (lumonet) dhe lidhen për receptorët specifikë në qelizat tjera në distancë që gjenden në murin e lumenit. Prandaj, e ndryshojnë funksionin e tyre. Peptidet e veçanta mund të veprojnë njëkohësisht në disa mënyra; p.sh. somatostatina mund të shpreh veprim parakrin, endokrin, neuroendokrin, neurokrin dhe si transmiter (fig. 10-21).

Qelizat endokrine të sistemit tretës mund të tajojnë një ose më shumë hormone, kurse qelizat nervore të caktuara mund të tajojnë më shumë neurotransmiterë. Qelizat, indet dhe organet e ndryshme mund të tajojnë të njëjtin hormon, përkatësisht peptid, mirëpo, ai varësisht prej vendit të sekretimit dhe qelizave që e sekretojnë shpreh veprime të ndryshme. Për shembull, encefalina e tajuar në tru shpreh veprime krejtësisht të ndryshme nga

encefalina e sekretuar në traktin tretës. Disa peptide gastrointestinale në traktin tretës ndodhen në qelizat endokrine dhe në sinapsat e fijeve nervore të pleksusit mienterik, me ç'rast në lokacionin e fundit luajnë rolin e neurotransmiterit.

Në bazë të strukturës molekulare dhe cilësive kimike e biologjike, peptidet gastrointestinale mund të ndahen në grupe të caktuara.

Grupin i gastrinës e sajojnë gastrina dhe CCK. Ndikimet biologjike të këtyre dy hormoneve kanë përputhshmëri kualitative, mirëpo secili nga ata vepron më fuqishëm në receptorët e vet sesa në receptorët e tjetrit. E thënë në mënyrë të përgjithësuar, hormonet e këtij grupi stimulojnë tajimin e acidit gastrik, kontraksionin e muskulaturës së lëmuar të sistemit digjestiv (sidomos të lukthit dhe të fshikëzes së tambëlthit) dhe tajimin e enzimeve pankreatike.

Grupin e sekretinës e sajojnë sekretina, polipeptidi intestinal vazoaktiv (VIP), glukagoni dhe polipeptidi inkibues i lukthit (GIP). Në veprimet e tyre të rëndësishme biologjike bëjnë pjesë frenimi i sekretimit të acidit gastrik, stimulimi i sekrtimit të ujit dhe bikarbonateve nga pankreasi, si dhe stimulimi i sekretimit të lëngut intestinal dhe insulinës.

Prej këtyre dy grupeve nga pikëpamja strukturale dallohen (dallojnë edhe mes tyre) hormonet e pankrasit (glukagoni, polipeptidi pankreatik) dhe neuropeptidet (bombezina, neurotenzina, substanca P, somatostatina, opioidet endogjene).

A. GRUPI I GASTRINES

1. Gastrina

Ngacmimi më i natyrshëm dhe më i fuqishëm për lirimin e gastrinës është ushqimi. Ai vepron duke e ngritur pH e përmbajtjes gastrike, me përbërësit e vetë kimikë (kalcium, kafe me ose pa kofeinë etj.), e më së shumti me produktet e zbërthimit proteinik. Glukoza dhe yndyrërat e stimulojnë dobët tajimin e gastrinës. Ngacmimi i n. vagus e thekson lirimin e gastrinës, kurse ndikim negativ në lirimin e gastrinës (dhe sekretimin e HCl) kanë të gjitha peptidet e grupit të sekretinës të hormoneve gastrointestinale, si dhe kalcitonina e somatostatina.

Të gjitha ngacmimet e përmendura provokojnë tajimin e gastrinës duke vepruar në receptorët e vendosur në zgjatimet e qelizave-G që shtrihen në lukth.

Roli kryesor fiziologjik i gastrinës është stimulimi i HCl nga qelizat parietale të lukthit. Nëpërmjet lidhjes negative kthyese thartimi i antrumit (pH 2,5) bën që të pakësohet lirimi i gastrinës. Përveç gastrinës, në kontrollin e tajimit të HCl nga qelizat parietale marrin pjesë histamina dhe acetilkolina (fig. 11-5). Gastrina stimulon edhe sekretimin e ujit dhe të elektroliteve nga lukthi dhe pankreasi.

Gastrina është gjetur edhe në tru ku ndikon në aktivitetin e acetilkolin-esterazës dhe lirimin e hormoneve nga hipofiza. Në sistemin nervor periferik gastrina gjendet në degëzimet e n. vagus dhe në nervat brakialë ku, si duket, luan rolin e neurotransmiterit.

Duke shkaktuar hipersekretimin e acidit gastrik, gastrina luan rol me rëndësi në krijimin e ulkusit peptik në duodenum dhe lukth. Ky rol, megjithatë, nuk është sqaruar deri në fund sepse ka shumë të sëmurë me ulçerë, të cilët nuk kanë hipergastrinemi. Megjithatë, të sëmurët me ulçerë duodenale pas ushqimit proteinik lëshojnë në gjak më shumë gastrinë sesa të shëndoshët. Aciditeti i përmbajtjes gastrike të ata më pak e frenon lirimin e gastrinës dhe HCl.

Sekretimi i shtuar i acidit gastrik, sëmundja ulçeroze recidivuese, barkqitjet dhe steatorea te të sëmurët me *sindromin Zollinger-Ellison* janë pasojë e sekretimit në sasi shumë të mëdha të gastrinës nga tumori që quhet *gastrinom*. Bëhet fjalë për adenomë ose adenokarcinomë që zakonisht gjendet në pankreas (më rrallë në pjesën proksimale të duodenumit ose në antrumin gastrik). Për shkak të tajimit të shtuar të gastrinës rritet numri i qelizave parietale, sekretimi i HCl dhe pepsinës, gjë që shkakton ulçera peptike recidivuese rezistente në mjekimin e rregulltë. Barkqitjet janë gjithashtu në lidhje me hipersekretimin e acidit gastrik, dhe shkaktohen: a) me uljen e pH në duodenum dhe jejunum (madje në 1 në jejunumin proksimal dhe 3,6 në atë distal); b) me ngacmimin dhe dëmtimin e mukozës së zorrës së hollë me sasitë e mëdha të HCl dhe pepsinës për ç'arsye mund të shkaktohet pezmatim dytësor i mukozës; c) me malabsorbimin e vitaminës B_{12}, sepse pH e ulët pengon absorbimin e B_{12} duke vepruar në faktorin e brendshëm; ç) përqëndrimit relativisht të zvogëluar të acidit biliar në lëngun duodenal; d) me theksimin e motilitetit të zorrëve, dhe e) me tëhollimin e përmbajtjes intestinale me sasi të mëdha të lëngut, tajimin e të cilit e nxit gastrina.

Sasitë e mëdha të acidit gastrik në duodenum inaktivizojnë lipazën pankreatike, që ka për pasojë tretjen e dobët të yndyrërave dhe steatorenë (yndyra në fekalie). Kësaj i kontribuon edhe zvogëlimi i sasisë së kripërave biliare në zorrë, i shkaktuar me precipitim për shkak të pH-së së ulët. Kjo ka si rrjedhim prishjen e formimit të miceleve, gjë që zvogëlon absorbimin e acideve yndydrore dhe monogliceridеve në zorrën e hollë.

Përveç se për shkak të gastrinomës, hipergastrinemia mund të zhvillohet edhe si pasojë e hiperplazionit të qelizave-G. Kjo megjithatë është dukuri e rrallë. Më shpesh ndodh hiperplazioni dytësor i qelizave-G, sepse të sëmurët me gastrit shpesh kanë sekretim të zvogëluar të acidit gastrik, si pasojë e mungesës së frenimit kthyes nëpërmjet acidit gastrik. Kjo mund të shkaktojë hipergastrinemi dytësore dhe hiperplazion të qelizave-G në antrum. Diçka e ngjashme ndodh edhe te të sëmurët me anemi pernicioze te të cilët qelizat-G janë të ruajtura. Pas vagotomisë nuk ka ndikim frenues të vagusit në sekretimin e gastrinës, prandaj edhe ata të sëmurë kanë hipergastrinemi dytësore. Hipergastrinemia, gjithashtu, mund të zhvillohet gjatë pamjaftueshmërisë akute dhe kronike të veshkës, sepse gastrina normalisht katabolizohet në veshkë. Pas menjanimit operativ të mbi 200 cm të zorrës së hollë, posaçërisht të jejunumit, mund të krijohet ulçera peptike. Kjo gjendje quhet "sindrom i zorrës së hollë", e krijohet për shkak të menjanimit të vendit ku suprimohet tajimi ose zbërthehet gastrina, sepse gastrina, përveç në veshkë, katabolizohet edhe në jejunum. Te rastet e operacionit jo të plotë Billroth II (reseksioni i antrumit dhe lidhja e pjesës tjetër të lukthit me duodenum), ku padashtas ngel pjesa distale e antrumit, ndodh hipergastrinemia dhe krijimi i ulçerave peptike në jejunum, sepse antrumi tajon sasi të mëdha të gastrinës, e njëherësh nuk ka kontakt me acidin

gastrik, prandaj mungon veprimi frenues në mukozën e antrumit.

2. Kolecistokinina (CCK)

Kolecistokinina është peptid të cilit pesë aminoacide karboksi-terminale i janë të njëjta me aminoacidet terminale të gastrinës. Emrin e ka marr sipas asaj që shkakton kontraksion dhe zbrazje të fshikëzes së tëmbëlthit duke vepruar drejtpërsëdrejti në muskulaturën e saj. E nxitë sintezën dhe tajimin e enzimeve pankreatike. Relakson sfinkterin e Oddit që, krahas kontraksionit të vezikës felle, e shton hyrjen e bilës në zorrën e hollë. Te gjitha këto veprime e fuqizojnë gastrinën dhe sekretinën.

Ngacmimet kryesore për tajimin e CCK-së janë aminoacidet, acidet yndyrore, jonet e kalciumit, jonet e magneziumit dhe ushqimit.

CCK-ja gjendet në sistemin nervor qendror dhe periferik, ku luan rolin e neurotransmiterit. Për atë arsye tash mendohet se CCK-ja bashkëvepron në mbikqyrjen e ndiesisë së ngopjes. Nëpërmjet receptorëve në lukth, me fije aferente të vagusit CCK-ja dërgon sinjalin deri në qendrën e ngopjes në hipotalamus. Ndoshta në këtë luan rol me rëndësi edhe CCK-ja e mbaresave nervore hipotalamike.

Përqendrimi i CCK-së është i rritur në plazmën e të sëmurëve me gastrinomë, për shkak të aciditetit të lartë të përmbajtjes duodenale te ata të sëmurë. Zvogëlohet te të sëmurët pas operacionit Billroth II për shkak të hyrjes së pakësuar të përmbajtjes gastrike acidike në pjesën proksimale të duodenumit (prandaj te ata të sëmurë pakësohet edhe sekretimi egzokrin i pankreasit). Te të sëmurët me *celiake* pakësohet sasia e CCK-së në plazmë për shkak se pjesa e sipërme e zorrës së hollë është e dëmtuar: duke qenë së CCK-ja sintetizohet në qelizat-I të duodenumit, jejunumit e deri diku të ileumit, edhe ato qeliza dëmtohen prandaj nuk tajojnë CCK. Për këtë arsye te ata të sëmurë pakësohet tajimi i enzimeve pankreatike. Te të sëmurët me celiake tkurrjet e fshikëzes së tambëlthit dobësohen shumë, prandaj në të grumbullohen kripërat biliare. Krejt kjo shkakton tretje jo të plotë të yndyrërave dhe të proteinave. Edhe shfaqja e kolonit spastik mund të jetë pasojë e përgjigjes së tepruar ndaj tajimit normal të CCK-së pas marrjes së ushqimit.

B. GRUPI I SEKRETINES

1. Sekretina

Acidi gastrik (d.m.th. jonet e hidrogjenit) në pjesën proksimale të duodenumit nxitë sekretimin e sekretinës nga qelizat-S (pH duhet të jetë nën 4,5) të cilat gjenden nërmjet vileve dhe kripteve të Liberkühnit. Veprimi më i rëndësishëm i sekretinës është stimulimi i tajimit të ujit dhe bikarbonateve nga pankreasi. Ajo lidhet për receptorët specifikë në qelizat e acinuseve pankreatike dhe aktivizon sistemin adenilat-ciklazë-AMPc. CCK e fuqizon atë veprim, kurse sekretina e fuqizon veprimin nxitës të CCK-së në tajimin e enzimeve pankreatike. Duke ngritur pH e përmbajtjes duodenale, bikarbonatet e ekskretuara frenojnë tajimin e mëtejshëm të sekretinës. Tajimin e sekretinës e frenon edhe somatostatina.

Duke qenë se sekretina katabolizohet në veshkë, në plazmën e të sëmurëve me insuficiencë renale kronike mund të konstatohet ngritje e përqendrimit të sekretinës. Koncentrimi i sekretinës është i lartë edhe në plazmën e të sëmurëve me sindrom Zollinger-Ellison sepse te ata është i shtuar tajimi i acidit gastrik, prandaj edhe aciditeti në duodenum dhe në zorrën e hollë përgjithësisht. Në plazmën e të sëmurëve me celiake koncentrimi i sekretinës është i pakësuar. Kjo shpjegohet me pakësimin e numrit të qelizave-S si pasojë e dëmtimit të mukozës në pjesën e sipërme të zorrës së hollë.

2. Polipeptidi inkibues gastrik (GIP)

Ndonëse është emëruar sipas veprimit të tij inkibues në tajimin e acidit gastrik dhe motilitetin e lukthit, GIP vepron fuqishëm edhe në lirimin e insulinës, si duket duke nxitur sintezën e proinsulinës.

Koncentrimi i GIP-it në plazmë ngritet shumë shpejt pas ushqimit që përmban trigliceride, aminoacide e sidomos glukozë. Pas marrjes orale të glukozës GIP-i e thekson tajimin e insulinës e cila është në përpjestim me sasinë e glukozës së futur në organizëm. Veprimi insulinotrop i GIP-it varet prej ingjestionit përcjellës të glukozës: marrja e yndyrërave e rrit koncentrimin e GIP-it në plazmë, por jo edhe të insulinës. GIP-i është prandaj, hormoni kryesor i të ashq. bosht enteroinsulinik. Ky termin shpreh një serë interaksionesh në mes të zorrëve dhe pankreasit endokrin, me ç'rast sinjalet e provokuara me ushqim drejtpërsëdrejti ose tërthorazi ndikojnë në tajimin e hormoneve të ishujve Langerhans, parasëgjithash insulinës dhe glukagonit. (fig. 10-20).

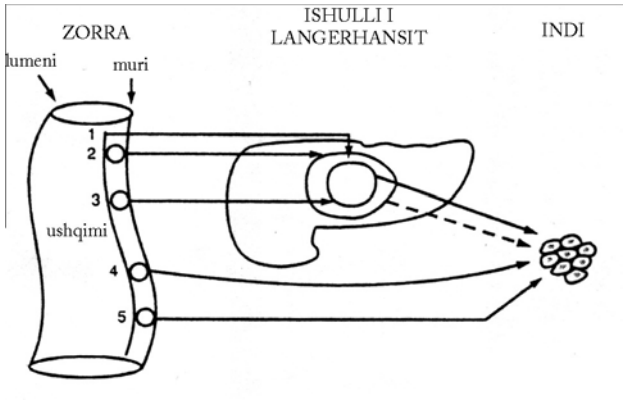


***Figura 10-20**. Veprimi i boshtit enteroinsulinik: 1. Ushqimi vepron drejtpërsëdrejti në funksionin e ishujve Langerhans (glukoza). 2. Ushqimi provokon sekretimin e hormonit gastrointestinal i cili nxit tajimin nga ishujt (GIP ndikon në tajimin e insulinës). 3) ushqimi stimulon tajimin e një hormoni të ishujve i cili pastaj në mënyrë parakrine provokon tajimin e hormonit tjetër të ishujve (GIP provokon tajimin e glukagonit i cili pastaj në mënyrë parakrine nxitë tajimin e insulinës). 4. Ushqimi stimulon tajimin e hormonit gastrointestinal i cili modulon ndikimet e hormoneve të ishujve në indin e cakut. 5. Ushqimi stimulon lirimin e hormonit gastrointestinal i cili drejtëpërsëdrejti vepron në indin e cakut (fuqizim i tajimit të enteroglukagonit).*

GIP frenon motilitetin dhe zbrazjen e lukthit. Kjo si duket është mbrojtja me të cilën pengohet tajimi i tepruar i insulinës e cila do të mund të shkaktonte hipoglikeminë.

Përqendrimi i tepërt i GIP-it mund të konstatohet në plazmën e të rriturëve, diabetikëve obez, pas shujtës me trigliceride dhe glukozë. Ngritja e përqendrimit të GIP-it vërehet edhe te të sëmurët me uremi, sepse katabolizohet në veshkë. Për shkak të dëmtimit të qelizave-K të cilat e tajojnë, te të sëmurët me celiake përqendrimi bazë i GIP-it në plazmë është i ulët dhe ngritet dobët pas marrjes së glukozës dhe trigliceridëve. Te të sëmurët me fibrozë cistike dhe pankreatit përgjigjja e GIP-it ndaj glukozës është normale, kurse përgjigja ndaj trigliceridëve është e dobësuar si pasojë e mungesës së lipazës në zorrë. Në realitet ka nevojë, që trigliceridet së paku pjesërisht të jenë të hidrolizuara në mënyrë që qelizat-K të kenë mundësi të absorbojnë dhe të përgjigjen me tajim të GIP-it. Te të sëmurët me ulçerë duodenale koncentrimi plazmik i GIP-it ngritet pas shujtës me glukozë, gjë që plotësisht shkaktohet nga zbrazja e shpejtë e lukthit.

3. Polipeptidi intestinal vazoaktiv (VIP)

Polippetidi intestinal vazoaktiv sipas ndërtimit i ngjan sekretinës, polipeptidit inkibues gastrik dhe glukagonit. Gjendet në të gjitha pjesët e traktit tretës, që nga ezofagu deri ne rektum dhe e tajojnë qelizat-D_1 të pankreasit, qelizat-H, përkatësisht qelizat D_1 të zorrëve, të lukthit dhe të fijeve nervore. Sasitë e konsiderueshme të VIP-it gjenden në sistemin nervor qendror dhe periferik, dhe atë më së shumti në mbaresën nervore parasinaptike. Kryesisht gjendet në neuronet acetilkolinike.

VIP-i i relakson muskujt e lëmuar të enëve të gjakut, prandaj edhe sipas kësaj është emëruar. Duke vepruar në muskulaturën e lëmuar të bronkeve dhe bronkiolave shkakton bronkodilatim. Në sasi të mëdha ka veprim të ngjashëm me atë të sekretinës, me GIP-in dhe glukagonin.

VIP-i si duket shërben si hormon lokal parakrin, përkatësisht si neurotransmitër ose neuromodulator në SNQ dhe në sistemin nervor periferik autonom. Në këtë përfundim arrihet në bazë të gjysmëjetës së shkurtër që ka (rreth një minut) dhe që lirohet nga vezikulat e sinapsave nën ndikimin e stimujve depolarizues (p.sh. përqendrimet e larta të kaliumit).

Përqendrimi jashtzakonisht i lart i VIP-it në gjak dhe në indin tumoral konstatohet te sindromi *Verner-Morrison*. Këtë sëmundje e karakterizon prania e tumoreve beninje ose malinje të qelizave ß të ishujve Langernhans të ashq. vipoma, barkqitjet profuze ujore, hipokaliemia dhe aklorhidria. Vipoma, ashtu sikurse somatostatina dhe enteroglukagoni, bën pjesë në qelizat APUD të quajtura apudoma. Sasia e tepërt e VIP-it te të sëmurët me këtë sindrom shkakton sekretim të shtuar të ujit dhe elektroliteve në zorrë, gjë që ka si pasojë diaretë nëpërmjet të cilave humbet shumë kalium, prandaj krijohet hipokaliemia. Për shkak të humbjes së bikarbonateve nëpërmjet të barkqitjeve zhvillohet acidoza metabolike, kurse për shkak të veprimit inkibues të VIP-it në tajimin e acidit gastrik ndodh hipoklorhidria ose aklorhidria. Për shkak të dehidrimit dhe nefropatisë hipokaliemike ndodh azotemia, kurse për shkak të glikogjenolizës dhe glukoneogjenezës së shtuar në mëlçi (si pasojë e sasive të mëdha të VIP-it) ndodh hiperglikemia. Përveç VIP-it në zhvillimin e atij sindromi, si duket, marrin pjesë edhe prostaglandinat E_1, E_2 dhe $F_{2\forall}$ të cilat stimulojnë kontraksionin e muskulaturës së lëmuar të zorrës së hollë dhe sekretimin e ujit dhe të elektroliteve, me çka e theksojnë barkqitjen.

C. HORMONET TJERA TË SISTEMIT TRETËS

1. Polipeptidi pankreatik (PP)

Te njerëzit, 93% të PP-së e tajojnë qelizat PP përkatësisht D_2 të perferisë së ishujve Langerhans. Më pak qeliza të tilla gjenden në lukth dhe në pjesën e sipërme të zorrës së hollë. PP gjendet edhe në neuronet noradrenalinike të enëve të gjakut.

Koncentrimi i PP-së në plazmë shtohet pas shujtës me ushqim të përzier më ç'rast tajohet në dy faza. Tajimi fillestar i PP-së gati tërësisht varet nga stimulimi cefalik i vagusit, kurse ai dytësor, tajimi i zgjatur, shkaktohet nga stimulimi i bashkuar humoral dhe vagal. Roli fiziologjik i PP-së ende nuk është qartësuar deri në fund. E sigurt është vetëm se zvogëlon tajimin pankreatik të enzimeve, ujit dhe elektroliteve.

Sasia e PP-së në gjak rritet dukshëm te të sëmurët me tumore endokrine të pankreasit (insulinomë, gastrinomë, glukagonomë, vipomë). Posaçërisht shenon rritje të theksuar përqendrimi i polipeptideve pankreatike te të sëmurët me diabet të zgjatur të varshëm nga insulina që ka filluar në rini. Te ata të sëmurë ishujt Langerhans zhduken pa lënë vragë, prandaj formohen ishuj të sajuar vetëm prej qelizave PP. Tajimi i PP-së pakësohet te të sëmurët që kanë dergjur pankreatitin e rëndë, natyrisht për arsye të shkatërrimit të qelizave-PP.

2. Urogastroni

Urogastroni është i njëjtë me faktorin epidermal (EGF). Tajohet nga qelizat e Burnerit të gjëndrave nënnofullore. Veprimi kryesor i saj i tij është frenimi i sekretimit të acidit gastrik i provokuar me ushqim përkatësisht me gastrinë. Këtë e arrin me veprim të drejtpërdrejt në qelizat parietale të lukthit.

3. Motilina

Motilinën e tajojnë qelizat-EC_2 të duodenumit dhe jejunumit. Gjendet edhe në neuronet që inervojnë muskujt e lëmuar të lukthit, të zorrës së hollë dhe të trashë por edhe në korën e trurit, trurin e vogël, hipotalamus, hipofizë dhe në qelizën pienale. Në sistemin nervor, motilina si duket ka rolin e transmiterit nervor.

Në sistemin digjestiv tajimin e motilinës e thekson thartimi i përmbajtjes së duodenumit. Në atë rast thartina vepron drejtpërsëdrejti në qelizat-EC_2. Tajimin e motilinës e nxit ushqimi, dhe atë para së gjithash yndyrërat. Pas marrjes së glukozës me ushqim koncentrimi i motilinës megjithatë zvogëlohet.

Motilina e fuqizon kontraksionin e muskulaturës së lëmuar të fundusit dhe antrumit të lukthit, e me këtë edhe përzierjen e ushqimit me lëngun gastrik. Vepron edhe në zbrazjen e lukthit, kurse me shtimin e tonusit të sfinkterit të poshtëm të ezofagut e pengon kthimin e përmbajtjes së lukthit në kapercall. Stimulon motilitetin e dymbdhjetëgishtores dhe të zorrës së hollë, por vetëm dy orë pas marrjes së ushqimit, prandaj thuhet së ajo kontribuon në »pastrimin« e mbeturinave të ushqimit nga zorra e hollë dhe e përgatit për shujtën e ardhshme.

Deri sot asnjë sindrom klinik nuk është vënë në lidhje me motilinën dhe as që janë vën re tumoret që do të tajonin vetëm motilinë.

4. Enteroglukagoni

Përveç glukagonit të cilin e tajojnë qelizat-∀ të ishujve Langerhans në pankreas, në sistemin tretës janë të pranishme edhe lëndët e ngjashme me glukagonin. Ato kanë emërtim të përbashkët enteroglukagon, glukagoni i zorrëve ose imunoreaktanti intestinal i ngjashëm me glukagonin (GLI, angl. glucagon like immunoreactant). GLI-inë e tajonë qelizat specifike enteroglukagonike (EG) ose qelizat-L të pjesëve përfundimtare të ileumit dhe kolonit të cilat në numër më të vogël gjenden edhe në dudodenum e jejunum. GLI është konstatuar edhe në tru, më shumë në hipotalamus, mezencefalon dhe në bërthamat amigdaloide.

GLI shkakton glukoneogjenezën në mëlçi (më dobët se glukagoni) edhe pse në hepatocite për te nuk ka receptorë. Prandaj mendohet, se duhet të zbërthehet pjesërisht për të dhënë efektet e veta. Si duket merr pjesë në kontrollin e motilitetit të zorrëve, kurse në mukozën e zorrës së hollë shpreh veprim trofik. Konsumimi i glukozës dhe i trigliceridеve stimulon tajimin e GLI-së, edhe pse ato lëndë frenojnë tajimin e glukagonit në pankreas. Përqendrimi i GLI-së në gjak shtohet te gjendjet te të cilat ushqimi kalon në mënyrë të shpejtuar nëpër traktin tretës, p.sh. te të sëmurët me sindrom »dumping« te të cilët masat ushqimore të paabsorbuara arrijnë shpejt në ileumin distal.

Ç. NEUROPEPTIDET

1. Somatostatina (SS)

Somatostatina (inkibitori i çlirimit të faktorit të rritjes) sintetizohet në qelizat-D të ishujve Langerhans të pankreasit dhe në qelizat endokrine të ngjashme me to në sistemin gastrointestinal. Gjendet në sasi të konsiderueshme edhe në tru, para së gjithash në eminencën mediana, regjionin perventrikular të hipotalamusit dhe në mbaresat e fijeve nervore të pjesës së pasme të hipofizës ku sintetizohet në qelizat neuroendokrine. Mund të gjendet edhe në brirët e pasëm të palcës kurrizore, në ganglionet perivertebrale, neuronet periferike dhe në mbaresat nervore të pleksusit mienterik dhe submukozal ku luan rolin e neurotransmiterit. Eshtë gjetur edhe në qelizat-C perifolikulare të tiroidesë të cilat gjithashtu i takojnë sistemit APUD.

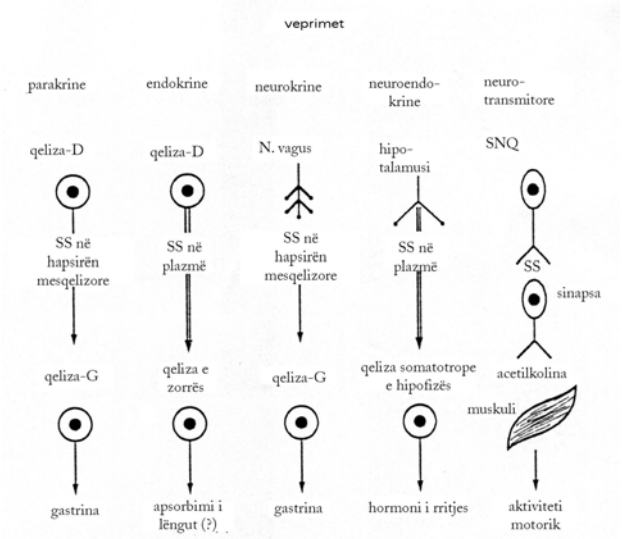


Figura 10-21. *Mënyrat e ndryshme të veprimit të somatostatinës (SS).*

Somatostatina nga qelizat endokrine ose mbaresat e fijeve nervore peptidergjike sekretohet në hapësirat jashtëqelizore në afërsi të drejtpërdrejtë të qelizave në funksionin e të cilave ndikon. Në mëlçi zbërthehet shpejt prandaj në plazmë mund të konstatohen vetëm sasi të papërfillshme. Veprimi i SS-it është me natyrë parakrine (në sistemin gastrointestinal dhe pankreas) përkatësisht neurokrine dhe neuroendokrine (në tru) dhe neurotransmiteri (palca kurrizore dhe sistemi nervor autonom) (fig. 10-21). Me rrugë gjaku SS mund të arrij edhe në organe që ndodhen në distancë prandaj vepron edhe si hormon klasik.

Somatostatina frenon lirimin e insulinës dhe glukagonit duke vepruar drejtpërsëdrejti në qelizat e pankreasit. Lëndët që stimulojnë tajimin e insulinës nxitin edhe tajimin e SS-it prandaj duket se ai pengon veprimin e vrullshëm hipoglikemik të insulinës. Megjithatë, SS tërthorazi shkakton hipoglikeminë sepse për shkak të suprimimit të sekretimit të glukagonit pakësohet glykogjenoliza në mëlçi prandaj krijohet më pak glukozë e re.

Somatostatina gjithashtu frenon tajimin në pankreas të bikarbonateve, ujit dhe enzimeve duke vepruar direkt në qelizat e acinuseve dhe kanalikulave e tërthorazi duke suprimuar tajimin e CCK-së. SS nga qelizat-D të lukthit shpreh veprim parakrin në lirimin e gastrinës prej qelizave-G të afërta. Njëherësh vepron në qelizat e afërta parietale dhe kryesore prandaj frenon lirimin e thartinës gastrike, HCl dhe pepsinës. Ai gjithashtu frenon tajimin e GIP-it, VIP-it, enteroglukagonit, motilinës, neurotenzi-nës, substancës P, katekolaminave dhe prostaglandinave E2. Pakëson kontraktilitetitn e antrumit, prandaj e ngadalson zbrazjen e lukthit, e ngadalson aktivitetin muskular të zorrës së hollë dhe dobëson kontraksionet e fshkëzës së tëmbëlthit.

Përqendrimi i somatostatinës rritet në plazmën e të sëmurëve me tumor të qelizave-D, e ashq. *somatostatinomë.* Ata të sëmurë zakonisht vuajnë nga diabeti i lehtë për shkak të suprimimit të tajimit të insulinës, për shkak të tajimit të pakësuar të acidit gastrik kanë turbullime gastrike, kurse si pasojë e frenimit të sekretimit të CCK-së, sekretinës, GIP-it, VIP-it dhe motilinës si dhe tajimin ekzokrin të pankreasit kanë barkëqitje, steatore dhe sindrom të malabsorbimit. Për shkak të frenimit direkt të sekretimit të bilës dhe kontraksioneve të fshikzës së tëmbëlthit si dhe suprimimi i tajimit të CCK dhe sekretinës zhvillohet kolelitiaza.

2. Bombezina

Bombezina gjendet në antrumin e lukthit, në duodenum dhe në zorrën e hollë. Krijohet në qelizat P, përkatësisht D1 endokrine të mukozës të cilat përmbajnë edhe VIP. Ka edhe në pleksusin mienterik dhe në tru, e më së shumti në hipotalamus dhe talamus, ku janë gjetur receptorët e tyre specifikë. Duke vepruar në mënyrë parakrine në qelizat-G të antrumit të lukthit, bombezina stimulon tajimin e gastrinës, e ashtu edhe të acidit gastrik. Nxitë tajimin e CCK-së, e me te edhe kontraksionin e fshkëzës së tëmbëlthit dhe sekretimin e enzimeve pankreatike, veçmas amilazën. Shkaton ngushtimin e arteriolave aferente të glomerulit renal, pakëson qarkullimin e gjakut nëpër veshkë dhe filtrimin glomerular si dhe shpreh veprim antidiuretik. Me te ndërlidhet edhe aktivizimi i sistemit reninë-angiotenzinë si dhe stimulimi i tajimit të eritropoetinës.

Bombezina e ul temperaturën trupore gjatë së cilës me rëndësi është raporti i saj me TRH i cili e ngrit. Në të vërtet, bombezina suprimon tajimin e TRH të provokuar nga të ftohtit (përkatësisht TSH), kurse TRH suprimon ndikimet e bombezinës, neurotenzinës dhe endorfinës-ß. Me veprimin e

ndërsjellë të këtyrë lëndëve, përkatësisht me veprimin e tyre në qendrën për mbikëqyrjen e temperaturës trupore në tru, arrihet drejtpeshimi në mbajtjen e temperaturës.

3. Neurotenzina

Neurotenzinë më së shumti ka në mukozën e jejunumit dhe ileumit (90%) ku sintetizohet dhe lirohet nga qelizat-N. Gjendet edhe në hipotalamus dhe në pjesët tjera të SNQ.

Neurotenzina shpreh veprim endokrin, parakrin, si neurotransmiter, neuroendokrin dhe neurokrin. Sasitë e mëdha të neurotenzinës shkaktojnë vazodilatim, rritje të përshkueshmërisë së enëve dhe pakësim pasues të vëllimit të plazmës, hipotension dhe hemokoncentrim. Duke vepruar në muskulaturën e lëmuar të sistemit digjestiv e fuqizon lëvizshmërinë e zorrës së hollë. Neurotenzina drejtpërsëdrejti stimulon tajimin e glukagonit, e njëherësh tërthorazi (duke vepruar në palcën e gjëndrës mbiveshkore) frenon tajimin e insulinës, prandaj ndodh hiperglikemia. Kështu bashkëvepron në punën e boshtit enteroinsulinar.

Së bashku me bombezinën edhe nëpërmjet të TRH-së neurotenzina bashkëvepron në termorregullim, por ndikimet e tij hipotermike janë më të dobëta sesa të bombezinës. Neurotenzina stimulon tajimin e hormonit të rritjes prolaktina, gonadotropina dhe ACTH duke vepruar në neurohormonet e hipotalamusit të cilat rregullojnë tajimin e hormoneve të hipofizës. Përveç këtyre, ajo e thekson ndiesinë e dhimbjes.

4. Substanca P

Edhe pse mund të gjendet në shumë inde dhe organe, substanca P, oligopeptid i ndërtuar prej 12 aminoacidesh, në sasi më të mëdha gjendet në sistemin nervor dhe në atë digjestiv. Në sistemin tretës e tajojnë qelizat EC_1 të mukozës të cilat përmbajnë edhe serotoninë, e gjendet shumë edhe në qelizat e pleksusit të Meissnerit dhe të Auerbachut.

Në sistemin nervor vepron si transmiter dhe neuromodulator. Në palcën kurrizore substanca P ka rol qendror në transmetimin e ndiesisë së dhimbjes në nivelin e neuronit parësor, d.m.th. nga receptori për dhimbje deri te sinapsa, përkatësisht deri te neuroni i rendit të dytë të sistemit spinotalamik. Sintetizohet në qelizat neuronale sensitive aferente parësore të cilat gjenden në ganglionet sensitive në të dy anët palcës kurrizore. Nga aty transmetohet deri në përfundim të aksonit të atyre qelizave në brirët e pasëm të palcës kurrizore dhe lirohet në sinapsa. Aty vepron në fijet e holla aferente C dhe A- (neuroni dytësor) ku e jep informacionin për ndiesinë e dhimbjes, e cila më tutje bartet përgjatë palcës kurrizore në tru.

Duke qenë se në brirët e pasëm të palcës kurrizore neuronet sensitive parësore formojnë sinapsa edhe me interneuronet që lirojnë encefalina (e ndoshta edhe endorfinë-ß), encefalinat frenojnë lirimin e substancës P. Prandaj neuroni dytësor ngacmohet më dobët dhe më pak dërgon impulse të ndiesisë së dhimbjes në tru. Opiatet (p.sh. morfina) lidhen për receptorët e lirë të encefalinave prandaj edhe ato e pakësojnë bartjen e ndiesisë së dhimbjes. Kjo e shpjegon veprimin e tyre analgjetik (shih kap. 12).

Duke qenë se në tru ka shumë substancë P, mendohet se ajo merr pjesë në mbikëqyrjen e ndiesisë së dhimbjes në nivel më të lartë. Supozohet se substanca P, së bashku me opiatet endogjene, luan rol edhe në procesin e të mësuarit, përkatësisht të mbamendjes.

Veprimet tjera të substancës P i përgjigjen shpërndarjes së saj në organizëm. Ajo shpejton dhe fuqizon tkurrjen e muskujve të lëmuar (përveç në enët e gjakut), veçmas në zorrë; e thekson motilitetin e zorrëve dhe të muskujve trakeobronkial, duke rritur rezistencën në mushkëri. Shkakton vazodilatatim të fuqishëm me hiperemi konsekutive, skuqje të lëkurës, ulje të shtypjes arteriale dhe shpejtim të qarkullimit të gjakut. Theksohet sekretimi i pështymës dhe i lëngut pankreatik. Stimulon diurezën, natriurezën dhe kaliurezën, e shton tajimin e kalikreinës dhe qarkullimin e gjakut nëpër veshka, kurse e pakëson tajimin e reninës dhe reabsorbimin e natriumit e të ujit në tubulat proksimale. Substanca P shkakton lirimin e histaminës nga mastocitet, prandaj si duket disa ndikime që i përshkruhen asaj janë veprime të histaminës.

Lartësimi i përqendrimit të substancës P mund të ndeshet në plazmë dhe në indin tumoral të të sëmurit me karcinoid (pjesa dërmuese e karcinoideve të ileumit sajohet prej qelizave EC_1). Te sëmundja Hirschprung sasia e substancës P pakësohet dukshëm në segmentet e kolonit pa ganglione, e proksimalisht nga aty koloni përmban sasi të shtuar të substancës P. Te korea e Huntingtonit mungojnë neuronet që përmbajnë substancë P, prandaj mendohet se mungesa e saj luan rol në etiopatogjenezën e asaj sëmundjeje.

5. Opioidet endogjene

Pasi që u zbuluan në tru receptorët specifikë për morfinë, është imponuar konkludimi se ekzistimi i receptorëve të tillë në kushte fiziologjike mundëson funksionin e disa lëndëve endogjene që iu gjasojnë opiateve. Shumë shpejt, në vazhdim janë gjetur dy peptide të quajtura leu-encefalinë dhe met-encefalinë të cilat dallojnë vetëm në një aminoacid. Menjëherë është hetuar se renditja e aminoacideve te met-encefalina është e ngjashme me radhitjen e aminoacideve te lipoproteina-ß (ß-LPH), polipeptid i gjetur në lobin e përparmë të hipofizës, dhe që nuk ka veprimin e opiateve, vetëm se shkakton lipolizën dhe mobilizimin e acideve yndyrore, si dhe të steroidogjenezës në korën e gjëndrës mbiveshkore. Më vonë është konstatuar se struktura e opiateve të tjera endogjene, të quajtura endorfina, të ngjashme me molekulën LPH-ß. ACTH, ß-MSH (hormoni hipofizar që stimulon melanocitet), ß-LPH dhe endorfinat krijohen nga molekula e përbashkët prekursore pro-opio-melanokortinë (fig. 10-22). Encefalinat janë të vendosura në mbaresat e fijeve nervore dhe çlirohen në sinapsa gjë që, krahas masës molekulare të vogël dhe gjysmëjetës së shkurtër që kanë, sugjeron se kanë rol neurotransmiterësh. Encefalinat, përveçse në SNQ, gjenden në sistemin digjestiv, dhe atë në mbaresat e fijeve nervore të pleksusit mienterik të cilat inervojnë muskujt e lëmuar gjatësorë të lukthit dhe të zorrëve.

Prandaj medohet se marrin pjesë në kontrollin e motilitetit. Gjenden edhe në qelizat endokrine të mukozës së antrumit gastrik që numrohen në qelizat-APUD. Janë gjetur gjithashtu në pankreas dhe në fshikzën e tëmbëlthit, kurse fijet nervore që përmbajnë encefalina janë konstatuar edhe në palcën e gjëndrës mbiveshkore. Sipas veprimeve biologjike endorfina më e fuqishme është endorfina-ß. Ajo formohet në hipofizë dhe hipotalamus prandaj në ato qendra është më me shumicë. Në sistemin tretës nuk ka. Receptorët për opioide janë më të numërt në SNQ në vendet për të cilat dihet se në to opioidet shprehin ndikimet e veta biologjike, kurse renditja e tyre kryesisht përputhet me përhapjen e encefalinave. Kështu p.sh. ka shumë në lëndën e përhirtë periakueduktale e cila është e rëndësishme marrin pjesë në përgjigjen ndaj stresit. Në atë rast modulojnë përgjigjen e hormoneve tjera ndaj stresit, si duket

nëpërmjet neuroneve dopaminergjike. Përqendrimet e larta të ß-endorfinës janë konstatuar te të sëmurët me sëmundjen e Cushingut, me sindrom të Nelsonit dhe insuficiencë të gjëndrës mbiveshkore. Sipër modulimin e ndiesisë së dhimbjes (aty ka shumë edhe substancë P). Me lidhjen e encefalinave për receptorë aty pakëson ngacmimin dhe dergon impulse inkibuese në palcën kurrizore. Fal atyre impulseve dhe veprimit lokal të encefalinave, për çka tashmë është bërë fjalë (fig. 10-23) në brirët e pasëm bie përqendrimi i substancës P. Kjo e dobëson transmetimin e ndiesisë së dhimbjes nga neuroni parësor sensitiv. Receptorë të opioideve ka shumë edhe në pjesën mediale të hipotalamusit i cili ndërmjetëson për ndiesitë e dhimbjes së thellë (ajo është më e ndjeshme ndaj veprimit të opiateve), në lëndën xhelatinoze të palcës kurrizore ku integrohen informacionet e ndiesive, në bërthamat amigdaloide të rëndësishme për krijimin e ndjenjave etj. Në të gjitha ato vende encefalinat veprojnë si neurotransmiterë dhe neuromodulatorë.

Opioidet endogjene marrin pjesë në termorregullim dhe në mbikëqyrjen neuroendokrine të tajimit të hormonit të rritjes, prolaktinës, LH, ACTH, TSH dhe vazopresinës. Ato veprime i arrin duke vepruar në nivelin e hipotalamusit në faktorët që stimulojnë tajimin e hormoneve të hipofizës. Në hipotalamus dhe në lobin e përparmë të hipofizës opioidet endogjene duket endorfina- ß merr pjesë në kontrollin fiziologjik të apetitit, e ndoshta edhe në patogjenezën e obezitetit, sepse e shton apetitin.

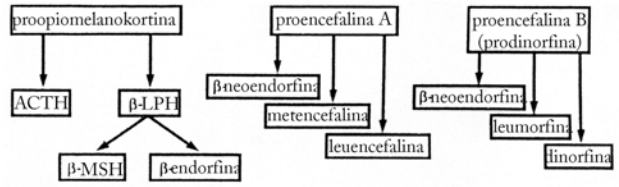


Figura 10-22. *Ekzistojnë tre prekursor kimikë të opioideve endogjene, me kusht që nga një në qelizat funksionalisht të ndryshme (si duket si pasojë e veprimit të enzimeve të ndryshme) krijohen peptide të ndryshme. Për shembull, në lobin e përparmë të hipofizës prej pro-opio-melanokortinës krijohen kryesisht ß-LPH dhe ACTH, kurse në hipotalamus ß-MSH dhe ßendorfina.*

Në sistemin digjestiv opioidet endogjene kanë veprim të ngjashëm me opiatet, p.sh. morfinën e cila ka kohë që njihet si mjet kundër barkëqitjeve, sepse e fuqizon tonusin e muskujve të zorrës së hollë, i pakëson kontraksionet e saj, e ngadalson kalimin nëpër te të përmbajtjes, pakëson aktivitetin tkurrës të lukthit dhe e pengon zbrazjen e tij. Duke vepruar si hormone parakrine, encefalinat stimulojnë sekretimin e acidit gastrik nëpërmjet acetilkolinës dhe histaminës. Opioidet gjithashtu frenojnë tajimin e bikarbonateve dhe enzimeve pankreatike duke ndikuar drejtpërsëdrejti në qelizat sekretore të acinuseve dhe kanalikulave, e njëherësh duke penguar lirimin e acetilkolinës e cila është e rëndësishme për tajimin dhe veprimin e sekretinës dhe të CCK-së.

Veprimet në pankreasin endokrin kanë të bëjnë me stimulimin e tajimit të insulinës dhe të glukagonit. Ndodh kështu si pasojë e frenimit të tajimit të somatostatinës nga qelizat-D të cilat sigurisht kanë receptorë specifikë për encefalinë. Mendohet se konsumimi kronik i narkotikve ngadalson biosintezën ose zbërthimin e opioideve endogjene dhe se sindromi i abstinencës zhvillohet si pasojë e mungesës dytësore të opioideve në organizëm pas ndërprerjes së konsumimit të narkotikve. Opioidet endogjene marrin pjesë edhe në kontrollin e shtypjes së gjakut, veçmas te gjendja shok, sepse ngacmimet simpatike qendrore ndikojnë në palcën e gjëndrës mbiveshkore dhe në mbaresat nervore periferike prandaj stimulojnë lirimin e katekolaminave dhe të dopaminës.

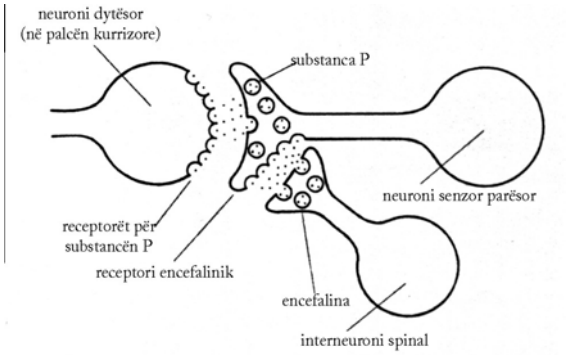


Figura 10-23. *Enceflina të cilën e tajojnë interneuronet në brirët dorzal të palcës kurrizore, frenon lirimin e substancës ekscituese P nga aksoni përfundimtar të neuronit parësor senzitiv që bartë ndiesinë e dhembjes. Në këtë mënyrë neuroni dytësor më dobët stimulohet dhe dërgon më pak impulse të dhembjes në tru.*

VIII. Peptidi natriuretik atrial (PNA)

Miocitet e atriumit, kryesisht të djathtit, tajojnë hormonin polipeptid të quajtur polipeptidi natriuretik atrial (PNA) i cili ka rol me rëndësi në homeostazën e lëngut trupor. Molekula prekursore e PNA-së është pre-pro-PNA, polipeptid i ndërtuar prej 151 aminoacidesh dhe i koduar nga gjeni i vendosur në krahun e shkurtër të kromozomit 1. Me shkëputjen në skajin N të molekulës pre-pro-PNA lind pro-PNA që deponohet në granulat e miociteve atriale. Forma kryesore e PNA-së në plazmën humane është PNA-∀, e ndërtuar prej 28 aminoacidesh. Ajo përmban pjesën C-terminale të molekulës prekursore. Gjysmëjeta e PNA-së në plazmë është 3 minuta. Kjo molekulë është anëtare e familjes së plotë të peptideve të ngjashme natriuretike roli i të cilave njihet pjesërisht. Peptidet e tilla janë gjetur në sistemin nervor qendror, në harkun e aortës, timus, mushkëri dhe në gjëndrat mbiveshkore.

Ngritja e shtypjes në atriume, përkatësisht tendosja e miociteve atriale shkakton lirimin e PNA-së nga granulat në gjak. Ai lidhet për receptorët membranorë të qelizave të cakut, veçmas të veshkave, enëve të gjakut dhe gjëndrave mbiveshkore (receptorët për PNA janë të pranishëm në organet tjera: vezore, zorrë, pankreas, sy, gjëndra pështymore dhe sistem nervor). Lidhja e PNA-së për receptorë aktivizon guanilat-ciklazën dhe ashtu krijohet sinjalizuesi i dytë cGMP. cGMP aktivizon proteinë-kinazat të cilat fosforilojnë shumë proteina brendaqelizore duke çuar ashtu në veprim biologjik të PNA-së.

Veprimi i PNA-së në rregullimin e homesostazës së lëngjeve trupore është paraqitur në fig. 10-24. PNA e pakëson prurjen venoze në zemër duke pakësuar ashtu mbingarkesën

vëllimore dhe vëllimin goditës. PNA shkakton natriurezën dhe diurezën krahas shtimit të ekskretimit të klorideve, kalciumit, magneziumit dhe fosfateve. Këto ndikime janë pasojë e ndërrimeve kemodinamike në veshkë, me rritje të filtrimit glomerular, frenimit të drejtpërdrejtë të reabsorbimit të Na^+ në tubulat proksimale dhe në tubulat kolektrore si dhe suprimimin e tajimit të aldosteronit. Rënia e shtypjes arteriale është pasojë e ndikimit të drejtpërdrejtë vazodilatator në arteriola dhe e uljes së vëllimit goditës si pasojë e pakësimit të prurjes venoze. Janë të shumëta ndikimet e PNA-së në hormonet tjera (fig. 10-25).

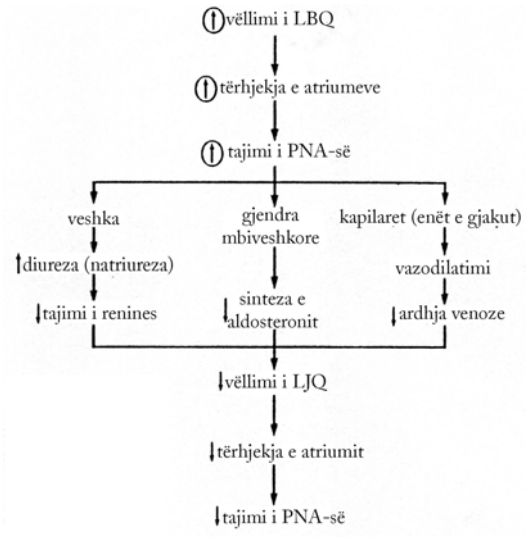


Figura 10-24. *Veprimi ANP në rregullimin e homeostazës së lëngut trupor 9lbq – lëngu brenda qelizor). Rritja e vëllimit të LBQ dhe me këtë arrdhja e rritur venoze në zemër zgjëron miocitet atriale (rritja e shtypjes në atrium) dhe stimulon tajimin e ANP. Veprimi i ANP në organet e veta kryesore të cakut (veshkat. gjëndrën mbiveshkore dhe sistemin enor të gjakut)zvogëlon vëllimin e lbq, shtypjen në atriume dhe tajimin e ANP.*

PNA suprimon tajimin e aldosteronit dhe të hormonit antidiuretik. Vepron edhe në sistemin nervor simpatik, si duket duke suprimuar reflekset baroreceptore të cilat në realitet e shtojnë lirimin e noradrenalinës. Veprimet kryesore të PNA-së te njerëzit janë paraqitur në tabelën 10-5. Një serë gjendjesh shkaktojnë lirimin e PNA-së nga miocitet kurse faktori kryesor që stimulon tajimin e PNA është ngritja e shtypjes në parabarkushën e djathtë. Të gjitha gjendjet që shpien në distribumin brenda vëllimit enor, siç është ndryshimi i pozitës së trupit, e ndryshojnë tajimin e PNA-së, Konsumimi i shtuar i kripës gjatë 3-5 ditëve e shton përqendrimin e PNA-së në plazmë për 2-4 herë. Të shumta janë edhe gjendjet që kanë të bëjnë me mbingarkesën vëllimore, përkatësisht me zvogëlimin e vëllimit efektiv të gjakut ku ekziston përqendrim i lartë i PNA-së. Ato p.sh. janë pamjaftueshmëria kongjestive e zemrës, pamjaftueshmëria kronike e veshkave, aldosteronizmi parësorë dhe sindromi i tajimit të papërshtatshëm të ADH-së. Normalizimi i vëllimit jashtëqelizor të ata të sëmurë (me barna ose p.sh. me hemodializë) e ul përqendrimin e PNA-së. Shuma e veprimeve të PNA-së është ulja e shtypjes arteriale dhe venoze, përkatësisht e vëllimit të gjakut. Këto veprime janë pjesë e mekanizmave kontrollues kardio-vaskularë e endokrin, që rregullojnë homeostazën e lëngjeve trupore.

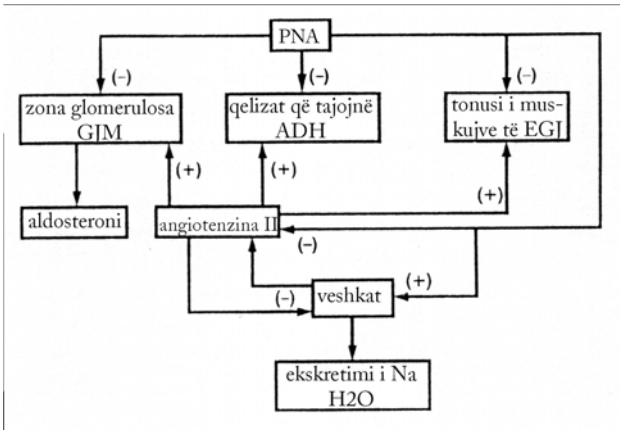


Figura 10-25. *Ndikimi i ANP në hormonet tjerë. ANP në mënyrë të drejtpërdrejt dhe të tërthortë frenon tajimin e reninës dhe kështu në mënyrë dytësore zvogëlon tajimin e aldosteronit. Njëkohësisht ANP drejtpërdrejt vepron në qelizat e zonës glomeruloze dhe antagonizon veprimin e angiotenzinës II në steroidogjenezë. ANP vepron në mënyrë antagoniste ndaj angiotenzinës II në qelizat e lëmuara muskulore të enëve të gjakut, si dhe në tajimin e ADH dhe ndiesinë e etjes. ANP frenon tajimin e ADH të shkaktuar me dehidrim dhe hemoragji.*

Ka të ngjarë që PNA të ketë rol kundërregullues te gjendjet që kanë të bëjnë me vëllim të zmadhuar të lëngut jashtëqelizor ose me shtypje të lartësuar. Në këtë aspekt, PNA shpreh veprim të kundërt me sistemin reninë-angiotenzinë-aldosteron. Kështu PNA e pakëson tajimin e reninës, relakson enët e gjakut, frenon prodhimin e aldosteronit në korën e gjëndrës mbiveshkore dhe stimulon natriurezën në mënyrë të kundërt me veprimin e aldosteronit. Edhe endotelina, vazokonstriktor i fuqishëm, të cilën e tajojnë qelizat e endotelit, stimulon çlirimin e PNA-së (ndikim kundërregullues ndaj vazokonstriksionit). Nga ana tjetër, PNA e frenon tajimin e endotelinës. Kjo tregon për ekzistimin e lidhjes së përkundërt kthyese PNA-endotelinë.

Tabela 10-5. Veprimet kryesore të PNA te njerëzit

VEPRIMET SISTEMIKE
- ulja e shtypjes së gjakut
- hemokoncentrimi

VEPRIMET HORMONALE
- Rënia e aktivitetit të reninës në plazmë
- zvogëlimi i përqendrimit të aldosteronit, kortizolit si dhe shtimi i përqendrimit të testosteronit
- frenimi i tajimit dhe i veprimit të argininës-vazopresinës

VEPRIMET RENALE
- shtimi i filtrimit glomerular
- zvogëlimi i qarkullimit renal efektiv të plazmës
- shtimi i fraksionit filtrues
- rritje e qëndresës renovaskulare
- shtimi i ekskretimit të urinës dhe elektroliteve

VEPRIMI NË ZEMËR
- vazodilatimi koronar
- zvogëlimi i vëllimit goditës

VEPRIMI NË MUSHKËRI
- relaksimi i qelizave të muskulaturës së lëmuar të enëve
- relaksimi i trakesë

IX. Endotelinat dhe monoksidi i azotit

Qelizat endoteliale të enëve të gjakut tajojnë polipeptide, endotelina të cilat shprehin veprim të fuqishëm vazokonstriktor, dhe monoksid azoti (NO) që ka veprim të fuqishëm vazodilatator. Veprimet e tyre nuk kanë kundërvënie të thjeshtë por se janë të lidhura me lidhjen e përkundërt këthyese dhe bashkëveprojnë në mbajtjen e tonusit të enëve të gjakut.

A. ENDOTELINAT

Endotelinat përbëjnë grupin e peptideve endogjene me strukturë të ngjashme të cilat shprehin veprim të fuqishëm e të zgjatur vazokonstriktor. Fillimisht janë izoluar nga qelizat endoteliale të enëve të gjakut. Në kuadër të endotelinave dallohen tri peptide: endotelina 1 (ET1), endotelina 2 (ET2) dhe endotelina 3 (ET3). Përmbajnë 21 njësi aminoacidesh me dy lidhje disulfide (fig. 10-26). Nga aspekti ndërtimor shumë e ngjashme me endotelinat është sarafotoksina S6b, helmi i gjarprit i llojit *Actraspis engaddensis*, i cili te viktima shkakton vazokonstriksion koronar dhe vdekje për shkak të iskiemisë dhe infarktit të miokardit. Endotelinat prodhohen në qelizat endoteliale të enëve të gjakut, lirohen në gjak dhe rregullojnë para së gjithash qarkullimin sistemik dhe renal. ET1 është vazokonstriktori më i fuqishëm që njihet, kurse ET2 dhe ET3 shprehin veprim më të dobët. Burimi i endotelinës 3 nuk dihet (mendohet të jetë me origjinë neurale ose endokrine), kurse endotelina 2 nuk është konstatuar në plazmën e njeriut. Në vazhdim të tekstit termi endotelinë ka të bëjë me endotelinën 1. Përveçse në qelizat endoteliale të enëve të gjakut, endotelina është konstatuar në indet e organeve siç janë zemra, mushkëritë, pankreasi, shpretka, veshkët, hipofiza e pasme dhe neuronet cerebrale. Biosinteza e endotelinës (fig. 10-27) nis me formimin e pre-pro-endotelinës e cila te njeriu përbëhet nga 212 aminoacide. Gjeni për pre-pro-endotelinë te njeriu përmban 5 egzona, dhe gjendet në kromozomin 6. Nën ndikimin e endopeptidazave specifike krijohet pro-endotelina e cila ka 38 aminoacide, e pastaj me veprimin e »enzimit endotelinë-konvertues« (ECE), i cili është i vendosur brenda qelizës ose i lidhur për membranmën qelizore, krijohet endotelina.

Ka shumë faktorë që e induktojnë sintezën e ARNm endotelinike në qelizat endoteliale. Ata janë p.sh.: trombina, adrenalina, angiotenzina II, citokinat (interleukina 1), faktorët e rritjes (TGF-ß), tërheqja viskoze (ferkimi) e endotelit, si dhe radikalet e lira dhe endotoksina. Krijimin e endotelinës e frenojnë peptidi natriuretik atrial (PNA) dhe monoksidi i azotit nga endoteli. Veprimi i endotelinës (veprimi parakrin, e në masë më të vogël edhe endokrin) realizohet nëpërmjet një varg procesesh brendaqelizore të cilat fillojnë me lidhjen e saj për receptorët membranorë specifikë.

Receptorët për endotelinë janë zbuluar në shumë inde dhe organe siç janë enët e gjakut, zemra, gjendra mbiveshkore, veshka, tru, mushkëri etj. Janë konstatuar dy receptorë endotelinikë: A dhe B. receptori-ET_A i ndërtuar prej 427 aminoacideve, kurse receptori-ET_B prej 442 aminoacidesh, me identitet struktural 55%. Veprimi i endotelinës nëpërmjet receptori-A në membranën e qelizave të muskulaturës së lëmuar vaskulare përfshin aktivizimin e fosfolipazës C, e cila e lartëson përqendrimin e Ca^{++} të lirë brendaqelizor dhe shkakton vazokonstriksion. Veprimin e vazokonstriktor të endotelinës e paraprin një veprim kohëshkurtër vazodilatator. Ai veprim vazodilatator provokon veprimin autokrin kthyes të endotelinës nëpërmjet receptorëve-ET_B në membranat e qelizave endoteliale, e kjo në mënyrë kalimtare stimulon krijimin e prostaciklinës dhe të monoksidit të azotit (NO).

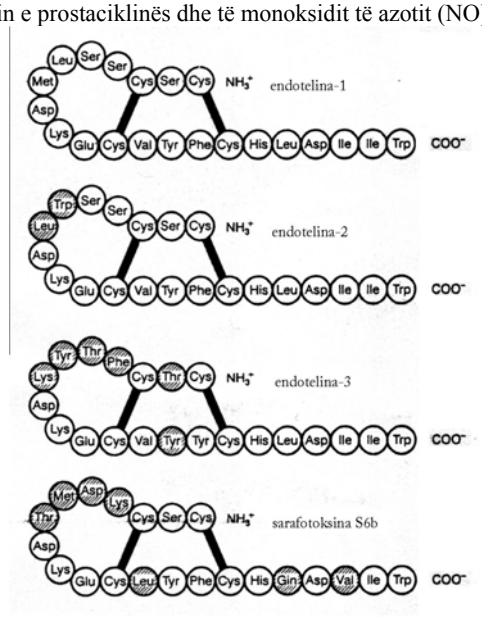


Figura 10-26. *Ndërtimi i endotelinës. ET1 dhe ET2 dallohen mes veti në vetëm dy aminoacide, ndërsa ET1 dhe ET3 në 6 aminoacide.*

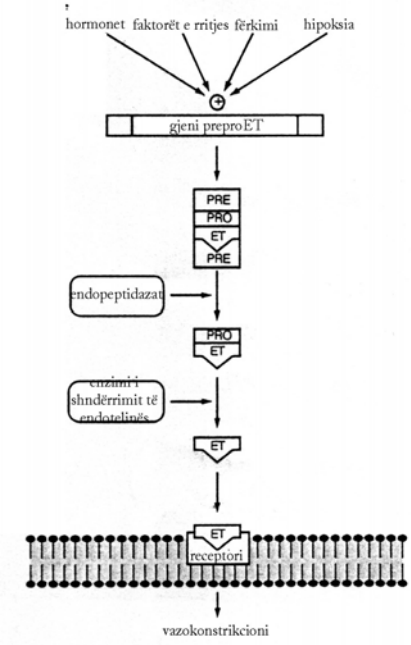


Figura 10-27. *Krijimi dhe tajimi i endotelinës. (1) Prodhimi i drejtpërdrejt i transkripcionit është para-pro-endotelina. (2)Me shkëputjen e peptideve nga skajet e tij zë fill pro-endotelina. (3) Enzimi i shndërrimit, që gjendet në membranëne qelizave endoteliale, gjatë tajimit të pro-endotelinës shkëputë peptidin e tij përfundimtar dhe kështu e shndërron në endotelinë. (4) i cili lidhet në receotirët membranorë të qelizave të lëmuara muskulore të enëve të gjakut dhe shkakton vazokonstrikcionin.*

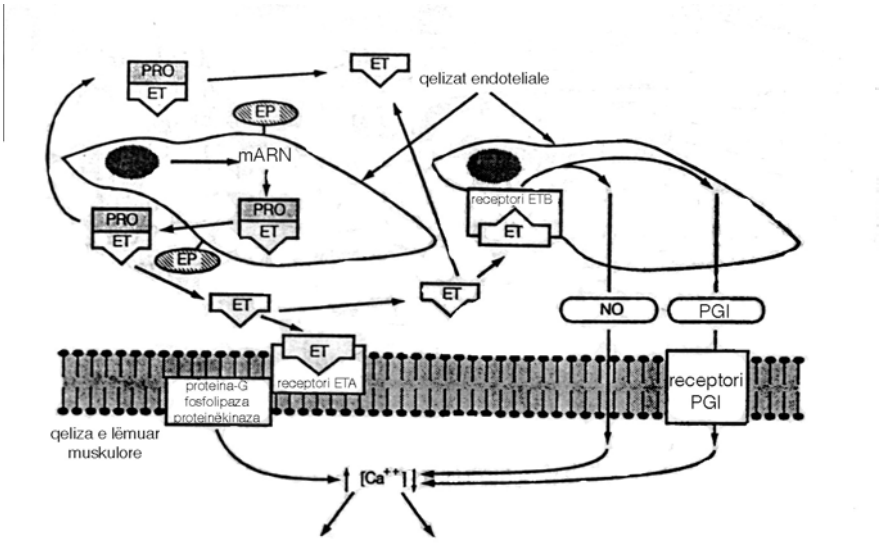


Figura 10-28. *Veprimi i endotelinës. Qelizat endoteliale tajojnë pro-endotelinën (PRO-ET), e cila nën veprimin e enzimit shndërrues (EP), kalon në endotelinë. Endotelina lidhet për receptorët-A endotelinikë në membranat e qelizave të muskulaturës së lëmuar vaskulare. Duke vepruar nëpërmjet sistemit sinjalizues fosfoinozitol e rrit koncentrimin brendaqelizor të Ca^{++} dhe shkakton tkurrjen e qelizave muskulare dhe vazokonstriksionin. Duke u lidhur për receptorët-B endotelinikë në membranat e qelizave endoteliale, endotelina stimulon tajimin e monoksidit të azotit (NO) dhe pprostaciklinës (PGI) që shkaktojnë vazodilatimin*

Tabela 10-6. *Veprimet e endotelinës në organet dhe sistemet organike*

ORGANI OSE SISTEMI ORGANIK	VEPRIMI I ENDOTELINËS
enët e gjakut	veprimi vazokonstriktor direkt
kulturat qelizore (qelizat e muskulaturës së lëmuar, qelizat mezangiale glomerulare, kardiocitet	veprimi mitogjenik
sistemi kardiovaskular	veprim vazokonstriktor në enët koronare të gjakut, veprim pozitiv kronotrop dhe inotrop.
veshkat	vazokonstriksioni i arterioles aferente dhe eferente, zvogëlim i qarkullimit renal të plazmës, pakësim i filtrimit glomerular.
sistemi respirator	konstriksioni i enëve të gjakut në mushkëri dhe i bronkiolave
sistemi nervor qendror	arterieve cerebrale
sistemi endokrin	tajim i shtuar i reninës, aldosteronit dhe adrenalinës, stimulim i krijimit të PNA-së

Endotelina luan rol me rëndësi dhe vepron në shumë organe dhe sisteme organike (tabl. 10-6). Përveç ndikimit kardiovaskular (vazokonstriksioni dhe veprimi inotrop pozitiv) endotelina shpreh veprim mitogjenik përkatë-sisht aterogjenik i cili mund të jetë faktor me rëndësi në patogjenezën e disa çrregullimeve. Endotelina stimulon proliferimin e qelizave të muskulaturës së lëmuar, të qelizave mezangiale dhe të kardiomiociteve prandaj ka mundësi të merr pjesë në zhvillimin e pllakave aterosklerotike dhe hipertrofisë së zemrës. Ka shumë argumente bindëse që tregojnë se endotelina sigurisht merr pjesë në patogjenezën e gjendjeve vazospastike, pamjaftueshmërisë veshkave dhe të astmës bronkiale (tabl. 10-7).

Tabela 10-7. *Roli i endotelinës në patofiziologjinë e disa çrregullimeve.*

A. Çrregullimet për të cilat ka argumente të forta eksperimentale për rolin e endotelinës:

infarkti i miokardit
insuficienca akute e veshkës
nefrotoksiciteti ciklosporinik
sëmundja e Raynaudit
vazospazma koronare
astma
hipertensioni mushkëror parësor

B. Çrregullimet për të cilat nuk ka argumente eksperimentale bindëse për rolin e endotelinës:

hipertensioni esencial
hipertensioni renal
hipertrofia e ventrikulit të majtë

Te disa nga gjendjet e theksuara, siç është infarkti i miokardit ose insuficienca kronike renale, nuk dihet me saktësi nëse endotelina në përqendrime të larta në gjak vepron si faktor patogjenetik ose është pasojë e proceseve të përmendura. Madje edhe nëse endotelina nuk është faktor inicues në mekanizmin e lindjes së atyre sëmundjeve, ajo mund të ndikoj plotësisht në zhvillimin e tyre.

B. MONOKSIDI I AZOTIT (NO)

Molekula e monoksidit të azotit (NO) është radikal i lirë në gjendje të gaztë, dobët e tretshëm në ujë.Difundon lehtë nëpër membranat biologjike dhe për shkak të reaktivitetit të tij gjysmëjetë të shkurtër në inde (rreth 6-30s). NO ka elektron të paçiftëzuar në mbështjellsin e jashtëm dhe reagon shpejt me oksigjenin, anionin super-oksid dhe me disa metale (Fe, Cu, Mn). Duke reaguar me oksigjenin kalon joni nitrit kalon në jon nitrat.

Roli fiziologjik i NO është hetuar gjatë ekzaminimit të ndikimit vazodilatator të acetilkolinës, kur është vërtetuar se acetilkolina në qelizat endoteliale nxitë prodhimin e NO i cili relakson qelizat e muskulaturës së lëmuar duke shkaktuar ashtu vazodilatim. Deri sa NO nuk ka qenë vërtetuar kimikisht si ndërmjetësues i veprimit të acetilkolinës është quajtur faktor vazodilatues i endotelit. Më vonë është se edhe lëndët tjera vazodilatatore si bradikinina, substanca P, trombina dhe ADP tërthorazi veprojnë duke nxitur krijimin e NO në qelizat endoteliale (shih. fig. 10-29). NO difundon përreth në qelizat e muskulaturës së lëmuar, në to lidhet për enzimin citosol guanilat-caklazë, e aktivizon atë dhe ashtu nxitë prodhimin e GMPc. Prodhimi i GMPc bën që të zvogëlohet përqendrimi brendaqelizor i Ca^{++} duke çuar ashtu në relaksimin e qelizave të muskulaturës së lëmuar të enëve të gjakut. Nitroglicerina, nitroprisidi dhe nitratet tjera që shfrytëzohen për mjekim, lirojnë NO dhe ashtu pakësojnë rezistencën vaskulare. NO mund të difundoj në lumenin e enës së gjakut dhe të shkaktojë ngritjen e përqendrimit të GMPc në trombocite, gjë që pakëson aftësinë e tyre për të adheruar dhe agreguar. Monoksidi i azotit bashkëvepron në ndikimin baktericid dhe tumoricid të makrofagëve të aktivizuar, si dhe si transmiter i informacionit në SNQ, në sistein nervor periferik, pleksusin mienterik të sistemit tretës dhe në fijet parasimpatike të pleksusit sakral që inervon refleksin e komplikuar të ereksionit.

NO formohet me shndërrimin e argininës në citrulinë, nëpërmjet reaksionit të cilin e katalizon NO-sintetaza (NOS) e cila bën pjesë në monooksigjenazën P-450. Për reaksion nevojitet oksigjeni, FMN, FAD dhe NADPH. Te njeriu NOS është izoluar nga shumë inde në formë të tri izoformave. Në qelizat endoteliale dhe nervore gjendet enzimi konstitutivisht i shprehur i cili aktivizohet me lidhjen e kalmodulinës. Kjo lidhje është pasojë e rritjes së përqendrimit brendaqelizor të kalciumit i provokuar me aktivizimin e receptorit përkatës membranor nëpërmjet acetilkolinës, bradikininës ose ndonjë ndërmjetësi tjetër nxitës (fig. 10-29).

Pam se monoksidi i azotit luan rol me rëndësi në rregullimin e tonusit të enëve të gjakut, sepse ndërmjetëson në veprimin vazodilatator të shumë faktorëve, kufizon ndikimet vazokonstriktore si dhe pakëson agregimin e trombociteve. Prandaj çrregullimet në krijimin e NO marrin pjesë në shumë mekanizma patofiziologjikë. Dëmtimi i endotelit, p.sh. nga procesi aterosklerotik, bëjnë që të formohet më pak NO me pakësim pasues ose ndikim paradoksal vazodialtator, me veprim të fuqizuar vazokonstriktor dhe me agregim te sforcuar të trombociteve (fig. 10-30). Për shembull, në enët me qeliza endoteliale të dëmtuara acetilkolina nuk stimulon prodhimin e NO, por drejtpërsëdrejti vepron në qelizat muskulare duka shkaktuar spazmën e tyre, prandaj në vend se vazodilatim shkakton vazokonstriksion (fig. 10-30, A). Vazokonstriksionin e tillë paradoksal acetilkolina e shkakton në arteriet koronare dhe arteriolat që iu takojnë me ndërrime aterosklerotike. Funksioni i qelizave endoteliale dhe trombociteve është në lidhje me veprimin kthyes negativ i cili kufizon agregimin e trombociteve dhe me ndikimin vazokonstriktor të faktorëve trombocitarë (fig. 10-30, B). Në realitet, gjatë agregimit, trombocitet lëshojnë ADP i cili stimulon prodhimin e NO në qelizat endoteliale. NO pakëson agregimin e trombociteve dhe kufizon veprimin vazokonstriktor të tromboksanit A2 dhe serotoninës nga trombocitet. Kur qelizat endoteliale janë të dëmtuara dhe prodhimi i NO i pakësuar rritet agregimi i trombociteve dhe ndikimi i faktorëve të tyre vazokonstriktorë. Kështu disfunksioni i endotelit dhe prodhimi i pakësuar i NO bashkëveprojnë në krijimin e dëmtimeve iskiemike.

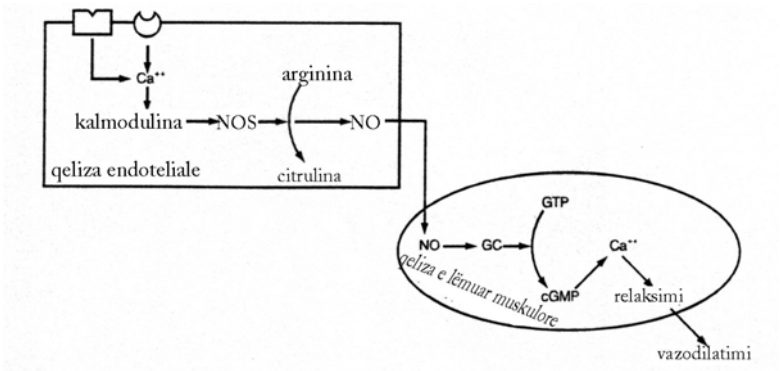


Figura 10-29. *Krijimi dhe veprimi i NO në murin e enëve të gjakut. Acetilkolina, bradikinina dhe vazodilatatorët tjerë lidhen për receptorët përkatës në membranat e qelizave endoteliale dhe nëpërmjet rritjes së përqendrimit brendaqelizorë të Ca^{++} dhe kalmodulinës aktivizojnë NO-sintetazën (NOS) e cila e shndërron argininën në citrulinë dhe e liron NO. NO difundon në qelizat e muskulaturës së lëmura, lidhet për guanilat ciklazë (GC) dhe nxitë krijimin e GMPc e cila ul përqendrimin brendaqelizor të Ca^{++} dhe ashtu relakson qelizat e muskulturës së lëmuar (QML)*

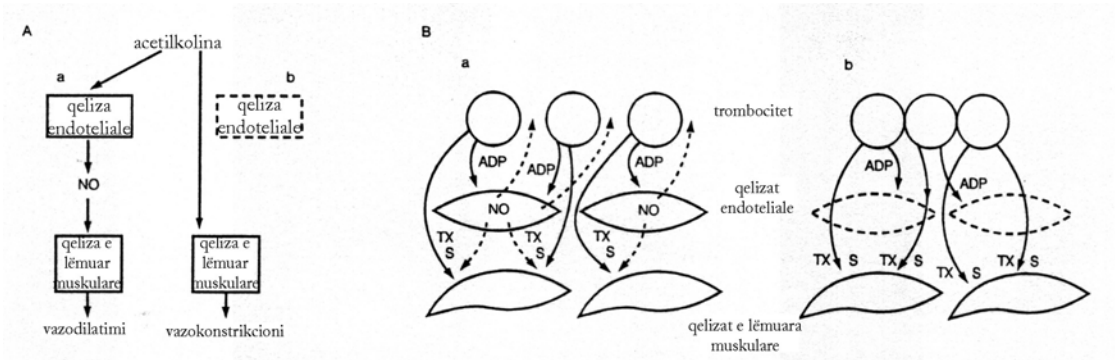


***Figura 10-30**. Prodhimi i pamjaftueshëm i NO dhe disfunksioni i endotelit. (A) vazokonstriksioni paradoksal acetilkolinik. (a) Acetilkolina në rrethana normale, duke vepruar nëpërmjet qelizave endoteliale dhe NO, shkakton vazodilatim. (b) kur qelizat endoteliale janë të dëmtuara, acetilkolina vepron drejtpërsëdrejti në qelizat e muskulaturës së lëmuar duke provokuar kontraksionin e tyre dhe vazokonstriksionin paradoksal. (B) Agregimi i trombociteve dhe veprimi vazokonstriktor i faktorëve trombocitarë. (a) Në rrethana normale, kur trombocitet agregojnë, lirojnë ADP i cili stimulon lirimin e NO nga qelizat endoteliale. NO pengon agregimin e mëtejshëm të trombociteve dhe i kundërvihet veprimit të faktorëve vazokonstriktorë trombocitarë (tromboksani A2 – Tx, serotonina – S). (b) Kur qelizat endoteliale janë të dëmtuara humbet veprimi mbrojtës i NO, prandaj intensifikohet agregimi i trombociteve dhe veprimi vazokonstriktor i faktorëve të tyre.*

Vëmendje e madhe i kushtohet monoksidit të azotit në patogjenezën e shokut septik. Në realitet, në makrofagje është gjetur forma NOS që sintetizohet veç në makrofagjet e aktivizuara të stimuluar me lipopolisakaridet bakteriale, IL-1, TNF-∀ dhe interferoni γ. Te sepsa makrofagët e aktivizuar me endotoksinë prodhojnë sasi të mëdha të NO i cili shpie në hipotension vazodilatator, hipoperfuzion indor e ashtu krahas mediatorëve tjerë merr pjesë në zhvillimin e shokut septik (shih. kap. 22. II. E).

Te të sëmurët me pamjaftueshmëri renale rritet përqendrimi i analogut të L-argininës e cila në mënyrë kompetitive e frenon NOS, e pakësojnë nivelin e L-argininës në plazmë dhe mund të induktojnë hipertension dhe dëmtim të sistemit imunologjik te të sëmurët uremik për shkak të prishjes së sintezës së NO në endotel dhe në makrofagje.

X. Radikalet e oksigjenit dhe radikalet tjera të lira

Radikalet e lira janë molekula ose pjesë molekulare të cilat përmbajnë elektron të paçiftëzuar në mbështjellësin e jashtëm elektronik. Elektroni i till i paçiftëzuar është valencë e lirë për të cilën arsye radikalet e lira kanë reaktivitet kimik shumë të theksuar me specificitet të ulët për reaktantë. Nga kjo del se kanë gjysmëjetë të shkurtër (ms deri :s) dhe reagojnë me komponime shumë të ndryshme. Duke u lidhur për molekulat në disponim ato nxitin reaksionet zinxhirore joenzimatike, sepse shumë komponime të porsaformuara kanë gjithashtu karakteristikat e radikaleve. Rëndësi të veçantë kanë radikalet me molekula të masës molekulare të vogël sepse mund të difuzionojnë shumë (>$8x10^{-5}$ cm²/s). Për radikalet e tilla janë të prekshme shumica e strukturave qelizore dhe molekulare (në kohëzgjatje prej 1:s vërshojnë më se 160 :m) gjë që paraqet bazën e veprimeve të tyre patogjenetike. Nga pikëpamja e ndërtimit kimik radikalet janë grup molekulash të llojeve të ndryshme, të cilat përfshijnë radikalet e oksigjenit (anioni superoksid, radikali perhidroksil dhe radikali hiroksil), monoksidi i azotit (NO), mesproduktet e rrugëve të caktuara metabolike, aminoradikali i protonuar (H_3N^+), anioni hipoklorit (OCl^-), si dhe elektroni i aktivizuar (e^-_{aq}).

***Tabela 10-8.** Shkalla e reduksionit të molekulave të oksigjenit përcakton reaktivitetin kimik të molekulave porsaformuara në sistemet biologjike*

Nr. i elektr. të shtuara	Forma e joprotonuar	Forma e protonuar	Emëri i komponim.	Reaktiviteti i molekulës
0	O_2		oksigjeni	inert
1	$O_2^{\bullet -}$	$HO_2^{\bullet}$ [a]	anioni super-oksid, radikali perhidroksil[c]	SR[b]
2	$O_2^{=}$	H_2O_2	peroksidi i hidrogjenit	SR
3	O^-,O=	$OH^{\bullet}$, H_2O[d]	radikali hidroksil	SR
4	$O^{=}$,O=	H_2O, H_2O	uji metabolik	inert

[a]Pika krahas simbolit tregon se komponimi përmban elktron të paçiftëzuar.
[b]SR =radikali i lirë.
[c]Radikali i superoksidit $HO_2^{\bullet}$, krijohet me protonimin e anionit superoksid, O_2^- Të dy format kanë cilësitë e radikaleve të lira.
[d]Gjatë reduksionit trevalentor të oksigjenit krahas radikalit hidroksil lind edhe molekula e ujit metabolik e cila kimikisht është inerte.

Radikalet e lira në ind krijohen në katër mënyrë: a) me reduksionin jo të plotë të oksigjenit, b) me reaksionet e katalizuara me enzime ose metale (reaksionet e ksantin-oksidazës, reaksioni i Fentonit), me radiolizën e

Tabela 10-9. *Radikalet e lira marrin pjesë në patogjenezën e dëmtimit indor te gjendjet e ndryshme klinik*

GJENDJA KLINIKE	MEKANIZMI I DËMTIMIT	PASOJAT PATOGJENETIKE NË ORGANIZËM
Sëmundja granulomatoze kronike	Mungesa e lindur e NADPH--oksidazës ose e mieloperoksidaza në neutrofile	Pakësim i aktivitetit baktericid të fagocitëve, që shpie në infeksione multiple të mushkërive, mëlçisë, lëkurës, palcës eshtërore etj.
Sindromi postradiativ	Me radiolizë të molekulave të vogëla (H_2O, O_2) lindin radikalet duke përfshirë edhe elektronin e aktivizuar	Radikalet e lira të krijuara dëmtojnë membranat dhe makromolrkulat, gjë që çon në vdekje qelizore, humbje të funksionit parenkimal, fibrozë dhe mutacion të materialit gjenetik në qelizë.
Gjendjet iskiemike hiperoksike	Hipoksia dhe hiperoksia në ind janë të përshtatshme për reduksion jo të plotë të oksigjenit	Teprica e radikaleve të lira të oksigjenit ul funksionin e parenkimës dhe shkakton vdekjen e qelizës me përgjigje inflamatore përreth
Dëmtimi indor postiskiemik reperfuzionues	Ksantin-dehidrogjeneza shndë-rrohet në ksantin-oksidazë	Me reperfuzionin e indit iskiemik me rrugë enzimatike krijohet tepricë radikale gjë që çon në zgjerimin e indit bazë iskiemik të dëmtuar (infarktit)
Hemokromatoza	Tepricë e hekurit në inde e fuqizon reaksionin e Fentonit	Radikalet e lira të oksigjenit japin ndikim pleiotrop në inde (cirozë e mëlçisë, dekompensim të zemrës, amenore, aspermatogjenezë etj.)
Mplakja	Grumbullim i proteinave karbonile dhe në lidhje të kryqëzuar	Pakësimi i rezervës funksionale të sistemeve organike manifestohet me insuficiencë, dekompensim dhe ndërprerje të punës së sistemeve

molekulave të vogëla (ujët, oksigjeni e tjera), si dhe d) si mesprodukte të metabolizmit të molekulave ekzogjene në inde (CCl_4 adrimicinë, parakuat, aloksan), të molekulave endogjene (sinteza e prostaglandinave, aktiviteti i citokromit P-450), dhe gjatë aktivizimit të trombociteve. Me reduksionin e pjesërishëm (njëvalente, dyvalente përkatësisht trivalente) të oksigjenit në inde krijohet anioni superoksid ($O_2^{\bullet-}$) dhe peroksidi i hidrogjenit përkatësisht radikali hidroksil ($OH^{\bullet}$), të cilët kanë karakteristikat e radikaleve të lira (tabela 10-8). Në secilën qelizë prodhimi ditor i radikaleve të lira është rreth $2\text{-}4x10^{10}$, gjë që është 2-4% i molekulave të gjithëmbarshme të reduktuara të oksigjenit gjatë fosforilimit oksidativ në mitokondre. hipoksia dhe hiperoksia janë të përshtatshme për reduksion jo të plotë të oksigjenit.

Pos kësaj, neutrofilet me ndihmën e NADPH-oksidazës dhe mieloperoksidazës prodhojnë radikale të lira të oksigjenit në shpërthimin oksidativ (angl. oxidative burst) gjatë takimit me mikroorganizma, duke u ngacmuar me imunokomplekse dhe me faktorë të tjerë nxitës (leukotrienin B4, lektine, $C5_a$ dhe estere forboli). Qelizat e nxitura konsumojnë oksigjen (rritet konsumimi deri në 50 herë), i cili megjithatë, nuk harxhohet për qellime energjetike, por për krijimin e radikaleve të lira.

Me reduksionin jo të plotë të oksigjenit krijohen peroksidi i hidrogjenit dhe anioni superoksid. Donori i hidrogjenit NADPH, që regjenerohet në rrugën fosfoglukonate. Kjo shkakton rritje të vrullshme të konsumimit të glukozës në neutrofile. H_2O_2 harxhohet për prodhimin e anionit hipoklorit (reaksioni I) të cilin e katalizon enzimi neutrofilik mieloperoksidaza. Anionet superokside konsumohen në relacionin Haber-Weissit ku në reaksion me peroksidin e hidrogjenit prodhohet radikali hidroksil (reaksioni II). Ky reaksion është i ngadalshëm dhe e shpejton dukshëm hekuri (reaksioni i Fentonit) (reaksioni III dhe IV):

$$Cl^- + H_2O_2 \xrightarrow{\text{mieloperoksidaza}} Ocl^- + H_2O \quad (I)$$

$$O_2^{\bullet-} + H_2O_2 \longrightarrow O_2\bullet + OH^- + OH^{\bullet} \quad (II)$$

$$O_2^{\bullet-}\ Fe^{3+} \longrightarrow Fe^{2+} + O_2^{\bullet-} \quad (III)$$

$$Fe^{2+} + H_2O_2^- \longrightarrow Fe^{3+}\ OH^- + OH^{\bullet} \quad (IV)$$

Anionet hipoklorite dhe radikali hidroksil janë mikrobicide të theksuara dhe ndërmjetës të reaksionit inflamator (shih kaptinën 15. II. B3). Aty anioni hipoklorit reaksioni me amoniaku dhe aminat krijon kloramine, të cilat gjithashtu shprehin veprim të fuqishëm mikrobicid. Mangësia e trashëguar në mieloperoksidazë manifestohet me disfunksion të përgjigjes së neutrofileve ndaj infeksionit me mikroorganizma (shih. tabl. 10-9).

Në gjendje hipoksie për shkak të ngritjes së përqendrimit brendaqelizor të kalciumit proteaza citoplazmike në ind shkëput një pjesë të enzimit ksantin-dehidrogjenazë, në ç'mënyrë ajo shndërrohet në ksantin-oksidazë. Ksantin-oksidaza në hipoksi me shumë efektivitet shfrytëzon molekulat e oksigjenit si akceptorë i elektroneve gjatë transformimit të hipoksantinës dhe ksantinës në acid urik. Në atë rast krijohen radikalet superokside. Gjatë rivendosjes së qarkullimit shtohet me vrull sasia e oksigjenit të kapshëm të cilin oksidaza ksantinike e shndërron në radikale. Kështu krijohet mbingarkesa momentale e indit me radikale, gjë që paraqet bazën e dëmtimit indor postiskiemik (shih kapt. 3. V. A4 dhe tabl. 10-9).

Gjatë absorbimit të fotoneve të rrezatimit jonizues në qelizë (shih kap. 20. IV. B1) energjia e fotnoneve harxhohet në nxitjen dhe jonizimin e molekulave të ujit.

Në këtë rast direkt ose indirekt prodhohen H_2O^+ , H_2O^-, H^+, H, OH^-, $OH^\bullet$ dhe e^-_{aq}. Ato radikale të krijuara me radiolizë janë ndërmjetësues i veprimeve të tërthorta të absorbimit të rrezatimit jonizues. Njëherësh edhe molekulat tjera të vogla (O_2, CO_2, N_2) duke reaguar me fotonin e rrezatimit prodhojnë radikale. Megjithatë, pasi që koncentrimi i molekulave të tilla në lëngjet trupore disa mijra herë më e vogël se dëndësia e ujit, radikalet e krijuara me radiolizë janë shumë më të rralla prandaj nga pikëpamja biologjike dukuri më pak e rëndësishme.

Qelizat e gjalla dhe indet janë të mbrojtura nga dëmtimet eventuale nëpërmjet sasive fiziologjike të radikaleve. Radikalet në ind menjanohen fiziologjikisht a) reaksionet e ligandit me molekulat e vogëla, kundëroksidansët dhe b) me reaksionet enzimatike (dismutaza-superokside, katalaza). Kundëroksidantët natyror janë vitamina K, A, C dhe E, koenzima Q, molkulat e tiolit (cisteina, cistamina, metionina, glutationi), Ubikuinoni, glukoza dhe peptidet katabolike në qelizë. Disa molekula ekzogjene mund të veprojnë në qelizë si kundëroksidanse (diferioksamina, EDTA).

Me reaksionet enzimatike radikalet e lira shndërrohen në molekula më pak toksike ose jotoksike. Superoksid-dismutaza (SOD) është metaloenzim. SOD-a mitokon-drike përmban Mn, kurse ajo citoplazmike Zn ose Cu. SOD-a e shndërron $O_2^{\bullet-}$ në H_2O_2 më pak toksik (reaksioni V), kuse katalaza e shndërron peroksidin e oksigjenit në ujë dhe në një molekulë të oksigjenit (reaksioni VI)

$$2O_2^{\bullet-}\ 2H + \xrightarrow[\text{SOD-ZN, SOD-Cu, SOD-Mn}]{} H_2O_2 + O_2 \qquad \text{(V)}$$

$$2H_2O_2 \xrightarrow[\text{Katalaza}]{} 2H_2O_2 + O_2 \qquad \text{(VI)}$$

Dëmtimet në inde shkaktohen si pasojë e prodhimit të tepruar të radikaleve ose e dobësimit të mekanizmave mbrojtës. Ndikimi i radikaleve në makromolekula në qelizë manifestohet në proteina, acide nukleinike dhe në lipide. Në tabelën 10-10 janë theksuar përfundimet e mundshme të reaksioneve të molekulave qelizore dhe radikaleve të lira. Ndryshimet proteinike manifestohen selektivisht në molekulat e arritshme, si ndryshime në ndërtim ose në funksion. Duke qenë se gjysmëjeta e natyrshme e proteinave qelizore është nga disa minuta deri në disa ditë, dëmtimet radikaleske shpesh nuk manifestohen. Në realitet, molekulat proteinike të porsasintetizuara shpejt e marrin rolin e të dëmtuarave, për ç'arsye mund të mos jetë i pranishëm disfunksioni sistemik ose ai është me karakter kalimtar.

Në acidet nukleinike radikalet shkaktojnë dëmtime të nduarnduarshme (modifikimi i bazave, dërmimi, mutacionet, lidhja e kryqëzuar, shih kap. 2. A1). Në qoftë se dëmtimet e tilla nuk riparohen shkaktohen mutacionet. Për këtë arsye radikalet e lira të oksigjenit konsiderohen karcinogjen të rëndësishëm.

Radikalet e lira bashkëveprojnë në patogjenezën e aterosklerozës duke oksiduar grimcat-LDL të cilat ashtu fitojnë cilësi të forta aterogjenesh (shih kap. 5. II. B2). Në tabelën 10-9 janë përmbledhur gjendjet klinike te të cilat radikalet e lira paraqesin ura lidhëse patogjenetike në mes të shkakut dhe manifestimit të sëmundjes.

Tabela 10-10. *Pasojat molekulare dhe qelizore të reaksioneve molekulave fiziologjike dhe radikaleve të lira*

LLOJI I MOLE KULËS	NDRYSHIMET MOLEKULARE	PASOJA QELIZORE
LIPIDET	- peroksidimi i lipideve	- perforimi i membranës me përshkuesh mëri të shtuar - vdekje e qelizës - grumbullim i lipideve të peroksiduara në procesin e mplakjes (lipofuscina)
PROTEINAT	-karbonilimi[a] -lidhja e kryqë-zuar e amino-acideve	- shpejtim i katabolizmit të proteinave e shkurtim konsekutiv i gjysmëjetës së molekulave në qelizë - rënie e aktivitetit enzimatik - ndryshim i antigjenitetit molekular
ADN	- mutacionet	- ndryshim i ekspresionit gjenetik - humbje e heterozigotetit

[a] në Trp, Phe dhe Tyr, me oksidimin e katalizuar të metalit.
[b] Radikali hidroksil shpejton formimin e lidhjes –S-S- (në Met dhe Cys), lidhja Tyr-Tyr në zinxhirët anësorë të proteinave dhe në mes të proteinave, si dhe fragmentimi, gjë që në tërësi e shpejton katabolizmin.

Mekanizmat patogjenetik që përfshijnë radikalet e lira bashkëveprojnë në procesin e mplakjes. Ndërrimet e posttranslacionit të proteinave, duke përfshirë edhe kabonilimin e proteinave (tbl. 10-10) theksohen me moshim. Rreth 10% e proteinave të të porsalindurit në qelizë karbonilohet, e kjo pjesëmarrje rritet gati linearisht me moshim, ashtu që në moshën 70 vjeçare qelizat përmbajnë 60-70% proteina të karboniluara. Ndërrimet e tilla proteinike, së bashku me ndryshimet e grumbulluara në AND dhe lipide (lipofuscinë, ceroid) janë bazë e zvogëlimit progresiv të funksionit të sistemeve organike dhe organizmit. Humbja e funksionit patofiziologjikisht manifestohet si pakësim i rezervës funksionale, insufi-ciencë dhe dekompensim i sistemit (shih kap. 18. V).

XI. Testimi i aktivitetit të komponi-meve endogjene biologjikisht aktive

Mënyra më e vjetër e testimit të pjesës dermuese të komponimeve endogjene biologjikisht aktive është prova biologjike. Më vonë me metoda të tjera të cilat kanë dhënë informata më të sakta ka pasur sukses që disa nga ato komponime të përcaktohen në mënyrë kuantitative në serum

dhe në inde, mirëpo për shumë komponime prova biologjike (natyrisht e përsosur), vazhdon të jetë më e sakta dhe më e lira metodë e testimit.

Si shembull i provës biologjike e përmendim eksperimentin e bazuar në teknikën e superfuzionit të indeve të caktuara. Me ndihmën e saj mund të konstatohet aktiviteti biologjik i prostaglandinave, përkatësisht ndikimi i tyre në sistemin reninë-angiotenzinë dhe kalikreinë-kininë.

Me ngushtimin e arteries renale te qeni i anestezuar provokohet tajimi i prostaglandinave në gjakun venoz të veshkës iskiemike, kurse prania e tyre vihet në dukje duke e kaluar gjakun nëpër sistemin kaskador të lidhur në indet e izoluara të shtazës, gjë që shkakton tkurrjen e atyre indeve. Kur gjaku lëshohet nëpër të njëjtin sistem indor, nuk ndodh kontraksioni, gjë që tregon se gjatë kalimit të prostaglandinave të tajuara në veshkën iskiemike nëpër mushkëri janë zbërthyer. Megjithatë, në gjakun arterial mund të vihet në dukje angiotenzina II, lirimi i së cilës shkaktohet nga iskiemia renale. Veshka pastaj provokon tajimin e prostaglandinave nga veshka kontralaterale.

Sistemi kaskador i përmendur i indeve të ndryshme mund të plotësohet edhe ashtu që në sistem shtohen lëndë të caktuara bllokuese duke përjashtuar ashtu ndikimin e komponimit të vëzhguar në ndonjë prej indeve në sistem.

Shumë më i thjeshtë prej kësaj është prova biologjike për matjen e angiotenzinës II. Duke injektuar plazmën në të cilën dëshirohet matja e aktivitetit angiotenzinik dhe sasisve të ndryshme të njohura të angiotenzinës II standarde te nefrektomia bilaterale e minjve të mëdhenjë, maten dhe krahasohen ndryshimet në shtypjen e gjakut.

Për matjen e koncentrimeve shumë të vogëla të komponimeve endogjene biologjikisht aktive sot më shpesh shfrytëzohen metodat e ndryshme imunokimike. Me ndihmën e radioimuno-testit (RIA) mund të matet praktikisht sasia e pothuaj të gjitha hormoneve gastrointestinale dhe neuropeptideve, reninë-angiotenzi-nës, faktorëve të komplementit, C_1-esterazës, C_2 dhe C_3, serotoninës, PGE_1, PGA_2 dhe PGF_2 në serum.

Ria është metodë shumë e saktë dhe e ndjeshme me ndihmën e së cilës mund të maten përqendrime shumë të ulëta të komponimeve. Mangësia e saj qëndron në atë se me të nuk mund të dallohen polipeptidet aktive prej pjesëve biologjikisht joaktive të polipeptideve. Kjo ka shumë rëndësi kur maten hormonet që kanë më shumë forma molekulare të ngjashme e me aktivitet të ndryshëm biologjik.

Radiomunotetstit deri diku i ngjan imunotsti enzimatik (ELISA – angl. enzyme-linked immunosorbent assay) i cili gjithashtu mund të shfrytëzohet për matjen e përqendrimeve të disa komponimeve endogjene biologjikisht aktive, para së gjthash hormoneve. Fillimisht enzimi i caktuar e i purifikuar lidhet për kundërtrupin specifik, i cili pastaj lidhet për antigjen, d.m.th. komponimi të cilin e hulumtojmë. Aktiviteti i enzimit pastaj matet në mënyrë citokimike, kurse paraqet sasinë e antigjenit të lidhur. Imunotesti i till enzimatik është bërë p.sh. për matjen e sasisë së angotenzinës I me ç'rast është shfrytëzuar enzimi ß-D-galaktozidazë.

Për matjen e aktivitetit të hormoneve gastrointestinale dhe neuropeptideve, por edhe të disa komponimeve të tjera endogjene biologjikisht aktive në inde, kryesisht bëhet fjalë për teknika që bazohen në imunofluorescencë dhe imunocitokimi.

Nga teknikat imunofluorescente parapelqehet testi i tërthortë që konsiston në shtimin e kundërtrupit të pamarkuar drejtpërsëdrejti në mostrën indore, e pastaj shtohet antiserumi kundërimunoglobulinik, i shenuar me ngjyrë fluorescente. Kësaj metode i gjason e ashq. teknika e vënies në dukje të komplementit, vetëm se te kjo e fundit me ngjyrë fluorescente shenjohet kundërtrupi i drejtuar kundër komponentave të komplementit.

Një nga teknikat imunocitokimike më të aplikuara shfrytëzon kundërtrupin e pashenuar dhe enzimin peroksidazë. Realizohet njësoj sikurse ELISA. Aktivitetin e peroksidazës në ind, prandaj edhe të komponimit të analizuar, në atë rast mund ta vëm në dukje lehtë nëpërmjet mikroskopisë optike.

Histamina dhe disa komponime të tjera endogjene biologjikisht aktive vihen në dukje me mikroskopinë fluorescente, përkatësisht në mënyrë histofluorimetrike. Për shkak të veprimit të O-ftaldialdehidit në mediumin bazik në ind ngjet fluorescenca në qeliza që përmbajnë histaminë. Mikrospektrofluorimetria bazohet në dallimet e histaminës dhe disa komponimeve tjera (p.sh. serotoninë, noradrenalinë, dopaminë etj.) në maksimumet eksitatore përkatësisht emisive. Në realitet, në fluorescencë janë të pranishme dy lloje spektri. Spekri eksitues është ai te i cili në rast ndryshimi të gjatësisë valore të dritës, e cila nxitë fluorescimin, mat intensitetin e dritës së emituar (fluorescimi) me gjatësi valore të caktuar fiktive. Te spektri emitues i dritës me gjatësi valore të caktuar e cila nxit fluorescimin mat shpërndarjen relative të dritës së emituar në pjesën e dukshme të spektrit. Duke matur dallimet në maksimu-met eksituese përkatësisht emisiv, mund të konstatohet saktësisht se për çfarë komponimi bëhet fjalë në inde.

Histamina në gjak tregohet me provë biologjike në ileumin e kavjes. në mënyrë fluoremetrike, me metoda radioimunologjike ose me ndihmën e metodës kromatografia hiperpresive.

Serotonina në inde vihet në dukje kryesisht në mënyrë imunocitokimike dhe citokimike. Në mënyrë citokimike fillimisht indi fiksohet, pastaj përpunohet me oksid osmik (O_sO_4). Me mikroskopinë elektronike në vazhdim në inde mund të vihen në dukje vezikulat e ngjyrosura me kontrast të mbushyra me serotoninë. Serotonina mund të matet dhe të konstatohet edhe në mënyrë fluorimetrike sepse ninhidrina, madje edhe më fuqishëm O-ftalaldehid, në prani të thartinës së fortë e shndërrojnë serotoninën në komponim fluoreshent intensiv. Serotonina në gjak matet në mënyrë spektrofotometrike ose me ndihmën e RIA-së.

Testimi i aktivitetit të faktorit të Hagemanit bazohet në rolin që ai ka në fillimin e procesit të koagulimit me rrugën e brendshme. Në realitet, kur plazma kontakton me xham ose me ndonjë lëndë tjetër të patretshme, p.sh. me kaolinë. Faktori i Hagemanit aktivizohet. Në qoftë se atëherë shtohet plazma në të cilën faktori i Hagemanit nuk është i pranishëm, faktori i Hagemanit e plazmës së mëparshme e aktivizon faktorin e XI nga plazma pa faktor të Hagemanit. Koha e koagulimit në atë rast është funksion i përqendrimit të faktorit të Hagemanit në plazmën e shqyrtuar.

11

Çrregullimet e rregullimit neurovegjetativ

(Zh. Reiner)

Përmbajtja

I. Transportuesit dhe receptorët në sistemin nervor autonom 359
II. Mekanizmi i zanafillës së çrregullimeve të funksioneve autonome 363
A. ÇRREGULLIMET QENDRORE TË SISTEMIT NERVOR AUTONOM 363
B. ÇRREGULLIMET E TRANSPORTIT SINAPTIK DHE RECEPTORËVE NË SISTEMIN NERVOR AUTONOM 363
III. Faktorët psikosomatik të zhvillimit të procesit patologjik 364
IV. Çrregullimet e funksionit të sistemeve organike për shkak të çrregullimeve të inervimit autonom 365
A. ÇRREGULLIMET KARDIOVASKULARE 365
B. ÇRREGULLIMET E TRAKTIT DIGJESTIV 367
C. ÇRREGULLIMET E URINIMIT 368
D. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONEVE SEKSUALE 369
E. ÇRREGULLIMET E DJERSITJES 370
F. ÇRREGULLIMET E SYVE 370
V. Dëmtimet difuze të sistemit nervor autonom 371
VI. Testet e vlerësimit të funksionit neurovegjetativ 372
A. TESTET E VLERËSIMIT TË FUNKSIONIT TË SISTEMIT PARASIMPATIK 372
B. TESTET E VLERËSIMIT TË FUNSIONIT TË SISTEMIT SIMPATIK 373

Komunikimi i njeriut me ambientin vijon përmes sistemit motorik dhe ndiesor nervor, ndërsa sistemi autonom (vegjetativ) është përgjegjës për mbajtjen e funksioneve themelore jetësore. Më të rëndësishmet nga këto funksione janë puna e zemrës, rregullimi i shtypjes së gjakut, mbajtja e irigimit të organeve sipas nevojave momentale, rregullimi i vëllimit dhe përmbajtjes së lëngut jashtëqelizor, mbajtja e temperaturës së trupit, aktiviteti i muskujve të lëmuar të organeve abdominale, rregullimi i punës së gjëndrave, etj.

Sistemi autonom nervor nuk është nën kontrollin e vullnetshëm, por me sistemin nervor qendror është i lidhur ngusht me reflekset e shumtë dhe me rrugë autonome. Ndarja e qartë në sistemin nervor somatik dhe autonom në të vërtetë nuk ekziston as në kuptimin anatom, as në atë funksional. Kështu psh. edhe sistemi nervor somatik, edhe ai autonom inervojnë mëshikzën urinare, me ç'rast urina ekskretohet nën mbikqyrjen e vullnetshme, edhe pse mëshikëza në thelb funksionon në mënyrë autonome. Edhe në ato organe që janë të inervuara vetëm me nerva autonomë (psh. zemra dhe enët e gjakut) deri diku mund të ndikohet vullnetshëm, posaçërisht kur kjo ushtrohet (fakirët indas e të ngj.), kështu që mund të ndryshohet frekuenca e zemras apo shtypja e gjakut.

Nervat autonomë janë të ndërtuar ashtu që informatat barten përmes dy neuroneve. Trupi i qelizës së neuronit parasinaptik dhe paraganglional gjendet në sistemin nervor qendror. Aksoni i saj, që ka mbështjellësen mijelinike, krijon sinapsë me neuronin postsinaptik apo postganglional i cili gjindet në ganglionin autonom. Nga ky ganglion aksoni postganglional, i cili nuk ka mbështjellëse mijelinike, arrinë deri në indin dhe dhe organin që e inervon. Më të rëndësishmit nga këto inde janë muskujt e lëmuarë të organeve abdominale.

Fal lidhjeve që ekzistojnë midis korës së trurit të madh dhe qendrave autonome në sistemin limbik harmonizohet aktiviteti i sistemit nervor autonom me funksionet më të larta të trurit. Hipotalamusi (gjegjësisht pjesa e tij joendokrine) është ndërmjetësues i rëndësishëm midis korës së trurit dhe sistemit autonom. Ai është pjesë e sistemit limbik dhe është i lidhur me ato pjesë të lobit temporal dhe frontal të trurit që janë të rëndësishëm për zanafillën e emocioneve dhe të sjelljes. Në te harmonizohen informatat mbi ambientin dhe brendinë e organizmit dhe nën mbikqyrjen e tij mbahet homeostaza në organizëm.

Ndarja klasike, e vrazhtë e sistemit nervor autonom në simpatik dhe parasimpatik është gjithnjë e më pak e arsyeshme, por megjithatë ende përdoret dhe në këtë kapitull do të përmenden (fig. 11-1 dhe 11-2).

I. Transportuesit dhe receptorët në sistemin nervor autonom

Fijet nervore paraganglionale simpatike dhe parasimpatike tajojnë acetilkolinën, e cila është transportuese edhe në neuronet postganglionale parasimpatike. Të gjitha fijet që e tajojnë, quhen *kolinergjike*. Noradrenalina është transportues i neuroneve postganglionale simpatike të cilat andaj edhe quhen *adrenergjike*. Disa neurone postganglionale simpatike megjithate janë kryesisht kolinergjike, dhe ate ato që inervojnë gjëndrat ekrine yndyrore, mitren, enët e gjakut të muskujve skeletorë dhe muskujt erektorë të qimeve. Bërthamën e gjëndrës mbiveshkore, e cila sipas shumë karakteristikave i përgjigjet neuronit simpatik postganglional (është e inervuar me neurone simpatike paraganglionale kolinergjike), tajon adrenalinë dhe herë herë noradrenalinë (vetëm në hipoglikemi)

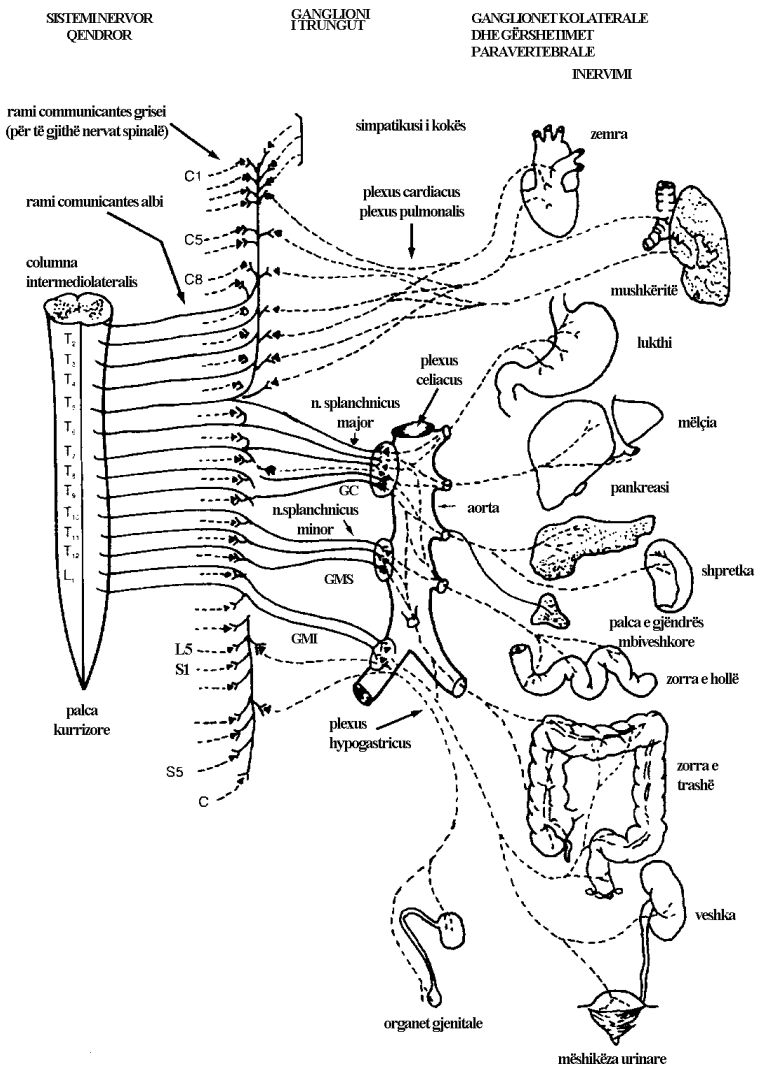


Figura 11-1. *Pjesa simpatike e sistemit nervor autonom. Fijet simpatike dalin nga rajoni intermediolateral të palcës kurrizore dhe me nervat e sipërm spinal vijnë deri në ganglionet simpatike periferike (fijet paraganglionale, vijat e plota), prej nga fijet postganglionale (vijat e këputura) inervojnë organet abdominale, enët e gjakut, folikulet e qimeve, gjëndrat e djersës dhe bërthama e gjëndrës mbiveshkore. GC = ganglion celiacus; GMS = ganglion mesentericum superior; GMI = ganglion mesentericum inferior; C = n. coccygeus*

në qarkullim. Këto substanca pastaj me gjak (gjegjësisht si hormone) vijnë deri te organet e largëta dhe atje veprojnë në receptorët adrenergjike (fig. 11-3). Pasi që informatat e fituara nga periferia me fijet aferente autonome (por edhe me ato somatike) përpunohen dhe integrohen në qendrat autonome, dërgohen ngacmimet depolarizuese eferente. Informata të cilën e përmbajnë këto impulse me neurotransmitorë, me ndërmjetësimin e receptorëve specifikë bartet nga membrana presinaptike në atë postsinaptike. Reakcioni i neurotransmitorit me receptorin bazohet në principin "krejt ose asgjë", gjegjësisht receptori nuk mund të reagon vetëm pjesërisht. Substancat të cilat lidhen për ndonjë receptor quhen *agonistë*, ndërsa ato të cilat e pengojnë lidhjen e agonistëve për receptorë quhen *antagonistë.*

Ekzistojnë dy lloje të receptorëve për acetilkolinë: muskarinik (të quajtur kështu për shkak se agonisti i acetilkolinës muskarina mund të lidhet për ta në mënyrë specifike) dhe nikotinik (për ta mund të lidhet në mënyrë specifike agonisti tjetër i acetilkolinës – nikotina). Receptorët në ganglionet autonome, kryesisht janë nikotinikë, e vetëm një numër i papërfillshëm është muskarinik dhe i atyre që lidhin në mënyrë specifike dopaminën. Receptorët acetilkolinik muskarinik gjenden kryesisht në indet e cakut të cilat i inervojnë fijet autonome, gjegjësisht në qelizat e gjëndrave, në qelizat e muskujve të lëmuar, etj. Dallimi midis këtyre dy llojeve të receptorëve acetilkolinik është i rëndësishëm për shkak se substancat antikolinergjike, si psh. atropina dhe skopolamina, lidhen për receptorët muskarinikë, por nuk veprojnë në ata nikotinikë. Andaj shkaktojnë paralizën parasimpatike, punën e shpejtuar të zemrës, ndërprerje të djerësitjes, etj.) por jo edhe dobësimin e muskujve. Substancat antikolinesterike, siç është *prostigmina*, intensifikojnë veprimet

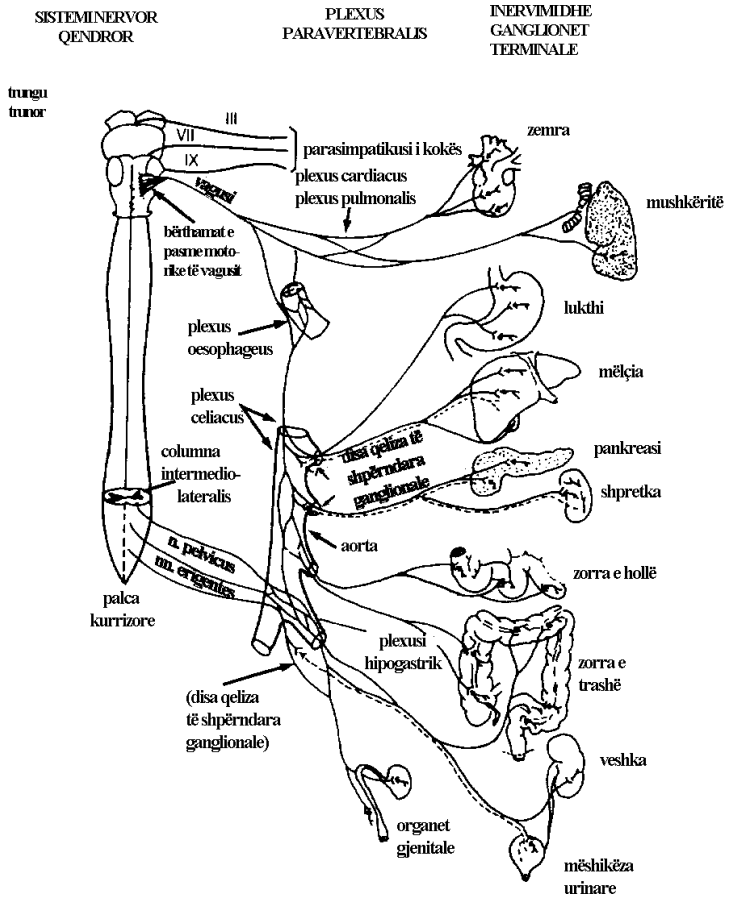


Figura 11-2. *Pjesa parasimpatike e sistemit nervor autonom. Përbëhet nga pjesa tronore dhe ajo sakrale. Në pjesën trunore fijet parasimpatike dalin me nervat e trurit nga sistemi nervor qendror dhe krijojnë sinapsat në ganglionet parasimpatike jashtë trurit, e prej këtu fijet periferike inervojnë indet: ato nga nervi III i trurit – sfinkterin e bebzës, nga VII – gjëndrat submaksilare dhe submandibulare të pështymës, nga IX – gl. parotis, kurse ato nga X – ezofagun, bronket, zemrën, lukthin, pankreasin, zorrën e hollë dhe pjesën proksimale të zorrës së trashë. Në pjesën sakrale fijet parasimpatike dalin nga palca kurrizore së bashku me nervat sakralë S2 – S3 dhe inervojnë pjesën distale të zorrës së trashë, rektumin, mëshikzën urinare dhe organet e jashtme gjenitale. Fijet postganglionale janë të paraqitura si shkojnë nga neuroni; ato të prezentuara me vijen e plotë lidhen me pleksusin mijenterik, kurse ato të prezentuara me vijën e këputur përfundojnë drejt në indin e cakut.*

e acetilkolinës në që të dy llojet e receptorëve. Për këtë arsye si dukuri përcjellëse e mjekimit të miastenia gravis (shih kapit. e 32-të, II) me këto substanca zë fill ngacmimi i tepruar i sistemit parasimpatik që manifestohet me barkëqitje, me tajim të shtuar të pështymës dhe me pengesa në të parë. Këto veprime mund të parandalohen me substancat e ngjashme me atropinën e që me këtë rast mos të zvogëlohen veprimet pozitive të këtyre medikamenteve në forcën muskulare.

Ekzistojnë poashtu dy lloje të receptorëve adrenergjikë, α dhe β. Për receptorët α kryesisht lidhet noradrenalina dhe atëherë shtrëngohen enët e gjakut, zgjërohen bebëzat dhe shtrëngohen muskujt e erektorëve të qimeve.Ekzistojnë edhe dy nënlloje të këtyre receptorëve. Këto janë α_1 në membranat postsinaptike dhe α_2 të cilët gjenden në membranat parasinaptike ku me gjasë frenojnë lirimin e neurotransmitorëve të noradrenalinës dhe acetilkolinës nga membrana parasinaptike duke vepruar si pjesë e mekanizmit me lidhje të përkundërt.

Për receptorët β lidhen adrenalina dhe noradrenalina dhe atëherë relaksohen muskujt e enëve të gjakut, duodeni, bronket dhe muri i zorrëve si dhe shpejtohet puna e zemrës. Ekzistojnë dy nënlloje të këtyre receptorëve: receptorët β_1 janë përgjegjës për shpejtimin e punës së zemrës dhe kontraktilitetin e muskulit të zemrës, ndërsa receptorët β_2 ndërmjetësojnë në relaksimin e muskulaturës së lëmuar të bronkeve dhe enëve të gjakut. Njohja e dallimeve midis këture receptorëve ka mundësuar prodhimin e bashkëdyzimeve të cilat veprojnë si agonistë apo antagonist të receptorëve specifikë. Për shembull, *salbutamoli*, i cili përdoret në mjekimin e astmes bronkiale, stimulon receptorët β_2 të muskujve të lëmuar të bronkieve, por nuk vepron në receptorët β_1 të zemrës kështu që me ta arrihet dilatimi i bronkeve pa shpejtim të padëshiruar të frekuencës së zemrës.

Receptorët nuk janë të përhershëm në qeliza por pandërpre krijohen dhe zbërthehen. Numri i tyre varët nga sasia e neurotransmiterëve dhe agonistëve. Sasitë më të mëdha të

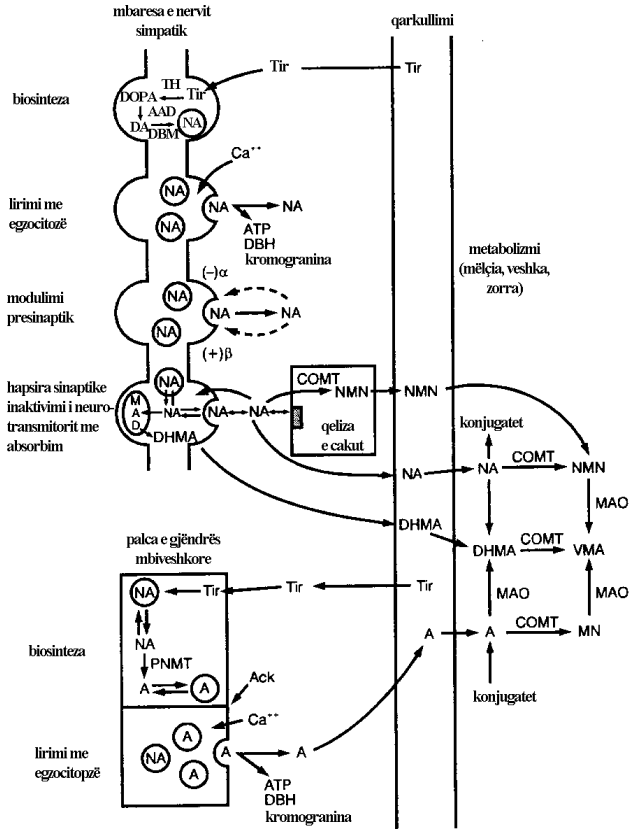


Figura 11-3. *Sinteza, lirimi dhe metabolizmi i kateholamineve në sistemin nervor autonom. Aminoacidi tirozina (Tir) me veprimin e hidroksilazës tirozinike (TH) hidrolizohet kështu që zë fill dehidroksi-fenilalanina (DOPA) e cila me veprimin e dekarboksilazës L-amino-acidike (AAD) shndërrohet në dopaminë (DA). Dopamina me veprimin e β-hidroksilazës dopaminike (DBH) hidrolizohet në pozitën β të vargut anësor kështu që krijohet noradrenalina (NA). Në bërthamën e gjëndrës mbiveshkore (BGjM) dhe në neuronet qendrore adrenergjike NA me veprimin e feniletanolaminë-N-metil-transferazës (PNMT) N-metilohet dhe krijohet adrenalina (A). Kateholaminet në mëlçi dhe në veshkë katabolizohen me veprimin e katehol-O-metil-transferazës (COMT), me ç'rast vie deri te O-metilimi në grupin metahidroksil apo me veprimin e enzimit mitohondrial monoaminooksidazës (MAO) dezaminohen në mënyrë oksidative. Ky enzim nuk ka rol të madh në katabolizmin e kateholamineve nga gjaku, por është i rëndësishëm për rregullimin e grumbullimit të kateholamineve në mbaresat e nervave periferike simpatike. Produkte përfundimtare të katabolizmit të kateholamineve janë acidi vanil-bademik apo 3-metoksi-4-hidroksi-bademik (VMA) dhe metanefrinet (MN dhe NMN).*
Kateholaminet grumbullohen në mëshikëza (në këtë marrin pjesë ATP, kalciumi dhe proteina specifike kromogranina) dhe me ekzocitozë tajohen nga qeliza e SNQ, gjegjësisht nga mbaresat e fijeve nervore simpatike. Acetilkolina nga nervat paraganglionale simpatike, i krijuar me esterifikimin (me veprimin e kolinë-acetilazës) e kolinës së reapsorbuar përmes membranës parasinaptike, stimulon tajimin nga qelizat e SNQ. Ekzocitoza zë fill ashtu që hyrja e kalciumit shkakton bashkimin e membranave të vezikulave me membranën qelizore dhe hedhjen e përmbajtjes së mëshikzës në hapsirën jashtëqelizore. Në mbaresat e nervave simpatik tajimi i NA vijon në mënyrë të njëjtë, pos që ndryshimi i potencialit akcional është ngacmim për ekzocitozë. Noradrenalina nga hapsira sinaptike pas lidhjes për receptorë, në mënyrë aktive i reapsorbojnë mbaresat e nervave sinaptikë. Në to kjo grumbullohet në vezikula dhe tajohet me rastin e ngacmimit të ardhshëm. Për dallim nga aminet në mëshikëza që janë të mbrojtura, aminet në citoplazmë me veprimin e MAO dezaminohen në mënyrë oksidative në metabolite joaktive kështu që për këtë arsye, një pjesë e kateholamineve që e reapsorbojnë qelizat tjera (glia) zbërthehet me dezaminimin oksidativ. Një pjesë e NA e cila arrinë në qarkullim, e zbërthen enzimi COMT. Acetilkolina në membranën postsinaptike të sistemit kolinergjik hidrolizohet shpejtë me veprimin e acetilkolinë-esterazës kështu që reapsorbohet vetëm pjesa e saj alkoolike (kolina).

neurotransmiterëve apo agonistëve zvogëlojnë numrin e receptorëve. Shembull është zvogëlimi i veprimeve të stimulatorëve të receptorëve β_2 për shkak të zvogëlimit të numrit të receptorëve β_2 të muskujve të lëmuar të bronkieve pas dhënies së gjatë të këtyre barërave astmatikëve.

II. Mekanizmi i zanafillës së çrregullimeve të funksioneve autonome

Çrregullimet e sistemit nervor autonom kryesisht zëjnë fill për shkak të çrregullimeve qendrore apo për shkak të çrregullimeve të transportit sinaptik.

A. ÇRREGULLIMET QENDRORE TË SISTEMIT NERVOR AUTONOM

Nga këto çrregullime, më të rëndësishmet janë ato të rregullimit të temperaturës së trupit. Meqë hipotalamusi është qendra kryesore e rregullimit të temperaturës së trupit, dëmtimet e kësaj pjese të trurit shkaktojnë *hipoterminë* apo *hiperterminë*. Në dëmtimet e pjesës së pasme të talamusit dhe të mezencefalonit shkaktohet *poikilotermia*, gjegjësisht ndryshimi i temperaturës së trupit për më shumë se 2 °C nën ndikimin e temperaturës së ambientit, kryesisht në kuptimin e hipotermisë.Meqë jorrallë, pos rrugëve autonome për mbikqyrjen e temperaturës së trupit, janë dëmtuar edhe rrugët të cilat mbikqyrin ndiesinë e të nxehtit apo të ftohtit, shumica e të sëmurve as nuk është e vetëdishme psh për të ftohurit dhe nuk e ndienë nevojen për t'u ngrohur. Pos në rastet e pikës së trurit, lëndimit, encefalitit dhe mungesës së tiaminës, kjo gjendje është e shpeshtë në njerëzit e moshuar, kështu që këta janë posaçërisht të ndieshëm në ndryshimet e temperaturës së ambientit, e posaçërisht të të ftohtit (hipotermia aterosklerotike senile).

Në rastin e dëmtimeve të palcës kurrizore, posaçërisht të pjesës së qafës, poashtu mund të vie deri te hipotermia për shkak të ndërprerjes së rrugëve simpatike të cilat e mbikqyrin temperaturën e trupit me dilatim dhe konstrikcion të enëve të gjakut dhe me djerësitje, por edhe për shkak të ndërprerjes së rrugëve motorike të cilat kontrollojnë dridhjen. Hipotermia paroksizmale, gjegjësisht ataqet e temperaturës së ulur të trupit deri në 32 °C, janë të përcjellur ndonjëherë me djerësitje, skuqjen e lëkurës, hipotension, hipoventilim, aritmi të zemrës dhe me lotim, zënë fill për shkak të dëmtimit të hipotalamusit apo për shkak të mungesës së lindur të corpus callosum.

Hipotermia mund të paraqitet në rastet e lëndimeve më të mëdha të kokës, gjakderdhjeve spontane në pjesën e përparme të hipotalamusit apo në ventrikulin e tretë, e më rrallë pas dëmtimit të pjesës qafore apo torakale të palcës kurrizore.

Çrregullimet tjera qendrore të sistemit autonom janë përmendur në pjesët tjera të këti kapitulli (shih pjesën IV).

B. ÇRREGULLIMET E TRANSPORTIT SINAPTIK DHE TË RECEPTORËVE NË SISTEMIN NERVOR AUTONOM

Çrregullimet në sinapsa mund të ndahen në: 1. çrregullimet e sintezës dhe lirimit të neurotransmiterëve, 2. krijimi tepër i shpejtë apo tepër i ngadalshëm i neurotransmiterëve nga afërsia e receptorëve, 3. numri tepër i madh apo tepër i vogël dhe paaftësia funksionale e receptorëve. Çrregullimet e sintezës së noradrenalinës zënë fill për shkak të zvogëlimit të aktivitetit të enzimeve të cilët marrin pjesë në sintezën e saj. Për sheëmbull, në miokardin e zemrës së dekompenzuar është i zvogëluar aktiviteti i tirozinë-hidroksilazës dhe sintezës së noradrenalinës. Mungesën e lindur të β-hidroksilazës dopaminike e gjejmë në çrregullimet e trashëguara të sistemit autonom (disautonomia familjare dhe insuficienca autonome idiopatike, shih pjesën V).

Disa substanca stabilizojnë membranat, me çka pengohet lirimi i neurotransmitorit. Kështu vepron toksina e *Clostridium botulinum*-it e cila pengon lirimin e acetilkolinës nga mëshikëzat e mbaresave nervore. Meqë acetilkolina nuk lirohet as në sinapsat neuromuskulare në botulinizëm, zë fill paraliza e muskujve, megjithëse lidhja e acetilkolinës për receptore nuk është e ndryshuar.

Në humbjen e neurotransmitorëve nga afërsia e receptorëve ndikojnë disa barëra të cilat frenojnë aktivitetin e monoamino-okidazës (fig. 11-3). Meqë sasia e noradrenalinës dhe kateholamineve të tjera është në përpjestim të zhdrejtë me aktivitetin e këti enzimi, ndryshimet e aktivitetit të tij çrregullojnë punën e pjesës adrenergjike të sistemit autonom të sistemit nervor. Substancat siç janë estret e acideve fosforike (bashkëdyzimet organofosforike) dhe karbamatet të cilat përdoren si pesticide apo krijohen gjatë procedurave teknologjike industriale frenojnë aktivitetin e enzimit acetilkolinesterazës kështu që acetilholina grumbullohet në hapsirat sinaptike. Kjo stimulon për së tepërmi depolarizimin postsinaptik kështu që zënë fill çrregullimet e sistemit autonom (shih kapit. e 21-të, III.B).

Hormonet e gjëndrës tireoide rrisin numrin e receptorëve β-adrenergjik në zemër, por jo edhe në mushkëri, me çka shpjegohet ndieshmëria më e madhe e hipertireotikëve në stimulatorët e receptorëve β-adrenergjik.

Kur me qëllim të mjekimit jepen antagonistët adrenergjik apo rezervat e kateholamineve në organizëm janë të zvogëluara, për shkak të rritjes së numrit të receptorëve β-adrenergjik, mund të rritet ndieshmëria në noradrenalinë apo në agonistët e saj. Kjo ngjanë psh. në rastin e ndërprerjes së përnjëhershme të mjekimit me propranolol (blokator i β-receptorëve) kur për shkak të këti çrregullimi mund të shkaktohen aritmitë e zemrës apo ishemia e miokardit.

Aritmitë e shpeshta të zemrës në të sëmurit me ishemi të miokardit shpjegohet me rritjen e numrit të receptorëve β-adrenergjik (rritja rregulluese). Mirëpo, në zemrën e dekompenzuar, sasia e receptorëve β-adrenergjik është e

zvogëluar me gjasë për shkak të rritjes së përhershme të stimulimit simpatik (zvogëlimi rregullues, prej anglishtes down-regulation). Kjo zvogëlon përgjigjen në stimulimet inotrope dhe batmotrope dhe kontribon në zanafillën e shenjave klinike të zemrës së dekompnezuar.

III. Faktorët psikosomatik të zhvillimit të procesit patologjik

Meqë sistemi nervor autonom është i lidhur me korrën e trurit të madh, ndjenjat dhe gjendja psikike përmes tij ndikojnë në funksionet e trupit. Kështu psh. në frikë shpejtësohet puna e zemrës dhe frymëmarrja, intensifikohet djerësitja dhe zgjërohen bebëzat. Para provimit apo ndonjë ngjarje tjetër të rëndësishme, shumicës u djerësiten duartë, kanë barkëqitje e të ngj., kurse në situartat e pakëndshme skuqen në fytyrë.

Në stres (shih kapit. e 1-rë, II. F1), gjegjësisht në rastin e rrezikimit të përnjëhershëm të organizmit, intensifikohet aktiviteti simpatik dhe tajimi i kateholamineve (pran kësaj tajohen më shumë kortizoli, glukagoni dhe disa hormone tjera). Duke pasur parasysh zhvillimin filogjenetik të njeriut, kjo shpjegohet me nevojën që organizmi të pregaditet për luftë dhe ikje. Andaj intensifikohen funksionet e rëndësishme të jetës (psh. vëllimi minutor i zemrës dhe qarkullimi i gjakut nëpër tru) në llogari të atyre "të dorës së dytë" (psh. shkaktohet vazokonstrikcioni në periferi). Ngjashëm ngjanë në shok, vetëm që në këtë gjendje rolin më të rëndësishëm e kanë kateholaminet nga sistemi nervor qendror.

Në personat me ndjenja të pabalansuara me reaksione të papërshtatshme të sistemit autonom, në frikën e madhe mund të dështojë mbajtja e urinës (inkontinenca) apo mund të përjetojnë sinkopën vazovagale (shih pjesën IV. A). Gjendjet siç janë shqetësimi, frika e të ngj., me ndërmjetësimin e mekanizmave autonome, posaçërisht të parasimpatikusit, mund të shkaktojnë bronkospazëm. Andaj faktorët psikologjik janë të rëndësishëm për fillimin e atakut astmatik.

Personat emocionalisht të pabalansuarë herë herë kanë dermografizëm të intensifikuar, gjegjësisht nëpër lëkurë u paraqitet skuqja edhe pas grithjes apo vetëm prekjes. Mirëpo, konsiderohet se kjo nuk është e shkaktuar me çrregullimin e sistemit nervor autonom (fig. 11-4).

Palpitacioni apo ndiesia e të rahurit të zemrës rëndom janë shprehje e tahikardisë sinusale e cila të njerëzit e shëndosh paraqitet në rastin e angazhimit fizik apo nën ndikimin e sistemit nervor autonom në shqetësim, gjendje tendosjeje, frikë e të ngj. Mirëpo, ekzistojnë persona të cilët edhe pse nuk lëngojnë nga kurfar sëmundje organike të zemrës, kanë palpitacion të përhershëm që kryesisht nuk janë të shkaktuara me tahikardi. Më së shpeshti, janë këta neurotikët të cilët për shkak të neurozës kanë sistem të pabalansuar autonom. Kjo dukuri quhet *sindromi i Da Costas*, zemra iritabile, astenia neurocirkulatore apo sëmundja funksionale kardiovaskulare.

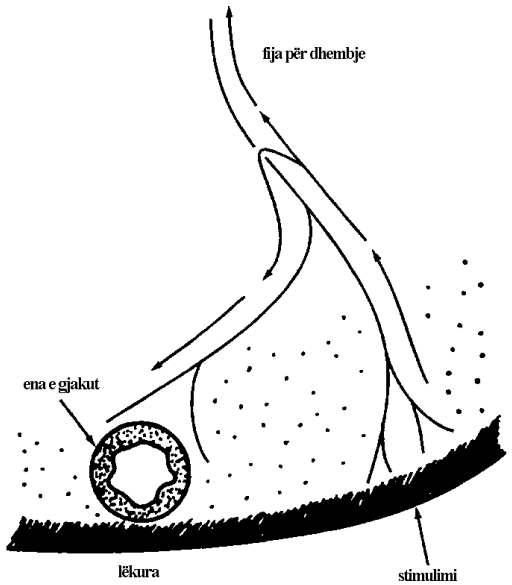


Figura 11-4. *Ngacmimi i lëkurës shkakton impulse që në palcën kurrizore shkojnë me fijet e pamijelinizuara të ndiesisë për bartjen e ndiesisë së dhembjes. Njëkohësisht ky ngacmim me të ashtuquajturin refleksin aksonik shkakton dilatimin e enëve të gjakut në rrethinë, kështu që lëkura skuqet. Për shkak të përshkueshmërisë së intensifikuar të murit të enës së gjakut, që zë fill me këtë rast, paraqitet edhe edema lokale.*

Disa kokëdhembje vaskulare poashtu janë shprehje e rregullimit të ndryshuar autonom, kurse paraqiten te njerëzit me karakteristika të caktuara psikologjike dhe emocionale (më së shpeshti në personat së tepërmi të ndërgjegjshëm por të pakënaqur dhe të frustruar). Shembulli më i njohur është *migrena* apo hemikrania (vie nga latinishtja "hemicrania", gjegjësisht dhembja e gjysmës së kokës). Në migrenë pas vazokontrikcionit fillestar (në këtë fazë është e shpeshtë zbehja e fytyrës, xixëllima para syve apo skotomet për shkak të spazmës së enëve të trurit apo të retinës) zë fill dilatimi reaktiv i enëve të trurit, gjë që për shkak të shtypjes në ardhjen e sinuseve venoze apo të mbështjellësve të trurit shkakton kokëdhëmbje, mundim dhe vjellje (shih kapit. e 12. IV).

Edhe pse sëmundje psikosomatike ka shumë, shembujt më të rëndësishëm dhe më të njohur të rolit kyq të gjendjes psikike në patogjenezën e sëmundjeve organike janë ulkusi peptik dhe sëmundja koronare e zemrës. Stresi i papritur i njëhershëm apo tendosja më afatgjate, frustracionet dhe pamundësia e zgjedhjes së situatave problematike të jetës shkaktojnë ulkusin peptik (shih kapit. e 29-të, II) për shkak të vazokonstrikcionit në murin e lukthit me stimulimin e aktivitetit të vagusit

(mirëpo, me këtë rast, marrin pjesë edhe shumë mekanizma tjerë), gjë që intensifikon tajimin e acidit klorhidrik nga qelizat parietale të lukthit (fig. 11-5). Irigimi relativisht i mangët i miokardit i shkaktuar me stimulimet simpatike (pran shumë faktorëve të tjerë, e në radhë të parë ngushtimi aterosklerotik i arterieve koronare), si dhe ngushtimi i arterieve koronare në rastin e shqetësimit, ekspozimit të ftohtit etj. shkakton anginën pectoris dhe infarktin e miokardit (shih pjesën IV. A dhe kapit. e 25-të, V).

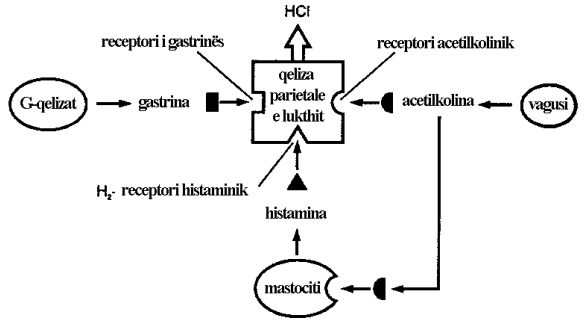


Figura 11-5. *Qeliza parietale e lukthit me receptorët për gastrinë, histaminë dhe acetilkolinë. Gastrina e tajuar nga qelizat-G të mukozës së lukthit, duodenit dhe jejunumit me gjak vjen deri te qelizat parietale. Histaminën e tajojnë mastocitet në lamina propria të lukthit. Meqë këto qeliza janë afër atyre parietale, histamina vepron drejtpërdrejt në qelizat parietale. Acetilkolinën e tajojnë nervat postganglionale parasimpatike që gjenden në mukozën e lukthit afër qelizave parietale kështu që edhe ajo vepron drejtpërdrejt në qelizat parietale (si pasojë e stimulimit të vagusit) por edhe me ndërmjetësimin e mastocitëve.*

Shumica e karakteristikave klinike të hipertireozës sygjeron në atë se në këtë sëmundje kemi të bëjmë me gjendjen hiperadrenergjike. Njëri nga sqarimet mund të jetë rritja e numrit të receptorëve β-adrenergjik në qeliza. Në favor të kësaj flet edhe fakti se dhënia e bllokatorëve të receptorëve β-adrenergjik zbutë apo eliminon simptomet klinike të hipertireozës, ndërsa tendosja, situatat e stresit e të ngj., këto simptome mund t'i shkaktojnë apo t'i intensifikojnë.

IV. Çrregullimet e funksionit të sistemeve organike për shkak të çrregullimeve të inervimit autonom

Çrregullimet e sistemit nervor autonom në cilëndo pjesë prej trurit deri në periferi shkaktojnë çrregullime të funksionit të organeve që i inervon kjo pjesë e sistemit. Çrregullimet më të rëndësishme dhe më të shpeshta të cilat zënë fill me këtë rast janë çrregullimet kardiovaskulare, çrregullimet e sistemit digjestiv, të urinimit, funksioneve seksuale, djersitjes dhe çrregullimet e syve.

A. ÇRREGULLIMET KARDIOVASKULARE

Njëri nga rolet më të rëndësishëm të sistemit nervor autonom është të harmonizojë punën e zemrës me rezistencën periferike të qarkullimit. andaj, çrregullimet e sistemit autonom bashkveprojnë në patogjenezën e hipertensionit arterial, hipotensionit, çrregullimet e frekuencës dhe ritmit së zemrës, e me gjasë edhe në zanafillën e sëmundjes koronare të zemrës.

Marrë në përgjithësi, hipertensioni arterial mund të zë fill për shkak të intensifikimit të aktivitetit simpatik dhe zvogëlimit të atij parasimpatik. Shembulli më i rëndësishëm i hipertensionit të shkaktuar me këtë mekanizëm është ngritja e madhe e përkohshme e shtypjes së gjakut të shkaktuar me tumorin e bërthamës së gjëndrës mbiveshkore apo të ganglioneve simpatike, i ashtuquajturi *feokromocitomi* i cili sintetizon dhe tajon për së tepërmi kateholamine (shih kapit. e 26-të, II).

Rritja e shtypjes intrakraniale, më së shpeshti e shkaktuar me tumore, mund të jetë e përcjellur me shtypjen e ngritur arteriale (i ashtuquajturi refleksi i Cushing-ut) për shkak të stimulimit qendror të sistemit nervor autonom. Në të sëmurit me paraplegji, tendosja e murit të mëshikëzës urinare të stërmbushur me urinë mund të jetë stimulim për aktivitetin e tepruar të sistemit simpatik (për shpjegim, shih pjesën IV. C) kështu që vie gjer ke vazokonstrikcioni dhe ngritja e shtypjes arteriale. Kjo ngritje e shtypjes shkakton refleksin e sinusit karotid kështu që për shkak të aktivitetit të rritur të vagusit zë fill bradikardia. Për shkak të dilatimit të enëve të gjakut të lëkurës të cilat janë të inervuara ne fijet nga rajoni mbi dëmtimin e palcës kurrizore (kur ky gjendet nën segmentin T-1) zë fill të skuqurit e fytyrës.

Hipertensioni që paraqitet te disa pacientë me polineuropatinë akute idiopatike (sindromi i Guillan-Barré-s) shpjegohet me dëmtimin e nervave aferent të baroreceptorëve. Në mënyrë të njëjtë shpjegohet hipertensioni në porfirinë akute, e kësaj i kontribon edhe neuropatia e nervave të zemrës dhe veprimet e drejtpërdrejta në muskujt e lëmuar të enëve të gjakut. Tahikardia dhe hipertensioni që paraqiten në tetanus poashtu janë të shkaktuara me aktivitetin e tepruar simpatik, ndërsa tahikardia në diabetikët shpjegohet me dëmtimin e fijeve eferente të vagusit.

Shtypja arteriale e gjakut varët nga vëllimi i gjakut, ardhja venoze e gjakut dhe nga gjendja e sistemit simpatik. Me ngritjen e vrullshme në këmbë, përnjëherë zvogëlohet ardhja venoze në zemër. Në kushtet normale refleksi simpatik që fillon në baroreceptorë (figurat 11-6 dhe 11-7) shkakton ngushtimin e arterieve dhe venave, me çka rritet ardhja periferike por edhe qendrore në zemër dhe përkrahet shtypja arteriale. Kur ky mekanizëm

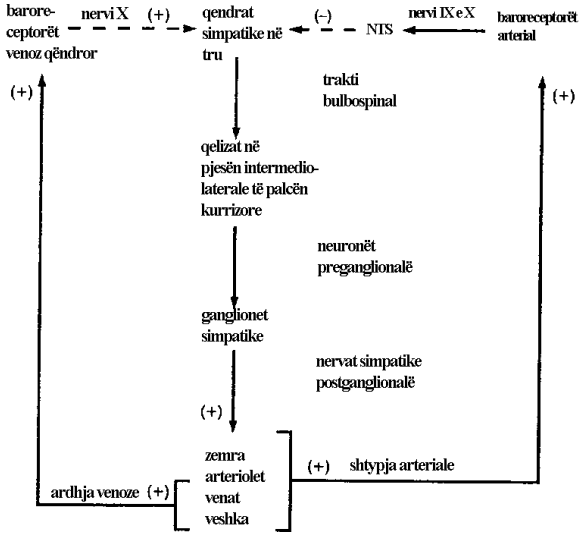


Figura 11-6. *Ndikimi i sistemit simpatik në qarkullim. Receptorët në arterie (para së gjithash në sinus caroticus dhe në harkun e aortës) të cilët i ngacmon tendosja e mureve të arterieve e shkaktuar me ngritjen e shtypjes së gjakut, dërgojnë impulse aferente në tru me nervin e nëntë dhe të dhjetë të trurit. Pasi që këto informata përmes nucleus tractus solitarius (NTS) arrijnë dhe "përpunohen", vjen deri te mbrapsja e aktivitetit të qendrave simpatike të trurit dhe frenimi i dërgimit të impulseve të tyre eferente. Përkundër kësaj, kur shtypja e gjakut bie, impulset e zvogëluar aferent zvogëlojnë tendosjen në tru kështu që impulset eferente simpatike intensifikohen dhe shkaktojnë ngritjen e shtypjes së gjakut. Ky është mekanizmi i lidhjes së përkundër negative të refleksit baroreceptor. Rruga noradrenergjike është rrugë inkibitore në rombencefalon e lidhur me NTS dhe bashkëvepron në frenimin e dërgimit të impulseve simpatike, ndërsa e stimulojnë agonistët β-adrenergjikë që veprojnë në sistemin nervor qendror. Receptorët në parabarkushe dhe në venat e mëdha në të cilat normalisht shtypja e gjakut është e ulët, të ngacmuar me ngritjen e shtypjes venoze, nxisin aktivitetin e qendrës simpatike në rombencefalon (refleksi i Bainbridge-it). Ne shemë (+) shënon stimulimin, ndërsa (-) frenimin. Vijat e ndërprera tregojnë rrugët aferente.*

dështon për shkak të çrregullimit të qarkullimit venoz (valvulat venoze insuficiente, dobësimi i pompës venoze muskulare) apo për shkak të dëmtimit të reflekseve nervore simpatike, zë fill i ashtuquajturi hipotensioni ortostatik, gjegjësisht rënia e shtypjes së gjakut më rastin e ngritjes në pozitë vertikale. Çrregullimet hemodinamike në këtë gjendje janë përshkruar në kapitullin e 26-të, II. C. Kur kjo dukuri është e shkaktuar me çrregullimet e funksionit të qarkullimit venoz, përqëndrimi e noradrenalinës në plazmë do të jetë i ngritur, por megjithatë do të shkaktohet hipotensioni. Kjo quhet *hipotensioni hiperadrenergjik* apo *hiperdiastolik*. Mirëpo, kur vie deri te hipotensioni për shkak të dëmtimi i refleksit nervor, lirimi simpatik i noradrenalinës do të jetë i zvogëluar kështu që quhet *hipotensioni hipoadrenergjik* apo *hipodiastolik*. Hipotensioni ortostatik paraqitet për shkak të dëmtimit të pjesëve qendrore apo periferike të sistemit nervor autonom në sëmundjet siç janë tabes dorsalis, sëmundja e Parkinsonit, siringomielia, porfiria, "beri-beri" si dhe në kuadër të neuropatisë diabetike, amiloide dhe alkoolike. Kjo zë fill edhe me rastin e marrjes së barërave të cilat frenojnë bartjen nervore në ganglione apo neuronet adrenergjike. *Hipotensioni ortostatik idiopatik* është emër i përbashkët për disa çrregullime të cilat dëmtojnë neuronet paraganglionale apo postganglionale, për çka janë të dëmtuar reflekset simpatike. Në këta të sëmurë paraqiten edhe shenja të tjera të dëmtimit të sistemit autonom, për shembull ndërprerja e djerësitjes, impotenca, çrregullimi i punës së sfinkterëve dhe të ngj.

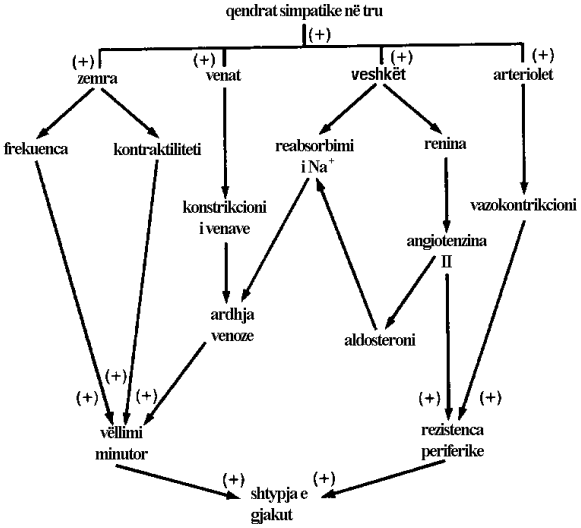


Figura 11-7. *Ndikimi i sistemit simpatik në rregullimin e shtypjes së gjakut. Stimulimet simpatike (+) e ngrisin shtypjen e gjakut në disa mënyra. Sistemi simpatik vepron në zemër meqë rritë frekuencën dhe kontraktilitetin e saj (andaj rritet vëllimi minutor dhe ngritet shtypja arteriale e gjakut). Duke shkaktuar shtrëngimin e venave, sistemi simpatik rritë ardhjen venoze në zemër e kështu njëheri drejtpërdrejtë apo përmes sistemit reninë-angiotenzinë II-aldosteron; angiotenzina II me këtë rast vepron edhe drejtpërdrejtë në arteriole, duke rritur rezistencën periferike enore. Me këtë njëherit zvogëlohet mundësia e veshkës që me mekanizmat e vet të kompenzojë ngritjen e shtypjes arteriale të gjakut. Pos kësaj, sistemi simpatik shkakton vazokonstrikcionin e arterioleve kështu që rritet edhe rezistenca periferike enore, e me këtë ngritet edhe shtypja arteriale e gjakut.*

Për shkak të çrregullimit të ekuilibrit të sistemit autonom në personat me ndjenja jostabile në rastin e shqetësimit të fortë (posaçërisht në lokalet e ngrohta me shumë njerëz), në rastin e frikës, dhëmbjes dhe të ngj. përnjëherë mund të bie shtypja e gjakut dhe kështu të humbin vetëdijen. Kjo quhet sinkopa vazovagale (vazodepresive). Karakterizohet në fillim me

frymëmarrje të shpejtuar, tahikardi dhe me bebëza të zgjëruara pran dilatimit të papërshtatshëm të enëve periferike të gjakut. Pas kësaj, për shkak të intensifikimit të aktivitetit të vagusit vie deri te bradikardia, me çka edhe më shumë zvogëlohet shtypja arteriale dhe irigimi i trurit (shih kapit. e 26-të, II.C).

Stimulimi simpatik i punës së zemrës me ngacmimin e receptorëve β-adrenergjik rritë nevojën e miokardit për oksigjen ndërsa ngacmimi i receptorëve α-adrenergjik shkakton shtrëngimin e arteriolave koronare. Andaj, mu në gjendjet në të cilat është i rritur aktiviteti simpatik, siç janë psh. angazhimi fizik, shqetësimi ose frika, ekspozimi të ftohtit dhe të ngj. paraqiten ataqet e *stenokardisë*, gjegjësisht *angina pectoris*. Këto ataqe mund të parandalohen me sukses me dhënien e blokatorëve të receptorëve adrenergjik, me çka zvogëlohet ndikimi i sistemit simpatik në zemër. Meqë temperatura e ngritur e ambientit rritë aktivitetin simpatik dhe tajimin e adrenalinës (pos tahikardisë, kjo shkakton edhe çrregullime të ritmit të zemrës) personat me sëmundjen koronare të ekspozuar ngritjes së përnjëhershme të temperaturës së ambientit mund të vdesin papritmas (psh. në sauna).

Meqë acetilkolina ngadalëson përqimin e impulsit nëpër muskujt e parabarkushës dhe shkurton periudhën efektive refraktare, stimulimi i aktivitetit parasimpatik ndonjëherë shkakton aritmi. Në anën tjetër, në nyjen atrioventrikulare acetilkolina ngadalëson shpejtësinë e përqimit dhe rritë periudhën efektive refraktare dhe me këtë zvogëlon mundësinë që për shkak të undulimeve apo fibrilimeve të parabarkusheve të zë fill fibrilimi i barkusheve (shih kapit. e 25-të, IV).

Në pacientët me pikë në tru dhe me gjakëderdhje subarahnoidale, shkaktohet intensifikimi qendror i aktivitetit simpatik, i cili mund të jetë aq i madh sa të shkaktojë konstrikcionin e arterieve koronare kështu që në EKG paraqiten ndryshimet e ngjashme me ato sikur në rastin e ishemisë së miokardit. Ndonjëherë bile mund të vërtetohet infarkti i vogël i miokardit si dhe gjakëderdhjet subendokardiale.

Konsiderohet se në zanafillën e fenomenit të *Reynaud*-së (zbehja dhe cianoza e gishtërinjëve që paraqitet në rastin e ekspozimit të ftohtit apo nën ndikimin e emocioneve) bashkëvepron përgjigja e tepruar vazokonstriktive simpatike e cila me gjasë është e shkaktuar pjesërisht me dëmtimin e fijeve postganglionale.

B. ÇRREGULLIMET E TRAKTIT DIGJESTIV

Tajimi i pështymës rritet fiziologjikisht nën ndikimin e sistemit parasimpatik kur të mendohet në ushqim të lakmueshëm apo ky shikohet, gjegjësisht i ndjehet aroma. Tajimi pakontrollueshëm i tepruar i pështymës, e ashtuquajtura *siallorea*, paraqitet ndonjëherë për shkak të aktivitetit të tepruar të sistemit parasimpatik në të sëmuritë me sëmundjen e Parkinsonit. Në gjendjet emotive në të cilat aktiviteti parasimpatik është frenuar (psh. në frikë) tajimi i pështymës zvogëlohet kështu që paraqitet ndiesia e gojës së thatë.

Mungesa e lindur e qelizave ganglionale të pleksusit mienterik në ezofag shkakton ahalazion (shih kapit. e 29-të, I. B), ndërsa në zorrën e trashë sëmundjen e Hirschprung-ut (shih më poshtë).

Në sëmundjen e *Chagas*-it për shkak të veprimeve neurotoksike të parazitit *Trypanosoma crusi* shkaktohet shkatërrimi i sistemit autonom periferik. Me këtë rast posaçërisht dëmtohen qelizat ganglionale të murit të ezofagut dhe kolonit, ndërsa më rrallë të rrugëve biliare, urinare, bronkieve dhe gjëndrave të pështymës. Për këtë arsye zënë fill zgjërime të mëdha të ezofagut (megaezofagusi) apo kolonit (megakolon) në të cilat mbet ushqimi dhe shkaktohet inflamacioni, ulçeret dhe gjakëderdhja, ndërsa për shkak të grumbullimit të fekalieve në kolon, shkaktohet opstipacioni.

Marrë në përgjithësi, në sistemin digjestiv, mekanizmat kolinergjik e rrisin tonusin e muskujve të lëmuar, gjegjësisht e intensifikojnë peristaltikën. Këto stimuluse barten me fijet më të trasha të vagusit. Njëkohësisht muskujt e sfinkterëve rekalsohen meqë një pjesë e fijeve të vagusit që inervojnë sfinkterët ka neurotransmiter tjetër, deri tash të panjohur. Stimulimet simpatike relaksojnë muskujt e lëmuar të lukthit, e kjo, pran irigimit më të mirë për shkak të dilatimit të njëkohësishëm të enëve të gjakut, stimulon digjestionin në lukth. Në pacientët me operacione në lukth me prerjen e inervimit të vagusit, për shkak të ndërprerjes së plotë të ngacmimit kolinergjik (por jo edhe aktivitetit të tepruar të sistemit adrenergjik) mund të shkaktohet zgjërimi akut i lukthit dhe ndërprerja e lëvizjes së tij peristaltike.

Pas operacioneve në tru, posaçërisht kur për shkak të sëmundjes apo gjatë operacionit është dëmtuar hipotalamusi, mund të zënë fill ulçeret peptike në kthesën e madhe, në kardi apo në pilorusin e lukthit si dhe në duoden (të ashtuquajturat *ulçeret e Cushing-Rokitansky-t)*. Këto ulçere janë shkaktuar me ngacmime jonormale të bërthamave të vagusit (parasimpatike) në palcën e zgjatur, gjë që shkakton tajim të tepërt të HCl nga qelizat parietale të lukthit.

Çrregullimet e funksionit të sistemit digjestiv për shkak të neuropative të shkaktuara me veprimin toksik të porfirinës në porfiri, janë përshkruar në kapit. e 6-të, V.B. Mekanizmat kolinergjik stimulojnë peristaltikën e zorrëve (ato adrenergjike e frenojnë) kështu që dëmtimi i tyre shkakton ileusin paralitik. Andaj, me dëmtimin toksik të pleksusit të Auerbachut në peritonit dhe në kolitin ulçeroz mund të shpjegohet zanafilla e ileusit në këto sëmundje.

Sëmundja e Hirschprung-ut është e shkaktuar me mungesën e plotë të lindur të qelizave ganglionale simpatike në murin e një pjese të kufizuar të zorrëve. Në këtë rajon ekziston edhe mungesa e nervave simpatikë si dhe ndryshimi i inervimit të *muscularis mucosae* dhe *muscularis externae* me nerva adrenergjike. Për këtë arsye shkaktohet konstrikcioni i kësaj pjese të zorrëve

dhe zgjërimi i madh i pjesës së zorrëve proksimalisht nga rajoni i denervuar (megakolon). Kjo shkakton barkëqitje, opstipacion dhe inflamacion. Kur të zgjërohet rektumi për shkak të grumbullimit të fekalieve, zë fill kontrakcioni refleksiv i cili stimulon refleksin e defekimit (parasimpatikusi stimulon kontrakcionin e rektumit dhe relakson sfinkterin e brendshëm). Meqë sfinkteri i jashtëm i anusit është nën kontrollën e vullnetshme (e inervon n. pudendus), jashtëqitja mund të kontrollohet vullnetshëm. Nëse eliminohen lëndimet e pakëta të nervave që shkaktojnë opstipacion apo lëshimin e pakontrolluar të fekalieve, ndërsa janë të shkaktuara kryesisht me shkaqe të njëjta si edhe çrregullimet e urinimit (shih pjesën IV. C), opstipacioni rektal kryesisht është e shkaktuar me humbjen e refleksit. Kjo mund të shkaktohet me shkaqe të ndryshme, por më së shpeshti më shtytjen e gjatë të vullnertshme të refleksit për shkak të pamundësisë së defekimit për shkaqe shoqërore.

C. ÇRREGULLIMET E URINIMIT

Urina ngadalë grumbullohet në mëshikzën urinare dhe në kushtet fiziologjike ngritë shtypjen dhe tendosë murin e mëshikzës. Kjo shkakton refleksin parasimpatik dhe nevojën për urinim (fig. 11-8). Meqë urinimi është nën kontrollën e trurit të përparmë, ai fillon vetëm pas relaksimit të vullnetshëm të muskujve perineal. Me këtë mundësohet zbrazja refleksive e mëshikzës e përcjellur me kontrakcione valore të m. detrusor dhe me relaksimin e sfinkterit të brendshëm të uretrës, që zgjasin derisa mëshikëza nuk zbrazet. Te disa njerëz në urinim bashkëveprojnë edhe kontrakcioni i vullnetshëm i diafragmës, kontrakcioni i muskujve të murit abdominal, mbyllja e glotisit dhe rritja e shtypjes intraabdominale. Rrjedha e urinës ndërprehet me kontrakcionin e vullnetshëm të sfinkterit të jashtëm. Sfinkteri i jashtëm është posaçërisht i rëndësishëm te meshkujtë, kurse te femrat është i dobët kështu që për mbajtjen e urinës shumë më i rëndësishëm është sfinkteri i brendshëm.

Çrregullimet më të shpeshta të urinimit janë inkontinenca (rrjedha e padashur e urinës apo paaftësia e mbajtjes saj) dhe retenca apo mbajtja (grumbullimi) i urinës në mëshikëz. Shkaqet e çrregullimeve të urinimit të lidhur për çrregullimet e mbikqyrjes neurovegjetative mund të jenë me prejardhje nga truri, palca kurrizore apo periferike (preganglionale apo somatike aferente). Dëmtimi i pjesës së përparme frontale të trurit ulë "pragun" për refleks të urinimit. Andaj edhe pas grumbullimit të sasisë relativisht të vogël në mëshikëz, paraqitet nevoja e papritur e fortë për urinim të cilën i sëmuri nuk mund e përballon. Deri te inkontinenca te pacientët me demencion të shkaktuar me sëmundje vaskulare apo degjenerative apo me lëndimin e trurit, vie kryesisht për shkak të painteresimit që të kontrollojë urinimin. Një formë e inkontinencës, e cila nuk është e lidhur me çrregullimet e sistemit autonom, është e ashtuquajtura stres-inkontinenca. Në këtë rast, të sëmuarve "u ikë" urina me rastin e të qeshurit, kollitjes apo ngritjes në këmbë. Është e shpeshtë te multiparet e moshuara me mitren e lëshuar. Është e shkaktuar me dobësimin motorik periferik, gjegjësisht muskujve të fundit të legenit të vogël.

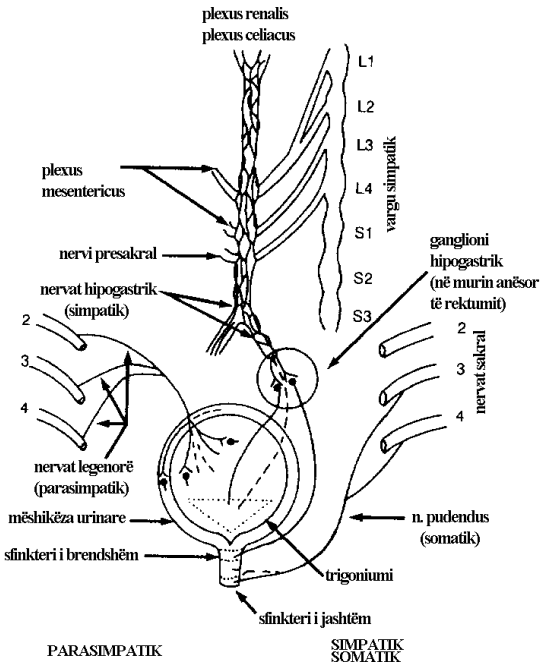


Figura 11-8. *Urinimi është nën kontrollin e sistemit parasimpatik (majtazi), simpatik dhe sistemit somatik (djathtas). Me vijën e ndërprerë janë të treguar rrugët aferente.*

Në dëmtimet traumatike të palcës kurrizore për shkak të dëmtimit të neuronit të sipërm apo të poshtëm motorik ndërprehet kontrolli i qendrave më të larta mbi urinimin. Për shkak të paralizës së m. detrusor dhe gjendjes tonike të sfinkterit të brendshëm së pari zhvillohet ndalja e plotë e urinës. Me grumbullimin e urinës në mëshikëz ngritet shtypja e cila në fund mbizotëron tonusin e sfinkterit të brendshëm kështu që zë fill inkontinenca. Kur lëndimi është mbi konusin medular, kështu që konusi dhe rrënjët e tij janë të padëmtuar, janë të ruajtur edhe reflekset të cilat shkojnë me nervat legenore (parasimpatike dhe ndiesore) dhe pudentore (somatike). Andaj, pas disa ditëve apo javëve zë fille e ashtuquajtura *mëshikëza refleksive* me zbrazje automatike (spontane apo me ndihmen e ngritjes së shtypjes intraabdominale me kontrahimin e muskujve të murit të barkut, gjegjësisht me ngacmimin e sfinkterit të jashtëm anal me gisht).

Në sëmundjet që dëmtojnë rrugët aferente të trurit (psh. *tabes dorsalis*) për shkak të ndërprerjes së rrugëve ndiesore nga mëshikëza, para së gjithash në ganglionet e rrënjëve të pasme, mund të shkaktohet grumbullimi i urinës në mëshikëz. Për shkak të reakcionit të muskujve të mëshikzës në tendosje dhe në shtypje të ngritur në mëshikëz deri në nivelin më të lartë se rezistenca e

sfinkterit të jashtëm, vie deri te zbrazja e pavullnetshme automatike e mëshikzës dhe lëshimi i urinës pikë pikë. Dëmtimet e rrugës simpatike shkaktojnë zgjërimin e grykës së ureterit në mëshikzë, relaksimin e sfinkterit të brendshëm dhe urinimin e shpeshtuar.

Dëmtimet e nervave periferikë *caudae equinae* dhe *conus medullaris* zënë fill për shkak të tumorit të legenit të vogël, lëndimit (duke përfshirë operacionet, siç janë psh. ekstirpimi i rektumit dhe uterusit) dhe polineuropatitë inflamatore dhe diabetike. Në këtë rast, mëshikëza urinare zgjërohet pa ndiesinë përcjellëse që është e plotë dhe humbet refleksi i urinimit. Zhvillohet retencioni pran pikësimit të urinës apo bile edhe inkontinencës edhe më të theksuar.

Në rastin e deformiteteve të lindura të palcës kurrizore të shoqëruar me spina bifida në pjesën lumbosakrale mund të zë fill hipestezioni apo anestezioni me mbetjen e pjesërishme të urinës dhe me inkontinencë.

Ç. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONEVE SEKSUALE

Çrregullimet organike të funksioneve seksuale te meshkujtë manifestohen me humbjen e libidos, me pamundësinë e arritjes së erekcionit mjaftueshëm të fortë për t'u kryer akti seksual (impotenca) dhe me pamundësi të ejakulimit.

Erekcioni zë fill në stimulim të sistemit parasimpatik, me ç'rast fijet vazodilatatore parasimpatike inervojnë *corpora cavernosa*. Mirëpo, edhe dega e n. pudendus inervon *m. compressor urethrae, m. ischiocavernosus* dhe *m. bulbocavernosus* të cilët bashkëveprojnë në erekcion dhe ejakulim, ndërsa edhe fijet simpatike inervojnë disa pjesë të organeve mashkullore.

Impotencën e shkakton dëmtimi i fijeve parasimpatike në bel për shkak të sëmundjeve siç janë polineuropatia kronike (psh. diabetike) apo skleroza multipe. I sëmuari me ndërprerje të plotë të neuronit të sipërm motorik mund të arrijë erekcionin refleksiv spinal me ngacmimin e glansit të penisit, me ç'rast harku refleksiv kalon nëpër një pjesë të izoluar të palcës kurrizore. Në pacientët me ndërprerje të plotë të neuronit të poshtëm motorik mund të zë fill erekcioni psikogjen, por jo edhe ai refleksiv. Me fjalë tjera, stimulimet për erekcion zënë fill në korën e trurit e vend i rëndësishëm i mbikqyrjes së funksioneve seksuale te meshkujtë është sistemi limbik. Erekcioni është i shkaktuar me ngacmimet nga truri të cilat në këtë rast në organet seksuale arrijnë me fijet simpatike (fig. 11-9).

Ejakulimi kryesisht është nën kontrollin e nervave simpatik dhe deri te ai, edhe pse rrallë, mund të vihet edhe te pacientët me ndërprerje të plotë të neuronit të sipërm motorik. Shumë më shpesh e arrijnë pacientët me ndërprerje të plotë të neuronit të poshtëm motorik të cilët kanë erekcion meqë te ata inervimi simpatik është i ruajtur.

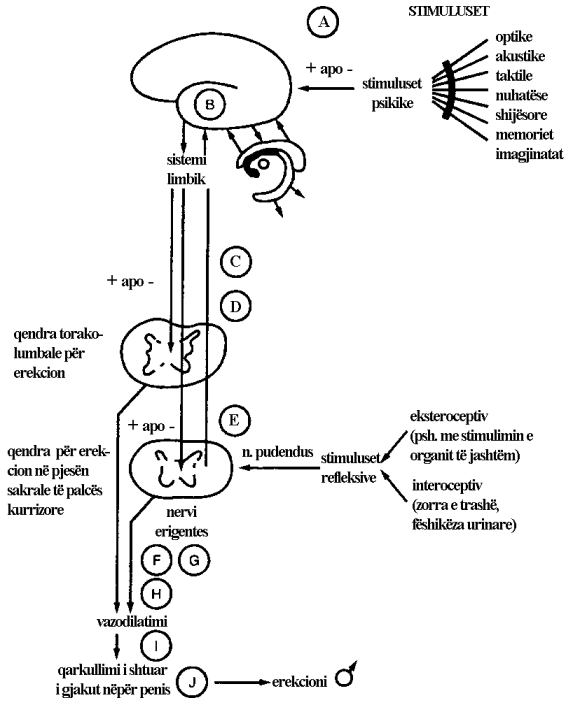


Figura 11-9. *Mekanizmat të cilët bashkëveprojnë në zanafillën e erekcionit. Me shkronja prej A deri në J janë shënuar vendet në të cilat dëmtimi mund të shkaktojë çrregullim të erekcionit: A. Pamundësia e ndikimit të stimulatorëve psikik që të shkaktojnë erekcionin (psh. për shkak të frikës dhe tendosjes) janë shkaqet më të shpeshtë të impotencës; B. Dëmtimet e lobit të përparmë temporal të trurit (vaskulare apo tumorët) shkaktojnë impotencën e pjesërishme apo të plotë pran libidos së ruajtur; C. Lëndimet e palcës kurrizore me ndërprerje të plotë të motoneuronit të sipërm apo të poshtë (në pjesën sakrale) pamundësojnë erekcionin psikogjen, gjegjësisht refleksiv; D. Dëmtimi i qendrës torakolumbale për erekcion në palcën kurrizore (psh. për shkak të sklerozës multipe) pa frenim përcjellës psikik, shkakton çrregullim të erekcionit; E. Dëmtimi i rrënjëve të pasme të palcës kurrizore (psh. tabes dorsalis në lues) shkakton çrregullim të erekcionit; F. Dëmtimi i fijeve parasimpatike në pjesën sakrale të palcës kurrizore (psh. në diabetes mellitus) e shkakton impotencën; G. Gjatë ndërmarrjeve operative (psh. ekstirpacioni i rektumit) mund të dëmtohen gërshetimet të cilat shkojnë nga që të dy qendrat për erekcion në palcën kurrizore kështu që shkaktohen çrregullimet e erekcionit; H. Barërat të cilat frenojnë veprimin e acetilkolinës në indet e inervuara me nervat postganglionale autonome (psh. metantelin-bromidi) herë herë shkaktojnë impotencën. Me fijet kolinergjike, në të vërtetë, arrijnë impulset për hapjen e corpora cavernosa kështu që fillon erekcioni; I. Tromboza e pjesëve të poshtme të aortës dhe furnizimi i pamjaftuar me gjak i enëve të gjakut të legenit poashtu mund të shkaktojë impotencën; J. Tromboza apo fibroza e indeve erektile të penisit poashtu mund të shkaktojnë çrregullim të erekcionit.*

Te pacientët me neuropati diabetike mund të vijë deri te ejakulimi retrograd në mëshikzën urinare për shkak të dëmtimit të nervave simpatikë që inervojnë muskujt e pjesës së përparme të uretres dhe pengojnë këthimin e spermes në mëshikëz. Dëmtimet më të mëdha të nervave simpatik bëjnë të pamundshme ejakulimin. Veprim të till kanë edhe disa barëra të cilët veprojnë në sistemin simpatik, për shembull disa antihipertensivë dhe trankilizatorë, posaçërisht tioridazina, klorprotikseni dhe klordiazepoksidi. Ejakulimin nuk mund ta arrijnë pacientët të cilëve u është dëmtuar neuroni i poshtëm motorik në rajonin e *n. pudendusit*, meqë ai inervon *m. bulbocavernosus* dhe *m. ischiocavernosus*, me shtrëngimin ritmik të të cilëve nxjeret sperma. Për dallim prej tyre, pacientët me ndërprerje të plotë të neuronit të sipërm motorik mund ta arrijnë me refleks i cili shkon nëpër një pjesë të izoluar të palcës kurrizore.

Të sëmurit me ndërprerje të plotë të palcës kurrizore nuk mund të përjetojnë orgazëm, ndërsa ata me dëmtimin e neuronit të poshtë, nëse kanë erekcion, mund, por jo medoemos të e përjetojnë.

Për çrregullimet e funksioneve seksuale te femrat, të shkaktuara me ndryshimet e sistemit nervor autonom, nuk dihet gati asgjë.

D. ÇRREGULLIMET E DJERSITJES

Lëkura ftohet me avullimin e djersës kështu që djersitja është përgjigje termorregulative e organizmit në të nxehtë në ambient apo në ngritje të temperaturës së trupit të shkaktuar me punën fizike. Djersitja e sforsuar apo hiperhidroza paraqitet në stresin emocional psh. në rastin e shqetsimit të fortë. Me këtë rast posaçërisht djersiten shuplakat, shputat e nënsjetulla. Tajimin e gjëndrave apokrine të nënsjetullës (nuk janë nën kontrollën simpatike) e stimulon adrenalina e cila tajohet në sasi më të madhe në stres. Këto nuk reagojnë në ngritjen e temperaturës së ambientit.

Meqë ngacmimi i gjëndrave ekrine të djersës është kolinergjik, ndërsa është nën mbikqyrjen e sistemit simpatik, hiperhidroza mund të mjekohet me dhënien lokale të substancave antikolinergjike apo me simpatektomi (psh. në rastin e hiperhidrozës së rëndë të fytyrës dhe duarëve prehen ganglionet T2-T4). Hiperhidroza e kufizuar në vetëm një pjesë të trupit mund të zë fill si pasojë e ngacmimit të fijeve përkatëse paraganglionale apo ganglioneve me inflamacion, me tumor apo me ndryshimin e ndërtimit anatomik të këti rajoni (brinji i qafës).

Pas dëmtimit të fijeve parasimpatike që inervojnë gjëndrën pështymore, psh. në rastin e operacionit të *gl. parotis*, ato mund të regjenerohen ashtu që vijojnë ecurin e fijeve simpatike dhe fillojnë të inervojnë gjëndrat e djersës. Për këtë arsye gjatë marrjes së ushqimit djersiten pjesët e kufizuara të lëkurës së fytyrës dhe kokës. Kjo quhet *djersitja gustatore* (fig. 11-10). Deri te ajo mund të vie për shkak se fijet parasimpatike janë kolinergjike, si edhe inervimi simpatik i gjëndrave të djersës. Fijet parasimpatike në këso rastesh mund të inervojnë edhe ganglionet simpatike meqë fijet simpatike paraganglionale janë kolinergjike. Në të kundërtën, fijet kolinergjike simpatike të cilat inervojnë gjëndrat e djersës pas dëmtimit mund të regjenerohen ashtu që vijojnë fijet parasimpatike dhe inervojnë *gl. parotis* kështu që si përgjigje në ngritje të temperaturës fillon të intensifikohet tajimi i pështymës. Ngjashëm me këtë, pas parezës së n. facialis (pareza e *Bell*-it) apo pas lëndimit në këtë rajon, fijet parasimpatike që më parë kanë inervuar gjëndrat pështymore, mund të regjenerohen ashtu që tash inervojnë gjëndrat e lotit (fig. 11-11). Për këtë arsye zë fill *refleksi gustolakrimal*, gjegjësisht lotimi gjatë marrjes së ushqimit. Këto janë të ashtuquajturat lotët ë krokodilit, meqë sipas legjendave krokodilët lotojnë derisa hajnë.

Djersitja e tepruar pas dëmtimit të nervave periferikë, posaçërisht n. medianus dhe n. ischiadicus, paraqitet edhe në kuadër të *kauzalgjisë.* Kjo është gjendje e shënuar me dhembje intensive të tipit të djegies në rajonin që e inervon nervi i dëmtuar. Është shkaktuar me krijimin e sinapsës midis fijeve të dëmtuara aferente somatike dhe fijeve eferente simpatike në vendin e lëndimit (shih kapit. e 12-të, I. E).

Djersitja e intensifikuar mund të jetë shprehje e refleksit spinal në pacientët me palcën kurrizore të prerë si pjesë e refleksit autonom që kalon nëpër pjesën e izoluar të palcës, ndërsa është shkaktuar me tendosjen apo inflamacionin e murit të mëshikzës urinare.

Nëse ndërprehet plotësisht nervi periferik dëmtimi i pjesërishme i të cilit ka shkaktuar hiperhidrozë, plotësisht ndërprehet tajimi i gjëndrave të djersës të këtij rajoni të lëkurës. Kjo quhet *anhidroza*. Anhidroza kështu zë fill psh. në neuropatinë shumë të përparuar diabetike. Derisa në format diç më të lehta të këtyre neuropative gjindet hiperhidroza.

E. ÇRREGULLIMET E SYVE

Ndërprerja e plotë e inervimit parasimpatik (nervi i tretë i trurit) shkakton zgjërimin e bebzave (midriaza) për shkak të ndikimit të mbetur të sistemit simpatik. Kjo kryesisht është e përcjellur me shenja të dëmtimit motorik, gjegjësisht me ptozën e kapakut (lëshimi i kapakut), kthimin e mollzës së syrit kah poshtë dhe anash.

Sindromi i Horner-it zë fill për shkak të dëmtimit të inervimit simpatik të syrit, kapakut të sipërm dhe gjëndrave të djersës së fytyrës në cilën do pjesë të rrugës simpatike. Me këtë rast vie deri te ngushtimi i bebzës (mioza) për shkak të konstrikcionit të pafrenuar parasimpatik të bebzës, ptoza e kapakut që zë fill për shkak të paralizës së muskulit me inervim simpatik të elevatorit të kapakut të sipërm dhe depresorit të kapakut të poshtëm si dhe te anhidroza e anës së njëjtë të fytyrës për shkak të dëmtimit të inervimit të gjëndrave të djersës.

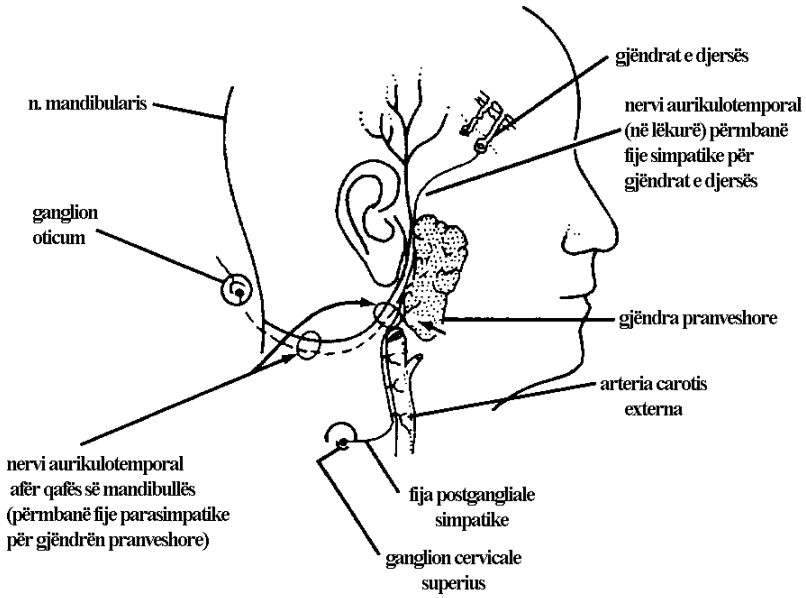


Figura 11-10. *Mekanizmi i zanafillës së djersitjes gustatore. Fijet parasimpatike nga* n. glossopharyngeus *që inervojnë* gl. parotis *vijnë deri te ajo me nervin aurikulotemporal që përmbanë edhe fije simpatike për gjëndrat e djersës së ballit. Pas dëmtimit të fijeve parasimpatike në afërsi të gl. parotis (shigjeta), ato mund të përtrihen ashtu që vijojnë ecurin e fijeve simpatike dhe fillojnë të inervojnë gjëndrat e djersës kështu që pacientëve gjatë marrjes së ushqimit u djersitet njëra anë e ballit dhe fytyrës.*

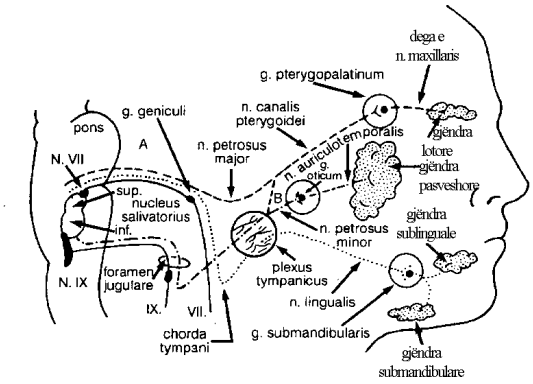


Figura 11-11. *Nervat të cilët bashkëveprojnë në zanafillën e refleksit gustolakrimal (:lotët e krokodilit"). A dhe B shënojnë vendet në të cilat mund të fillon regjenerimi i gabuar i nervit. Me vijëza janë paraqitur fijet parasimpatike të n. facialis të cilat inervojnë gjëndrat e lotit, me pika fijet parasimpatike të n. facialis që inervojnë gjëndrat submandibulare dhe sublinguale, me vi dhe pikë fijet parasimpatike të n. glossopharyngeus që inervojnë gjëndrën parotide, ndërsa me vi të plotë fijet nervore somatike.*

Për shkak të dëmtimit të sistemit simpatik shpesh në anën e njëjtë paraqitet edhe të skuqurit për shkak të vazodilatimit. Meqë inervimi i muskujve levatorë të kapakut nuk është dëmtuar, ptoza e kapakut nuk është e plotë si me rastin e dëmtimeve të nervit të tretë të trurit. Megjithëse si pjesë e sindromit përmendet edhe enoftalmusi (mollëza e futur e syrit) më së shpeshti syri vetëm jep përshtypjen e të futurit. Meqë sindromi i Hornerit mund të zë fill në cilëndo pjesë të rrugës simpatike, ai paraqitet si pasojë e tumorit apo gjakderdhjes në hipotalamus, pons, në rastin e dëmtimeve të palcës kurrizore apo për shkak të tumorit të majës së mushkërive që bënë shtypje në *truncus simpaticus.* Mund të zë fill edhe për shkak të dëmtimit të ganglionit të sipërm cervikal me lëndim, me tumor apo me polineurit si dhe për shkak të dëmtimeve të fijeve simpatike që përcjellin *a. carotis interna.*

Bebëza tonike apo *sindromi i Adi-t* zë fill për shkak të dëmtimit të fijeve postganglionale parasimpatike që inervojnë bebzën apo për shkak të dëmtimit të ganglionit ciliar. Është karakterizuar me ngushtimin gradual, të ngadalshëm të bebzave në dritë dhe konvergim.

V. Dëmtimet difuze të sistemit nervor autonom

Dëmtimet difuze të sistemit nervor autonom zënë fill në kuadër të neuropative periferike apo të ashtuquajturës *pandisautonomisë akute* (neuropatia autoimune periferike ekskluzivisht e nervave autonom). Mund të zënë fill edhe

në encefalopatinë e Wernicke-ut, kur për shkak të mungesës së tiaminës të shkaktuar me malapsorbim apo me ushqim të varfër te alkoolikët zënë fill gjakderdhjet e vogla në hipotalamus të përcjellura me humbjen e memories, me paralizën e bulbomotorikës, me polineuropati dhe ndonjëherë me hipotermi si dhe në *sindromin e Riley-Day*-it.

Disautonomia familjare apo sindromi i Riley-Day-it është sëmundje e rrallë e trashëguar autonome-recesive që karakterizohet me mungesën e pupzave të shijës në gjuhë dhe me numër të zvogëluar të fijeve të vogla të pamijelinizuara të nervave periferikë që bartin ndiesinë e dhembjes, nxehtësisë dhe shijës si dhe fijeve të mëdha të mijelinizuara që bartin ngacmimet aferente nga boshti muskular. Çrregullimet e sistemit autonom manifestohen para së gjithash me ndryshimet vazomotore, gjegjësisht me dukurinë e njollave të kuqe nëpër lëkurë, me ndryshime të shtypjes së gjakut prej hipertensionit paroksizmal deri te hipotensioni ortostatik, por edhe me djersitje të tepruar dhe me tajimin e pështymës, me zvogëlimin apo me mungesën e plotë të tajimit të lotëve, për çka zënë fill ulçerat e kornesë, me rregullimin e ndryshuar të temperaturës së trupit, me inkontinencën e urinës, barkëqitje apo opstipacion. Baza metabolike e këti çrregullimibile te disa të sëmurë mund të shpjegohet me mungesën e β-hidroksilazës dopaminike, enzimit që katalizon shndërrimin e dopaminës në noradrenalinë. Për këtë arsye grumbullohet dopamina dhe mungon noradrenalina.

Mungesa e β-hidriksilazës dopaminike në ganglionet simpatike ekziston edhe në insuficiencën idiopatike autonome apo *sindromin e Shy-Drager*-it. Kjo është sëmundje e rrallë me shkaktar të panjohur që karakterizohet me degjenerimin e ganglioneve autonome, qelizave paraganglionale në palcën kurrizore dhe qendrat autonome në hipotalamus, bërthamat e ponsit dhe globus pallidus. Të sëmurit mund të kenë çrregullime të urinimit, djersitje të tepruar, hipotension ortostatik, barkëqitje apo opstipacion, aritmi sinusale, sindromin e Hornerit dhe simptome sikur ato në sëmundjen e Parkinsonit.

VI. Testet e vlerësimit të funksionit neurovegjetativ

A. TESTET E VLERËSIMIT TË FUNKSIONIT TË SISTEMIT PARASIMPATIK

Gjendja e sistemit parasimpatik ekzaminohet me reakcionet e bebzave, lotimit, tajimit të gjëndrave të pështymës, frekuencës së punës së zemrës, sistemit digjestiv, refleksit bulbokavernoz dhe refleksit të sfinkterit anal.

Kur bebza nuk reagon në dritë dhe akomodim, ekziston dëmtimi i sistemit parasimpatik. Ndieshmëria e tepruar edhe në doza të vogla të disa substancave, psh. acetil-βmetilkolinën 2,5%-she, sygjeron në dëmtimin e neuroneve postganglionale: në pikimin e kësaj substance, bebza e shëndoshë nuk ngushtohet. Në rastin e dëmtimit të inervimit parasimpatik muskujt konstriktorë janë për së tepërmi të ndieshëm në acetilkolinë dhe substancat e ngjashme me te, e kështu edhe në acetil-β-metilkolinë, kështu që bebëza ngushtohet. Testet tjera të bazuar në zgjërimin dhe ngushtimin e bebzave janë prezentuar në mënyrë shematike ne fig. 11-12 dhe 11-13.

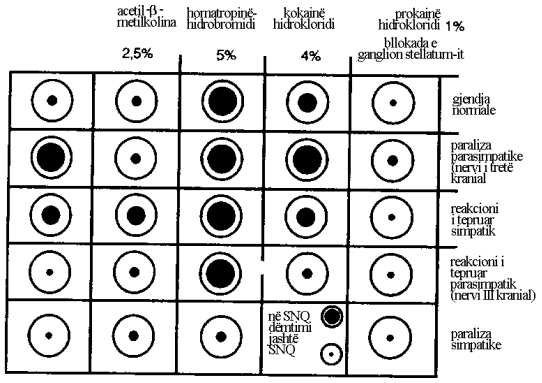


Figura 11-12. *Reakcioni i bebzës në disa barëra me rastin e dëmtimeve të ndryshme të sistemit nervor autonom. SNQ = sistemi nervor qendror*

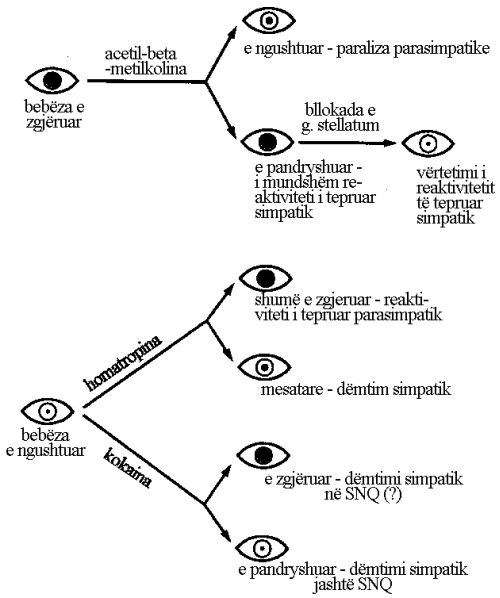


Figura 11-13. *Ecuria e thjeshtësuar e testeve me të cilët ekzaminohet shkaku i zgjërimit apo ngushtimit të bebzës.*

Tajimi i lotëve mund të shkaktohet me prekjen e kornesë me pambuk apo me dhënien të ekzaminuarit që të inhalon substanca ngacmuese, psh. amoniakun. Sasia e lotëve të tajuara matet me apsorbimin në letrat filtruese (eksperimenti i *Schirmer*-it).

Lotimi është i mbajtur nëse dëmtimi i fijeve nervore është shkaktuar pas *ganglion geniculi*, ndërsa mund të mungojë në rastin e dëmtimit të pjesës periferike të *n. facialis* para *ganglion geniculi.*

Tajimi refleksiv i pështymës ekzaminohet ashtu që të ekzaminuarit i jepet të thithë limonin. Tajimi mund të mungojë psh. në rastin e dëmtimit të nervit VII të trurit, ndërsa mund të

jetë i ruajtur kur dëmtimi është distalisht nga degëzimi i *chordae tympani.*

Me dhënien e 1,0 mg atropin në mënyrë intravenoze testohet funksioni i pjesës eferente të sistemit parasimpatik. Normalisht shkakton nxitimin e frekuencës së zemrës për 30 – 40 të rahura në minutë për shkak të frenimit të funksionit të vagusit. Te pacientët me insufucuencë të sistemit autonom, ky nxitim është dukshëm më i vogël.

Hipoglikemia e shkaktuar me insulinë normalisht shkakton uljën e pH të lëngut të lukthit. Në rastin e insuficiencës së sistemit nervor autonom, posaçërisht me çrregullime lidhur me vagusin, kjo rënie është më pak e shprehur.

Me shtrëngimin e glans penis normalisht shkaktohet kontrakcioni refleksiv i *m. bulbocavernosum* (i ashtuquajturi refleksi bulbokavernoz). Në rastin e dëmtimeve të sistemit nervor autonom ky refleks mund të mungojë.

B. TESTET E VLERËSIMIT TË FUNKSIONIT TË SISTEMIT SIMPATIK

Koncentrimi i kateholamineve në gjak dhe urinë (përcaktohet me procedurat radioimunologjike) si dhe metaboliteve të tyre në urinë është tregues i mirë i gjendjes së sistemit nervor simpatik dhe bërthamës së gjëndrave mbiveshkore. Mirëpo, me rastin e diagnostifikimit, përcaktimi i kateholamineve jep të dhëna të dobishme vetëm në të sëmurit me feokromocitomë dhe hipotensionin idiopatik ortostatik. Përqëndrimet e kateholamineve në gjak, posaçërisht noradrenalinës dhe metaboliteve të saj acidit vanil-bademik në urinë janë të rritura te pacientët me feokromocitomë, posaçërisht në kohën e atakut të hipertensionit (shih kapit. e 26-të, II.B). Meqë përqëndrimi i noradrenalinës në gjak (ka prejardhje kryesisht nga neuronet postganglionale simpatike) fiziologjikisht rritet dhe përafërsisht dyfishohet me rastin e ngritjes në pozitë vertikale, mungesa e kësaj rritje sygjeron në ekzistimin e dëmtimit të sistemit aferent simpatik. Përqëndrimet e adrenalinës në gjak rriten dukshëm më pak me rastin e ngritjes, por rriten shumë në stresin psikik dhe hipoglikemi.

Gjendja e sistemit simpatik ekzaminohet poashtu me reakcionet e bebzave, shtypjes së gjakut, me reakcione lokale të enëve të gjakut dhe me reakcione të djersitjes.

Nëse një bebzë nuk zgjërohet pas dhënies së kokainës 4% në sy, kemi të bëjmë me dëmtimin e inervimit simpatik të sistemit nervor qendror (fig. 11-13). Në të vërtetë, kokaina pengon reapsorbimin e neurotransmitorit normalisht të tajuar.

Ngacmimi i baroreceptorëve me masazhë të sinusit karotid, posaçërisht te hipertonikët dhe personat e moshuar, shkakton ngadalësimin e punës së zemrës (tipi vagal i përgjigjes) apo uljen e shtypjes së gjakut (tipi vazodepresiv i përgjigjes). Këto dy përgjigje mund të manifestohen së bashku. Në rastin e tejndieshmërisë së baroreceptorëve për shkak të çrregullimit të sistemit autonom apo ndryshimeve aterosklerotike në arteriet karotide, këto përgjigje mund të jenë të sforsuara, kështu që mund të shkaktohet asistolia dhe sinkopa.

Me ngritjen në pozitën vertikale normalisht shkaktohet nxitimi i punës së zemrës për 10 – 20 të rahura në minutë dhe ngritja e shtypjes diastolike prej mesatarisht 0,7 kPa. Me rastin e çrregullimit të sistemit nervor autonom kjo përgjigje është e ndryshuar. Testet e ngacmimit të sinusit karotid dhe ngarkimit ortostatik hollësisht janë përshkruar në kapit. e 26-të,V.

Testi i Valsalva-s bëhet ashtu që i ekzaminuari pas inspirimit të thellë tenton të ekspiron pran gojës dhe hundës së mbyllur apo pran glotisit të mbyllur; me këtë rast ngritet shtypja intratorakale. Tridhjet sekonda pas zvogëlimit të shtypjes normalisht vie deri te ngritja reaktive e shtypjes së gjakut. Kjo ngritje e shtypjes mungon në rastin e insuficiencës së sistemit autonom, në rastin e sëmundjeve të zemrës apo kur është i zvogëluar vëllimi i gjakut (shih kapit. e 26-të, V).

I ashtuquajturi *testi me akull* bëhet ashtu që i ekzaminuari një minutë e mbanë shuplakën në ujin e akulltë (4 °C). Para kësaj, gjatë ftohjes së shuplakës dhe pas ftohjes matet shtypja e gjakut (çdo 30 s). Normalisht shtypja ngritet për 20 – 26 kPa. Në pacientët me insuficiencë të sistemit autonom nuk ka përgjigje apo bile shkaktohet edhe rënia e shtypjes. Ngjashëm është edhe te pacientët me dëmtime spinotalamike.

Kur në mënyrë intravenoze jepet infuzioni i noradrenalinës (0,05 μg/kg/min), gjatë 5 minutave normalisht ndryshon shtypja e gjakut për mesatarisht 14 kPa. Kjo përgjigje është e intensifikuar në rastin e insuficiencës së sistemit periferik autonom. Efedrina dhe aminet e ngjashme me te veprojnë ashtu që shkaktojnë lirimin e noradrenalinës kështu që nuk kanë kurfar veprimi kur ekziston dëmtimi i nervave periferik autonom të cilët inervojnë enët e gjakut.

Reakcionet lokale të enëve të gjakut ekzaminohen psh. me injektimin intradermal të 0,1 ml të tretjes së histaminës (1 mg/ml). Kur ekziston ndërprerja e plotë e inervimit periferik, nuk shkaktohet skuqja e lëkurës.

Djersitja shkaktohet me vendosjen e të ekzaminuarit në lokalin shumë të ngrohur, me ç'rast temperatura rektale duhet të ngritet për 1 °C. Rajonet e lëkurës me tajimin e ndryshuar të djersës mund të të përcaktohen saktësisht ashtu që lëkura lyhet me ngjyra të veçanta apo pluhuroset me pudere të veçanta. Djersa ndryshon ngjyrën në atë pjesë të lëkurës ku tajohet. Me injektimin e 0,1 ml të tretjes së acetilkolinës (0,1 mg/ml) apo sulfatit të nikotinës (0,01 mg/ml) në mënyrë intradermale 1 – 2 minuta pas injektimit shkaktohet djersitja dhe tërqethja e qimeve në rajonin me diametër prej përafërsisht 5 cm rreth vendit të injektimit. Ky test përdoret për ekzaminimin e inervimit lokal të gjëndrave të djersës meqë djersitja nuk lajmërohet në rastin e dëmtimit ganglional apo postganglional. Me ekzaminim të dukurisë së djersitjes pas injektimit intradermal të tretjes së pilokarpinës (1 mg/ml) (pilokarpina ngacmon gjëndrat e djersës për tajim pa marrë parasysh se a janë të inervuara apo jo) vërtetohet se a janë gjëndrat e djersës normale dhe të afta të reagojnë në ngacmime. Me këtë test mund të konstatohet se a është shkaktuar anhidroza me mungesën e gjëndrave të djersës apo me dëmtimin e nervave simpatikë.

12

Baza fispatologjike e dhembjes

Përmbajtja

I. Receptorët për dhembje dhe shkashkaqet e dhembjes (Gj. Perezoviq dhe S. Gamulin) ... 376
A. NOCICEPTORËT ... 376
B. NDËRMJETËSUESIT KIMIK TË DHEMBJES ... 376
C. PËRÇUARJA E NDIESISË SË DHEMBJES ... 377
Ç. MBIKËQYRJA E NDIESISË SË DHEMBJES ... 378
D. DHEMBJA NEUROPATIKE ... 379
II. Llojet e dhembjes (Gj. Perezoviq) ... 380
A.. KUALITETI I NDIESISË SË DHEMBJES ... 380
B. LOKALIZIMI I DHEMBJES ... 380
1. Dhembja viscerale ... 380
2. Dhembja parietale ... 381
3. Dhembja e projektuar ... 381
C. DISA LLOJE TË VEÇANTA TË DHEMBJES ... 382
1. Dhembja e zemrës ... 382
2. Dhembja pleurale ... 382
3. Dhembja nga organet tjera viscerale ... 382
4. Kokëdhembja ... 383
a)Kokëdhembja funksionale ... 383
b) Kokëdhembja simptomatike ... 384
III. Metodat e matjes së ndiesisë së dhembjes (Gj. Perezoviq) ... 385

Dhembja (lat. dolor, greq. αλγοσ), bënë pjesë në ndiesitë të cilat në tru drejtpërdrejtë sjellin informatat për gjendjen e organit dhe raportin e tij me ambientin. Sipas definicionit të Shoqatës Ndërkombtare për Hulumtimin e Dhembjes, "dhembja është përjetim i pakëndshëm ndiesor, dhe ndjenjësor i lidhur me dëmtimin e vërtetë, apo potencial të indit".

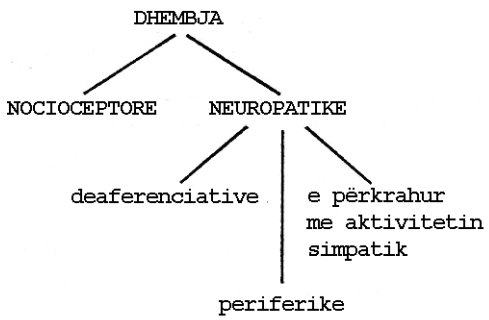


Figura 12-1. *Llojet patogjenike të dhembjes*

Për karakterizimin e ndiesive të veçanta të dhembjes përdoren këto nocione: normalgjezia - ndiesia normale e dhembjes, hiperalgjezia - ndiesia e shtuar e dhembjes, hipalgjezia - ndiesia e zvogëluar e dhembjes, analgjezia - pandiesia e plotë e dhembjes (por janë të ruajtura ndiesitë e prekjes dhe të shtypjes), sensibilizimi, përkatësisht zvogëlimi i pragut të receptorit për dhembje (nocioni përdoret edhe në sistemet tjera ndiesore).

Ndiesinë e dhembjes mund ta shkaktojnë dy mekanizma themelorë, dhe kështu i dallojmë dy lloje dhembjesh; ato janë dhembja receptorike, e cila zë fill me zgjimin e nociceptorëve, receptorëve periferikë për dhembjen dhe dhembja neuropatike, të cilën e shkaktojnë çrregullimet e sistemit nervor (fig. 12-1). Shpesh dhembja është pasojë e ngacmimit të nociceptorëve dhe mekanizmave, të cilat e shtojnë apo e favorizojnë ndiesinë e dhembjes.

Sinjalet e dhembjes nga pjesët e veçanta të organizmit përçohen deri në hipotalamus dhe sistem limbik, i cili është i lidhur ngusht me stresin, ndiesitë dhe memorien. Për këtë arsye, ndiesitë e dhembjes shpesh i përcjell një varg reakcionesh psikike, trupore dhe vegjetative. Në gjendjet e dhembjes ndryshohen hemodinamika dhe frymëmarrja, kurse shpesh dhembja është e përcjellur me shqetësim, ankth, vaj, depresion, mundim, vjellje, ngacmueshmëri të shtuar të muskulaturës etj. Dërgimi i sinjaleve të dhembjes për një kohë të gjatë në sëmundjet kronike, mund të shkaktojë ndryshim të reaktivitetit të organizmit, ndryshime në sjellje, ndryshime psikike, ndryshime të raporteve shoqërore, humbje të motivimit dhe sindrome të rënda depresive, deri te humbja e dëshirës për jetë.

Dhembja është një nga sinjalet e rrezikimit të individit. Për shembull, dhembja në anginën pektoris sugjeron se kalueshmëria e enëve koronare të gjakut, nuk është e mjaftuar për furnizimin e muskulit të zemrës. Njësoj, në klaudikacionin intermitent (të të çaluarit), ekziston diskrepanca midis nevojës së muskulit për

oksigjen dhe mundësisë së zvogëluar të ardhjes së gjakut për shkak të zvogëlimit të diametrit të arteries. Për këtë arsye, aktivohet metabolizmi anaerob krahas sintezës së produkteve anaerobe (acidit laktik dhe fosforik), të cilat si substanca algogjene i ngacmojnë mbaresat periferike nervore duke sinjalizuar kështu se këmbën duhet "pushuar", në mënyrë që të zvogëlohet nevoja për oksigjen. Përkundër kësaj, humbja e ndiesisë së dhembjes si informatë e cila paralajmëron, do të mundësonte dëmtime të rënda të organizmit; për shembull, në rast të dëmtimit të nervave senzorikë, me analgjezinë pasuese, aplikimi terapeutik i nxehtësisë mund të shkaktojë djegie.

Ndiesia e dhembjes, praktikisht është e njëjtë në njerzit e të gjitha rasave. Mirëpo, prejardhja, por edhe grupacioni etnik, të cilit njeriu i përket kanë rol të rëndësishëm në sjellje gjatë dhembjes. Kështu, banorët e Evropës Veriore e pjesërisht edhe Perëndimore tregojnë ndiesi më të vogël dhe më pak ankohen në dhembje sesa popullata e Evropës Jugore, apo të atyre me prejardhje latine. Amerikanët me prejardhje angleze, reagojnë krejtësisht ndryshe në dhembje prej amerikanëve me prejardhje italiane, ku këta të dytit shumë më parë kërkojnë ndihmë dhe reagojnë emotivisht.

I. Receptorët për dhembje dhe shkaqet e saj

A. NOCICEPTORËT

Receptorët për dhembje, përgjigjen në ngacmimet e forta, të cilat mund t`i dëmtojnë indet dhe në këtë mënyrë shkaktojnë ndiesinë e dhembjes. Janë të ndërtuar si mbaresat nervore. Në mesin e nociceptorëve të lëkurës, ku janë më të dendurit dhe më së miri të studiuar, dallojmë dy lloje kryesore. Këto janë mekanoceptorët me pragun e lartë të ngacmimit dhe nociceptorët polimodalë.

Mekanoreceptorët me prag të lartë të ngacmimit, përgjigjen në ngacmime të forta mekanike. Këta receptorë kanë aksone të holla të mijelinizuara, kurse ngacmimet e tyre i përçojnë kryesisht fijet e tipit-A. Ngacmimin e nociceptorëve mekanik e ndiejmë si dhembje të shpejtë, therrëse dhe mirë të lokalizuar.

Nociceptorët polimodalë kanë fijet-C të pamijelinizuara, kështu që përgjigjen në ngacmime të forta mekanike, posaçërisht shtypëse, të nxehtësisë dhe ato kimike. Dhembja të cilën ato e shkaktojnë ndihet si dhembje e mbytur dhe me lokalizim të paqartë. Përveç këtyre llojeve kryesore të nociceptorëve, ekzistojnë edhe format me karakteristika të përziera. Për shembull, nociceptorët polimodalë me aksone të mijelinizuara me gjasë i përçojnë ngacmimet termike të cilat shkaktojnë përgjigje të shpejtë. Për krijimin e sinjaleve të dhembjes ekziston një prag i caktuar receptorik. Kur ngacmimi është më i fortë, në proceset e depolarizimit dhe repolarizimit, përfshihen gjithnjë e më shumë mbaresa nervore, pra edhe numri më i madh i sinjaleve. Kjo dukuri quhet *sumacioni hapësinor.* Me intensitetin e ngacmimit rritet edhe shpejtësia e përçimit në mbaresat e veçanta nervore, që quhet *sumimi kohor.* Këto dukuri, marrin pjesë në përcaktimin e llojit dhe kualitetit të ndiesive të dhembjes.

Në muskuj, funksionin nociceptorik e kanë mbaresat e lira të fijeve A dhe C. Ngacmimi i tyre me tërheqje, me përqëndrim të madh, me ngacmime kimike, me iskemi dhe me ngacmime të tjera, shkakton ndiesinë e dhembjes. Në organet e brendshme, nuk janë gjetur nociceptorët e veçantë, andaj dëmtimet e parenkimit të organit, siç është mëlçia dhe mushkëritë, nuk shkaktojnë dhembje. Mirëpo, ngacmimet e shumëta intensive të organeve gypore të hapësirës së barkut (lukthim zorrët, rrugët biliare) siç janë dilatimi, spazmi, iskemia apo inflamacioni, shkaktojnë dhembje intensive. Këto ngacmime përçohen me fije aferente, të cilat kalojnë nëpër ganglionet simpatike, gjegjësisht në trungun simpatik dhe me rami communicantes hyjnë në rrënjët e pasme, ku në ganglionet spinale e kanë trupin e qelizës. Degët e tyre qendrore krijojnë sinapsa me neuronet e rrugës spinotalamike. Në neuronet e njëjta, përfundojnë edhe fijet nociceptive të nervave somatosenzorike, gjë që e mundëson konvergjencën viscerosomatike, dukuri kjo në të cilën neuroni i njëjtë mund të aktivohet me ngacmime të nervave viscerale dhe somatike. Andaj, ngacmimet viscerale të dhembjes projektohen, si dhembje e projektuar, në regjionet e inervimit të nervave përkatëse somatike (shih pjesën II. B3, fig. 12-7). Ngacmimet e dhembshme nga peritoneumi gjegjësisht nga pleura parietale i përçojnë fijet C, të cilat ju bashkangjiten nervave përkatës somatosenzorikë dhe me ta hyjnë në palcën kurrizore. Andaj, dhembja e shkaktuar me ngacmim nga mbështjellëset parietale ndihet në vendin e ngacmimit.

B. NDËRMJETËSUESIT KIMIKË TË DHEMBJES

Faktorët e shumtë, të jashtëm dhe të brendshëm, të cilët shkaktojnë dhembje i ngacmojnë receptorët tërthorazi, me veprim mekanik, termik apo kimik, ose në mënyrë të drejtpërdrejtë, duke i liruar substancat algogjene, të cilat shkaktojnë ndiesinë e dhembjes apo ulin pragun e ngacmimit të nociceptorëve.

Rritja e përqëndrimit të K^+ apo H^+ në mikroambientin e nociceptorit, e shkakton ndiesinë e dhembjes. Kjo ngjanë në rastin e dëmtimeve indore kur K^+ del nga qelizat në hapësirën jashtëqelizore, gjegjësisht gjatë iskemisë, kur me metabolizmin anaerob krijohet acidi laktik.

Me rastin e dëmtimeve më të mëdha indore, lidhen substanca të ndryshme, të cilat ndërmjetësojnë në

reakcionet e inflamacionit (shih kapit. e 15-të, I. B4). Veprimet e shumëta të tyre përfshijnë edhe shkaktimin e ndiesisë së dhembjes. Aminet biogjene, histamina dhe serotonina, si dhe peptidi bradikinina ngacmojnë nociceptorët, por edhe e ulin pragun e tyre, kështu që e potencojnë veprimin e ngacmimeve të tjera. Prostaglandinet, vetëvetiu nuk shkaktojnë ndiesinë e dhembjes, por i potencojnë veprimet algogjene të histaminës dhe bradikininës. Përveç veprimit në nociceptorë, ndërmjetësuesit e reakcioneve inflamatore shkaktojnë vazodilatim dhe rrisin përshkueshmërinë e kapilarëve, gjë që shkakton edemë e cila me ngacmim mekanik të nociceptorëve shkakton dhembje.

Mekanizmat e sintezës, lirimit dhe veprimit të ndërmjetësuesve të inflamacionit (fig. 12-2), e lidhin dhembjen me reakcionet tjera mbrojtëse siç janë inflamacioni, hemostaza, tromboliza, ethet, reakcioni katabolik dhe mbrojtja imunologjike. Të gjitha këto reakcione, duke përfshirë dhembjen, janë degë të reakcionit të tërësishëm të organizmit në lëndim.

C. PËRÇUARJA E NDIESISË SË DHEMBJES

Informatat që vijnë nga receptorët senzorikë nga periferia me nervat aferentë spinalë, përçohen më tej në palcën kurrizorre, substancën retikulare të palcës së zgjatur, pons dhe mezencefalon, deri te truri i vogël, talamusi dhe regjioni somestetik i trurit të madh. Njëra nga informatat ndiesore është edhe dhembja, bartja e së cilës bëhet me fijet e tipit A dhe C. Fijet-A janë të mijelinizuara dhe ndahen në α, β, γ dhe δ. Fijet δ, ngacmimet me intensitet më të vogël i përçojnë me shpejtësi prej 10 deri 40 m/s, ndërsa disa fije të trasha α mund t`i përçojnë ngacmimet me shpejtësi midis 70 dhe 120 m/s. Është e nevojshme shpejtësia e caktuar për t'u mbrojtur pjesa e rrezikuar e organizmit nga dëmtimi i tepërt dhe nga intensiteti i shtuar i ndiesisë së dhembjes. Për përçuarjen më të ngadalshme të sinjaleve të dhembjes shërbejnë fijet e holla të pamijelinizuara, fijet-C, të cilat sinjalet i përçojnë edhe deri 20 herë më ngadalë sesa fijet e mijelinizuara. Ato i përbëjnë 80% të të gjitha fijeve në nerv. Ndiesia e dhembjes nga organet e brendshme, përçohet ekskluzivisht me fijet e grupit-C.

Fijet për dhembje në palcën kurrizore, hyjnë përmes ganglioneve spinale dhe rënjëve të pasme të nervave spinalë, kurse përfundojnë në sinapsat e substancës së murme dorzale (neuroni i rendit të parë) (fig. 12-3). Fijet-A-δ hyjnë nga ana laterale e brinjëve të pasme të substancës së murme. Fijet postsinaptike kryqëzohen para kanalit qendror dhe krijojnë rrugën neospinotalamike, kurse janë të nevojshme për ndiesinë e shpejtë dhe të shkurtër të dhembjes (dhembja epikritike). Fijet-C, kalojnë nëpër shtresat sipërfaqësore të substancës zhelatinoze dhe lateralisht vijnë në kontakt me qelizat e tyre. Fijet postsinaptike me pjesë më të madhe kryqëzohen dhe krijojnë rrugën paleospinotalamike, me të cilën përçohet komponenta tonike, e ngadalshme e ndiesisë së dhembjes (dhembja protopatike). Që të dy rrugët përfundojnë në bërthamat talamike (neuronet e rendit të dytë). Rruga neospinotalamike, përfundon në bërthamat ventroposterolaterale të talamusit prej kah neuroni i tretë i rrugës për dhembje vazhdon në regjionin I dhe II somatosenzorik të korteksit parietal. Rruga paleospinotalamike, përfundon në bërthamat intralaminare të talamusit (nukleus kuneatus, centrum medianum). Prej këtyre bërthamave nisen projeksionet difuze kortikale kah regjioni frontal, temporal dhe parietal i trurit. Përmes lidhjeve me hipotalamusin dhe sistemin limbik, ngacmimet e dhembjes, të cilat vijnë me rrugën paleospinotalamike fillojnë përgjigjen stresore (shih kapit. e 1-rë, II. F). Konsiderohet se vetëm rruga paleospinotalamike komunikon me substancën retikulare dhe kështu e mban gjendjen e zgjuar.

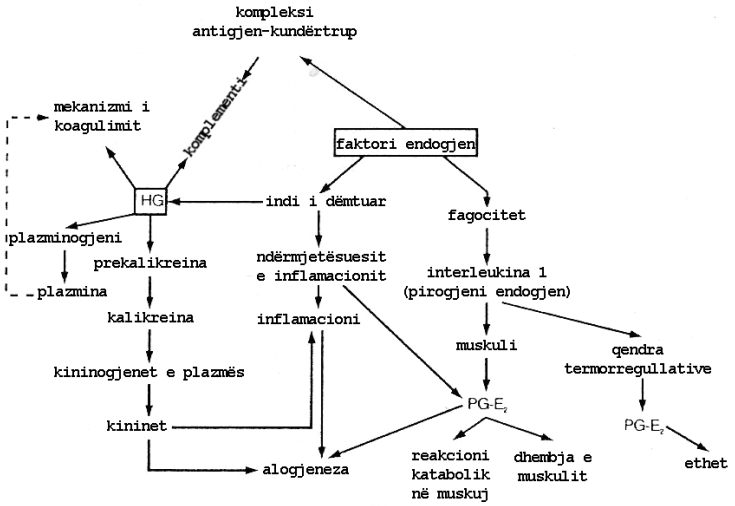


Figura 12-2. *Lidhshmëria e zanafillës së dhembjes dhe të reakcioneve të tjera mbrojtëse në organizëm. HG = faktori i Hagemanit, PG = prostaglandinet.*

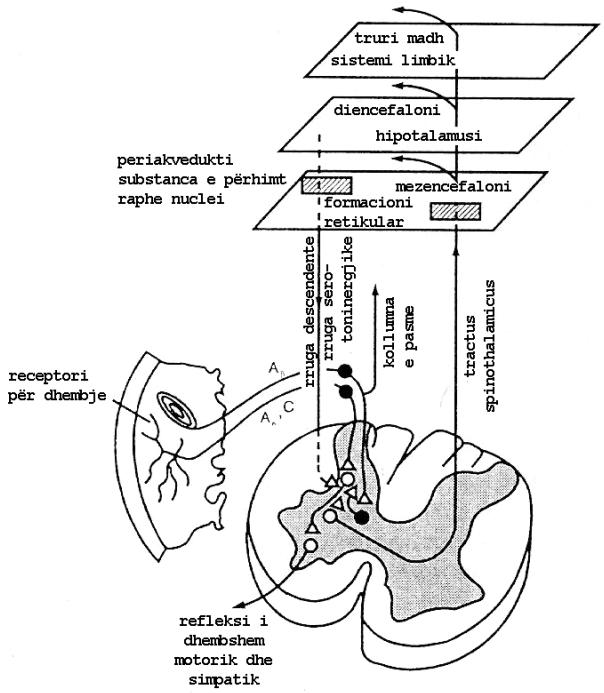


Figura 12-3. *Rruga e sinjalit të dhembjes me fijet-A dhe C prej receptorëve për dhembje kah palca kurrizore, lidhja dhe përçuarja e impulseve nëpër palcën kurrizore kah truri me lidhjet përcjellëse për pjesët tjera të trurit. Shihet edhe rruga descendente inkibitore serotoninike, si dhe krijimi i reflekseve motorike dhe simpatike të dhembjes.*

Ç. MBIKËQYRJA E NDIESISË SË DHEMBJES

Në të gjitha nivelet e sistemit të ndiesisë së dhembjes (receptorik, përçues dhe qendror), mekanizmat e shumtë përshtasin ndiesinë e dhembjes, qoftë që duke e potencuar apo duke e shtytur atë.

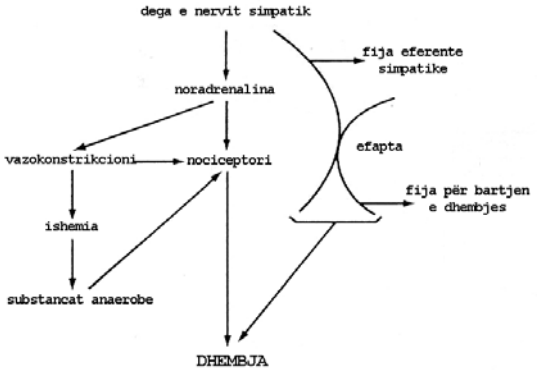


Figura 12-4. *Veprimi lokal i stimulimit simpatik në shkaktimin e dhembjes.*

Ndryshimet e mikroambientit të nociceptorit, mund të ngrisin apo të ulin pragun e ndiesisë së dhembjes. Kemi përmendur veprimin e prostaglandineve, të cilat e shtojnë ndieshmërinë e nociceptorëve. Dëmtimet e indeve dhe dhembja, i nxisin reflekset spinale dhe simpatike. Të parët e shtojnë tendosjen e muskujve, ndërsa të dytët shkaktojnë vazokonstrikcion dhe iskemi, gjë që në të dyja rastet e ulë pragun e nociceptorëve. Duket se nociceptorët mekanikë, janë në kontaktin e ngushtë me fijet eferente mekanike, ashtu që aktiviteti i shtuar simpatik shton ndieshmërinë e nociceptorëve . Andaj, kur është i shtuar aktiviteti simpatik, si në stres apo shok, edhe ngacmimet më të buta mund të shkaktojnë ndiesinë e dhembjes (fig. 12-4).

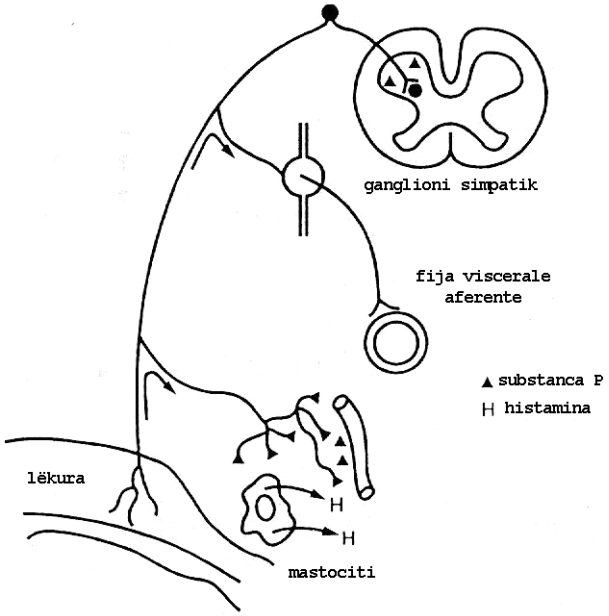


Figura 12-5. *Lirimi i substancës P, përmes refleksit aksonal në degët periferike të aksoneve, të cilët e përçojnë ndiesinë e dhembjes.*

Substanca P, peptid i ndërtuar prej 12 aminoacideve (shih kapit. e 10-të, VII. D4), lirohet në brinjët e pasme të palcës kurrizore ku vepron si neurotransmitor stimulues, duke i aktivuar neuronet nociceptive spinotalamike. Përveç këtij veprimi qendror, substanca P ka edhe veprime periferike. Aksonet nga nociceptorët dërgojnë degë periferike dhe qendrore (fig. 12-5). Degët periferike shkojnë kah enëzat e afërta të gjakut dhe mastocitet, kurse ato qendrore përmes rami communicantes kah vargu simpatik paravertebral, ganglionet simpatike dhe organet viscerale. Ngacmimi i lehtë i nociceptorëve, shkakton vetëm përçuarje ortodrome kah ganglioni spinal, ndërsa kur ngacmimet janë më të forta, aktivohet edhe përçuarja antidrome nëpër degët me mbaresat e të cilave lirohet substanca P. Ajo shkakton vazodilatim dhe lirim të histaminës nga mastocitët, kurse nëse janë të aktivuara edhe degët qendrore, pranë

dhembjes mund të paraqiten çrregullimet e ndryshme të funksioneve autonome dhe viscerale. Në të kundërten, dhembja nga organet e brendshme përmes reflekseve aksonike dhe përmes lirimit të substancës P, shkakton vazodilatim dhe dhembje në regjionet përkatëse të lëkurës, pavarësisht nga mekanizmi i konvergjencës viscerokutane midis neuroneve nociceptive të palcës kurrizore.

Aktivimi i rrugës nociceptive spinotalamike, varet nga numri i nociceptorëve të ngacmuar dhe frekuenca e impulseve të tyre, si dhe nga aktiviteti i neuroneve inkibitore, të cilat e frenojnë bartjen e impulsit në qelizat e rrugëve spinotalamike. Aktivimi i neuroneve inkibitore është i mundshëm me ngacmimet, të cilët vijnë në segmentin përkatës të palcës kurrizore, apo me rrugët descendente të e cilat frenojnë ndiesinë e dhembjes. Nga neurotransmitorët e shumtë inkibitorë, po e përmendim glicinën, acidin gama-aminobutirik (GABA) dhe encefalinet. Dy të parët, janë të përfshirë në inkibimin segmental, kur ngacmimet e forta të cilat hyjnë në segmentin e caktuar të palcës kurrizore frenojnë ndiesinë e dhembjes në regjionin përkatës inervues. Duket se neuronet të cilat tajojnë encefaline, mund t`i stimulojnë ngacmimet hyrëse segmentare, si dhe ngacmimet të cilat vijnë me rrugët descendente nga qendrat më të larta të SNQ.

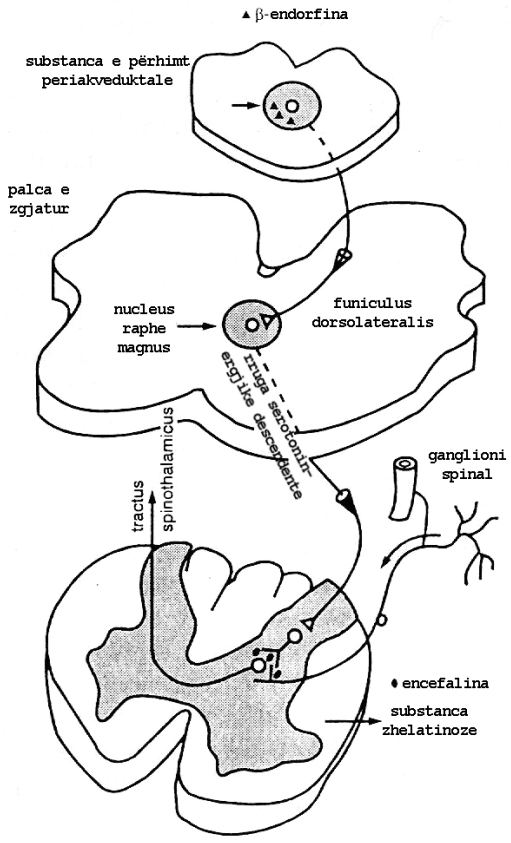


Figura 12-6. *Sistemi descendent inkibitor i dhembjes*

Sistemi descendent inkibitor i dhembjes (fig. 12-6) ka prejardhje nga substanca e murme periakuaduktale të trurit të mesëm, e cila është e lidhur me nucleus raphe magnum. Prej këtu fillojnë fijet descendente serotoninergjike, të cilat përfundojnë në qelizat e brinjëve të pasëm të palcës kurrizore. Me gjasë, lirimi i β-endorfinës në substancën e murme periakuaduktale stimulon aktivitetin e sistemit descendent inkibitor të dhembjes. Është e mundur që fijet descendente serotoninergjike drejpërdrejtë e frenojnë aktivitetin e neuroneve nociceptive të rrugëve spinotalamike, por ka më shumë gjasa që këtë e bëjnë me aktivimin e neuroneve inkibitore, të cilat tajojnë encefaline. Rruga adrenergjike descendente inkibitore fillon nga locus ceruleus. Impulset adrenergjike të kësaj rruge në palcën kurrizore kanë veprim analgjetik duke vepruar përmes α-receptorëve. Faktorët e shumtë mund të veprojnë në aktivitetin e mekanizmave descendente të inkibimit të dhembjes. Në përgjithësi, ngacmimet e dhembjes dhe stresi e shtojnë, ndërsa frika, depresioni dhe ankthi e zvogëlojnë aktivitetin e këtyre mekanizmave.

D. DHEMBJA NEUROPATIKE

Kjo është ndiesi e dhembjes, e cila është e shkaktuar me dëmtimin e sistemit nervor periferik apo qendror, pa ngacmimin e njëkohësishëm të nociceptorëve. Sipas mekanizmit të zanafillës i dallojmë tri grupe të dhembjes neuropatike. Këto janë dhembja deaferenciale, dhembja periferike neuropatike dhe dhembja, të cilën e stimulon aktiviteti simpatik. Dhembja deaferenciale zë fill me prerjen e fijeve periferike apo qendrore nociceptive, kështu që mungon hyrja e impulsit nga nociceptori. Prerja mund të shkaktojë shpërthimin spontan proksimalisht nga lëndimi, apo nga ganglioni spinal. Mungesa e hyrjes së impulseve aferente nga periferia mund ta eliminojë inkibimin segmentar të neuroneve të rrugëve spinotalamike dhe ta mundësojë shpërthimin e tyre spontan. Lëndimet qendrore të sistemit nociceptiv (dëmtimet e rrugëve spinotalamike në palcën kurrizore, palcën e zgjatur, trurin e mesëm dhe dëmtimi i talamusit), shkaktojnë shpërthimin spontan të neuroneve të sipërme me ndiesinë e dhembjes. Dhembja e tillë paraqitet spontanisht pranë çrregullimeve të ndryshme senzorike, që i përgjigjen vendit të lëndimit.

Dhembjen periferike neuropatike e shkaktojnë dëmtimet e nervave periferike, të cilat i stimulojnë impulset nociceptive. Është e mundur se ekzistojnë nociceptorët e nervi nervorum, të cilët i ngacmon lëndimi i nervit. Në vendin e lëndimit të mbështjellësve mijelinikë të fijeve nervore, mund të shkaktohet lidhja e shkurtër midis fijeve me të cilat potencialet e akcionit kalojnë nga një fije në fijen tjetër. Lidhja e tillë quhet efapta, ndërsa përçuarja, përçquarje efaptike apo "bisedë e kryqëzuar". Me përçuarjen efaptike në fijet nociceptive mund të përçohen impulset nga fijet tjera aferente, apo fijet eferente motorike. Atëherë ngacmimi nga mekanoreceptorët, gjegjësisht nga neuroni ndihet si dhembje.

Aktiviteti simpatik mund ta stimulojë, ndihmojë apo ta intensifikojë dhembjen në disa mënyra (fig. 12-4). Tashmë kemi thënë se aktiviteti i shtuar simpatik e stimulon ndiesinë e dhembjes duke shkaktuar iskeminë, si dhe me veprimin e drejtpërdrejtë e shton ndieshmërinë e nociceptorëve. Aktiviteti i shtuar simpatik po ashtu e shton shpërthimin spontan të neuroneve të dëmtuara nociceptive. Ky veprim mund të jetë pasojë e krijimit të lidhjes së shkurtër dhe përçuarjes efaptike midis fijes së demijelinizuar nociceptive dhe fijes eferente simpatike me qelizat e dëmtuara të Shvamit (Schwam). Është e mundur se receptorët adrenergjik nga qelizat përreth zhvendosen në pjesën e dëmtuar të fijes nociceptive, kështu që kjo fije në këtë mënyrë bëhet drejtpërdrejtë e ndieshme në veprimet adrenergjike.

Dhembja, të cilën e shkakton aktiviteti i shtuar simpatik me gjasë shkakton distrofinë simpatike refleksive. Kemi të bëjmë me sindromin e dhembjes me çrregullim të funksioneve autonome, i cili më së shpeshti zhvillohet në pjesën distale të ekstremiteteve pas lëndimit, dëmtimit të nervave periferikë apo edhe pas infarktit të miokardit dhe pikës në tru. Sindromi manifestohet me dhembjen djegëse (kauzalgjia), skuqje, temperaturë dhe edemë të regjionit të përfshirë (shuplakës, shputës). Më vonë, lëkura bëhet e zbehtë dhe e ftohtë, kurse indi nënlëkuror, muskujt dhe skeleti atrofojnë.

Shohim se proceset patologjike stimulojnë dhembjen me mekanizma të ndërlikuar, në të cilët ekzistojnë mundësi të shumëta të aktivimit të sistemit nociceptiv. Kuptimi i këtyre mekanizmave është i domosdoshëm për shpjegimin e drejtë të vështirësive të dhembshme të pacientit, e këto simptome na udhëzojnë kah diagnoza e drejtë dhe drejtojnë mjekimin. Andaj, në vazhdim të këtij kapitulli do t`i paraqesim llojet e dhembjeve sipas kualitetit dhe lokalizimit dhe do t`i lidhim me proceset e caktuara patologjike.

II. Llojet e dhembjeve

A. KUALITETI I NDIESISË SË DHEMBJES

Kualiteti i dhembjes është informatë për përjetimin e dhembjes. Sipas eksperiencës klinike, shumica e pacientëve e përjeton dhembjen si djegie, përcëllim, këputje, prerje etj. Llojllojshmëria e përjetimit subjektiv të dhembjes varet nga lloji i receptorëve të ngacmuar, nga kualiteti dhe shpërndarja e tyre, nga natyra e dëmtimit (mekanik, fizik, kimik), nga pjesëmarrja e receptorëve të tjerë, joalgogjen, nga ngacmueshmëria dhe dëmtimi i rrugëve algogjene në nivele të tjera (nervat periferikë, ganglionet spinale, rruga spinotalamike etj.), si dhe nga pjesëmarrja e sistemit nervor simpatik në zanafillën e dhembjes.

Ndiesitë e dhembjes, kryesisht klasifikohen sipas vendit të krijimit. Për shembull, dhembja e cila zë fill në lëkurë apo në mukozat sipërfaqësore, mund të ketë çfarëdo kualiteti, por paraqet llojin e dhembjes sipërfaqësore. Llojet specifike të dhembjes zënë fill me dëmtimin e formacioneve të ndryshme, të cilat shërbejnë në bartjen e informatës për dhembje (fija periferike nervore, ganglionet spinale etj.).

Dhembja e *therrjes* është dhembje sipërfaqësore, e shkurtër, e mprehtë, mirë e lokalizuar.

Dhembja *pulsative* paraqitet njëkohësisht me valën e pulsit. Shpjegohet me uljen e pragut të ngacmimit të nociceptorëve në regjionin e ngacmuar me dhembje. Me valën e pulsit shkaktohet ngritja e përnjëhershme e shtypjes hidrodinamike, e kjo shkakton dhembje.

Dhembja e vrrullshme *prerëse* është karakteristike, për shembull, për përforimin e organeve gypore në peritonit. Përmbajtja e këtyre organeve derdhet në perito-neum dhe ngacmon mbaresat e lira nervore. Kur është e përfshirë fleta parietale e peritoneumit, dhembja lokalizohet pikërisht mbi organin e dëmtuar; fleta e përfshirë viscerale jep dhembje difuze.

Dhembja në rastin e nekrozës së pankreasit, fillon si *këputje* e fortë, pastaj bëhet difuze. Zë fill me ngacmi-min intensiv të mbaresave të lira nervore me produktet e nekrozës, ndërsa përçohet me fijet-A (β dhe γ).

Dhembja në formë të *djegies* zë fill me ngacmimin difuz të mbaresave të lira nervore nga sipërfaqja e mukozës (e hundës, gojës, gjenitalieve, etj.). Paraqitet edhe në rastet e dëmtimit të mukozës së lukthit. Përçohet me fijet-C.

Dhembja *tinzake,* ndihet në thellësiu. Ka prejardhje nga eshtrat, nyjet, muskujt dhe mbështjellëset e Glisonit.

Dhembja me *ngërç,* zë fill me rastin e zgjerimit të organeve gypore, tendosjes, apo shtrëngimit të muskujve të lëmuar apo tërthorovijor. Dhembja e tillë paraqitet në rastin e gurëve biliarë, me rastin e kalimit të gurëve nëpër ureter dhe në ulçerat peptike të ezofagut dhe lukthit. Mund të imitohet edhe në eksperiment, ashtu që me ndihmen e sondës në zorrë futet balloni, i cili fryhet. Kështu, shkaktohen dhembjet e llojit të kolikave. Në këtë, me gjasë janë përfshirë dy mekanizma, të cilët ngacmojnë mbaresat e lira nervore. I pari është tendosja e shtuar e muskujve të lëmuar e cila në mënyrë të drejtpërdrejtë ngacmon receptorët për dhembje. Në tendosjen e shtuar paraqitet iskemia krahas lirimit të acidit laktik. Mekanizmi i dytë inkuadron lirimin e substancave algogjene, të cilat edhe në përqëndrime diç më të larta nga ato fiziologjike, shkaktojnë dhembje. Dhembja e përshkruar shpesh është e përcjellë me simptome, të cilat paraqiten në proceset patologjike, në të cilët është i përfshirë edhe sistemi autonom nervor.

B. LOKALIZIMI I DHEMBJES

Sipas lokalizimit, dhembja e cila është shkaktuar në organet e brendshme, mund të jetë viscerale, parietale dhe e projektuar.

1. Dhembja viscerale

Zë fill gjatë ngacmimit të mbaresave të lira nervore në organet viscerale. Është dobët e lokalizuar, e pakëndshme, shpesh e përcjellë me shenjat e stimulimit

të simpatikusit (tahikardia, vazokonstrikcioni, hiperglukozemia, opstipacioni dhe anuria. Mirëpo, ndonjëherë dhembja viscerale paraqitet me bradikardi, hipotension, mundim dhe hipersalivacion, që kupton se ka mbizotëruar tonusi i parasimpatikusit. Kur janë ngacmuar që të dy komponentet e sistemit vegjetativ nervor, pranë përfshirjes së sistemit limbik (që ngjanë shpesh në sëmundjet kronike), paraqitet shqetësimi psikogjen, gjendjet depresive, sjellja abnormale e pacientit pranë durimit të zvogëluar të dhembjes, çrregullimi i gjumit, ngacmueshmëria e shtuar e zemrës dhe çrregullimi i oreksit.

Dhembja viscerale përçohet me fijet sensitive, të cilat janë të vendosura ndërmjet fijeve të sistemit autonom nervor.

2. Dhembjet parietale

Zë fill si pasojë e dëmtimeve të organeve të brendshme, të cilat përfshijnë edhe mbështjellëset seroze. Ndiesitë e dhembshme nga organet e brendshme përçohen edhe në fijet nervore, të cilat inervojnë peritoneumin, pleuren dhe perikardin parietal, kurse kanë prejardhje nga nervat e barkut dhe të skeletit të gjoksit. Fijet parietale për dhembje inervojnë edhe organet e vendosura retroperitonealisht, siç është veshka (ajo njëkohësisht ka edhe fije viscerale).

Kjo dhembje rëndom është e mprehtë, ka veti të djegies, kurse ndonjëherë edhe të dhembjes tinzake, posaçërisht kur ngacmimi ka qenë difuz. Është i njohur fakti se prerjet e peritoneumit parietal janë shumë të dhembshme, për shkak të inervimit të bollshëm. Në dhembje është tejet e ndieshme mbështjellësja e mëlçisë dhe atë në lëndim dhe tërheqje. Po ashtu janë shumë të ndieshme bronkiet dhe pleura parietale, kurse përkundrazi, parenkimi i mëlçisë dhe alveolet e mushkërive janë të pandieshme.

3. Dhembja e projektuar

Ndihet në pjesën e trupit, e cila është larg nga vendi i dëmtimit të indit. Dhembja që ka zënë fill në organin e brendshëm, projektohet në sipërfaqen e trupit e cila nuk i përgjigjet pozitës topografike të këtij organi. Dhembja e projektuar shpjegohet me atë që degët e fijeve viscerale për dhembje dhe fijet të cilat i përçojnë impulset e dhembjes nga lëkura bashkangjiten në neuronet e njëjta (konvergjenca viscerosomatike, shih pjesën I. A, fig. 12-7). Fijet viscerale për dhembje intensivisht të ngacmuara i bartin impulset e dhembjes edhe në neuronet, të cilat inervojnë lëkurën. Dhembja e projektuar mund të jetë edhe pasojë e konvergjencës së impulseve nga organet e brendshme dhe të lëkurës në nivelin e talamusit. Ku do të shprehet dhembja viscerale, varet nga segmenti, nga i cili organi ka prejardhjen në zhvillimin embrional (fig. 12-8 dhe 12-9). Njohja e vendit në sipërfaqën e trupit, në të cilën shprehet dhembja nga organi visceral ndihmon në diagnostikim.

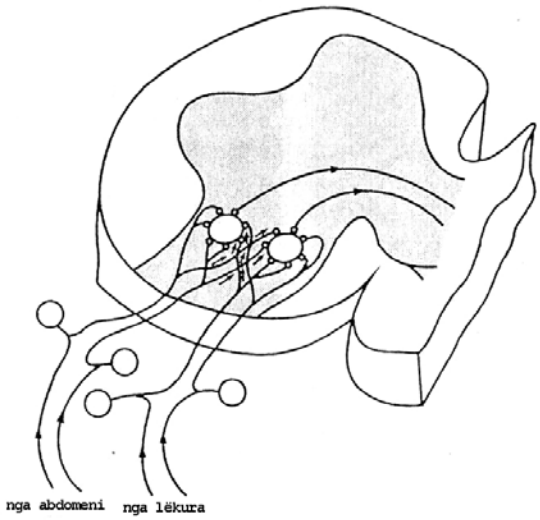


Figura 12-7. *Mekanizmi i mundshëm i dhembjes së projektuar. Konvergjenca e sinjaleve të dhembjes, të cilat vijnë nga lëkura dhe organet e brendshme.*

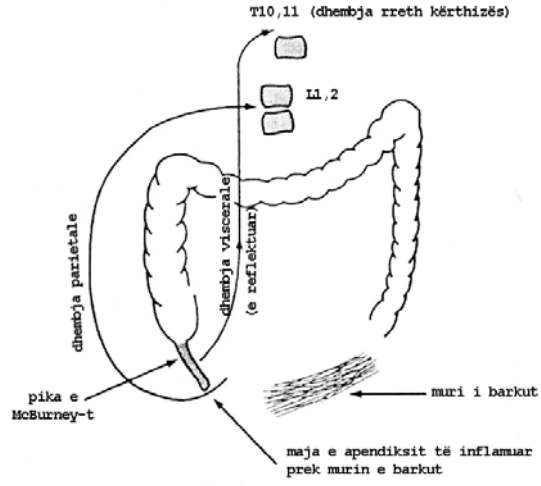


Figura 12-8. *Paraqitja e dhembjes së projektuar dhe parietale në rastin e inflamacionit të apendiksit. Informata visverale aferente hyn në palcën kurrizore në lartësinë T10-T11 të segmentit, ku hyjnë edhe fijet ndiesore nga regjioni i kërthizës (së pari paraqitet dhembja rreth kërthizës, dhembja e projektuar, për shkak të konvergjencës). Me rastin e kontaktit të majës së apendiksit me peritoneumin parietal, dhembja parietale përçohet me nervat skeletorë në segmentet L1 dhe L2 (pika e McBurney-it) dhe dhembja paraqitet mbi apendiks.*

Organet viscerale, nuk kanë receptorë të ndiesisë për cilindo modalitet tjetër të ndiesisë pos për dhembje, kështu që vetëm ngacmimi difuz i mbaresave nervore shkakton dhembje. Zorrët p.sh. mund të prehen dhe të mos ndihet dhembja.

Shembull shumë i qartë i dhembjes së projektuar dhe parietale gjendet në inflamacionin akut të apendiksit, kur ky shtrihet në poziten normale. Në stadin fillestar të inflamacionit akut, dhembja së pari paraqitet rreth kërthizës. Kjo është për arsye se fijet viscerale simpatike në palcën kurrizore hyjnë në regjionin e segmenteve T10-T11, mu në vendin e hyrjes së fijeve ndiesore nga regjioni rreth kërthizës. Pastaj dhembja paraqitet në kuadrantin e djathtë të poshtëm të barkut, për shkak se maja e apendiksit të inflamuar prek peritoneumin parietal (pika e McBurney-it), kurse dhembja përçohet me nervat skeletorë në palcën kurrizore në regjionin e segmenteve L1 dhe L2 (fig. 12-8).

C. DISA LLOJE TË VEÇANTA TË DHEMBJES

Po i përshkruajmë veçanërisht për shkak të ndërlikueshmërisë së algogjenezës së tyre, për arsye se disa ndiesi të dhembjes mund të jenë shumë të veçanta, por edhe për arsye se në algogjenezë shpesh janë të inkuadruar sistemi vegjetativ, endokrin dhe ndjenjat.

1. Dhembja e zemres

Dhembja e zemres është formë e veçantë e dhembjes së projektuar dhe parietale. Ka prejardhje nga regjioni që është iskemik për shkak të aterosklerozës, spazmit, trombozës së enëve koronare të gjakut etj. Ndiesia e dhembjes shprehet në dorën e majtë, krahun e majtë, kafazin e kraharorit (posaçrisht rreth sternumit), qafës, nofullës së poshtme, por jo rrallë kalon edhe në anën e djathtë. Konsiderohet se shkak i kësaj është se në kohën embrionale baza e zhvillimit të zemrës shtrihet lartë nën zgjatimet e nofullave në regjionin e qafës, si dhe baza e duarve, kështu që këto pjesë të trupit marrin fijet nervore nga i njëjti segment i palcës kurrizore.

Dhembja e projektuar e zemrës tentohet të shpjegohet me harkun refleksiv. Për shkak të iskemisë, inkuadrohet metabolizmi anaerob krahas lirimit të produkteve anaerobe (siç është acidi laktik), të cilët drejtpërdrejtë i ngacmojnë receptorët për dhembje. Impulset e krijuara udhëtojnë përgjatë nervave aferente të zemrës deri në neuronet ganglionale të rrënjëve të pasme, kurse prej këtu përgjatë aksonit cervikal në palcën kurrizore. Atje përfundojnë në neuronet e rrugëve spinotalamike dhe në neuronet asociative, në grupin dorzolateral dhe inter-mediar të qelizave të substancës së murme (fig. 12-10).

Prej këtu mbyllen harqet refleksive me motoneuronet dhe me ganglionet e simpatikusit. Me mekanizmin e kovergjencës viscerosomatike, dhembja në anginën pektoris dhe infarktin e miokardit projektohet në krah dhe duar, kryesisht të majtën. Me konvergjencën në nivelin e talamusit, dhembja mund të projektohet në regjionin inervues të trigeminusit. Ndiesia e shtrëngimit substernal, shpjegohet me kontrakcionin refleksiv të muskujve interkostal. Kur dhembja është më e fortë, në mënyrë refleksive mund të fillojë favorizimin simpatik të dhembjes pranë çrregullimeve të ndryshme të inervimit autonom (shih pjesën I. E).

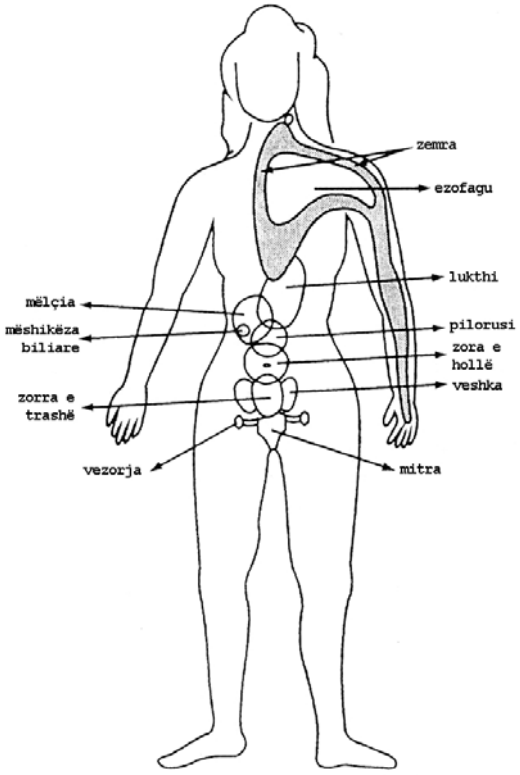


Figura 12-9. *Projektimet sipërfaqësore të dhembjes së organeve viscerale.*

2. Dhembja pleurale

Pleura është e pasur me receptorë për dhembje. Ngacmimi i tyre jep dhembje të mprehtë dhe shpërthyese, e cila është më e mprehta gjatë inspirimit. Për ta zvogëluar dhembjen, pacienti merr frymë gjithnjë e më cekët. Receptorët janë të ngacmuar më së shumti në inflamimin bakterial të mushkërive dhe në infiltrimin me masa tumorale. Ngacmimi i receptorëve të pleurës parietale, jep ndiesinë e dhembjes në vet murin e gjoksit, kurse receptorët e ngacmuar të pleurës mediastinale shkaktojnë dhembje retrosternale, në qafë dhe në krah. Proceset patologjike mbi pjesën qendrore të diafragmës ngacmojnë receptorët, fijet aferente të të cilëve hyjnë në segmentin e 3-të, 4-të dhë 5-të cervikal të palcës kurrizore përmes nervit frenik, kështu që pos dhembjes parietale, paraqitet edhe dhembja e projektuar në majë të krihëve. Projeksion të njëjtë të dhembjes gjejmë në rastin e pneumonisë bazale, apo në inflamacionin akut të mëshikëzës së tëmthit, kur inflamacioni përfshinë edhe anën e poshtme të diafragmës. Dhembja nga dy të tretat e jashtme të diafragmës, bartet me nervat mesbrinjorë dhe ndihet në murin e kafazit të kraharorit.

3. Dhembja nga organet tjera viscerale

Dhembja nga ezofagu (fig. 12-9), shprehet në grykë, pjesën e poshtme të qafës, dorë apo në mesin e gjoksit duke filluar nga skaji i sipërm i sternumit, deri përafërsisht te skaji i poshtëm i zemrës. Pjesa e lukthit e ezofagut dhe kardia, japin

ndiesi të dhembjes diç mbi zemër, në dermatomin e segmentit, nga i cili organ ka prejardhje gjatë zhvillimit embrional. Regjioni i dhembjes shpeshherë vështirë mund të përkufizohet, meqë dermatomet e organeve të veçanta mbulohen me njëra-tjetrën.

Dhembja e lukthit, projektohet në anën e përparme të gjoksit, mbi zemër, apo diç më poshtë. Ka veti të djegies. Ulçerat peptike të lokalizuara rreth pilorusit, në lukth dhe zorrën dymbëdhjetëgishtore japin ndiesi të dhembjeve midis kërthizës dhe zgjatimit ksifoid. Dhembjen e lukthit e bartin fijet aferente, të cilat hyjnë në palcën kurrizore prej unazës së 7-të deri në atë të 9-të të gjoksit, ku hyjnë edhe fijet për dhembje nga lëkura e murit të përparm të barkut.

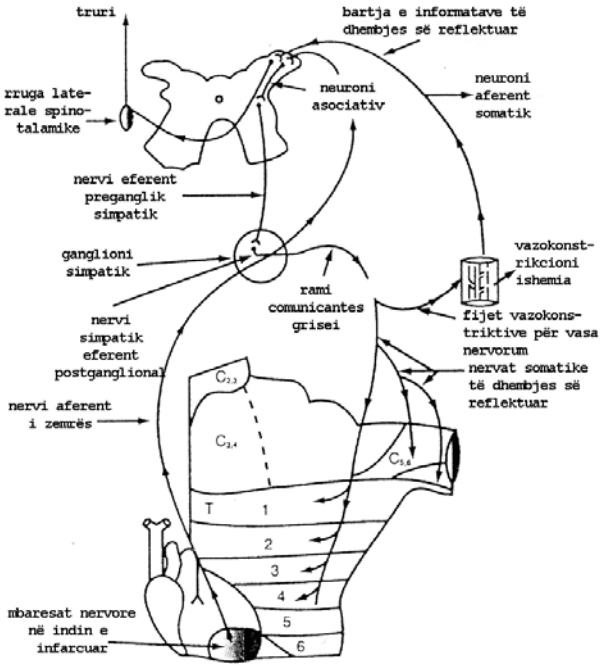


Figura 12-10. *Harku i mundshëm i dhembjes së projektuar të zemrës. Informata e dhembjes prej nga regjioni i infarceruar përçohet me rrugën aferente në palcën kurrizore. Rruga aferente ka të inkuadruar nervat simpatikë, nëpër të cilët mund të fillohet stimulimi refleksiv simpatik i dhembjes.*

Dhembja e projektuar nga kanalet biliare dhe mëshi-këza e tamthit, lokalozohen në epigastriumin e mesëm.

Dhembja mund të jetë në formë ngërçi apo djegieje. Mund të projektohet edhe në majën e shpatullës së djathtë, meqë e bartin fijet aferente somatike, të cilat në palcën kurrizore hyjnë në lartësinë e unazës së 9-të të gjoksit. Jo rrallë, paraqitet në majë të krahëve, kur është e ngacmuar diafragma, gjegjësisht n. frenikus.

Dhembja në rastin e inflamimit të pankreasit, ndihet përpara dhe pas tij. Zgjërimi i dhembjes në shpinë pikërisht pas pankreasit, shpjegohet me faktin se pankreasi është retroperitoneal, andaj janë të ngacmuara fijet senzorike aferente, të cilat hyjnë në peritoneumin parietal, kurse kanë prejardhje nga muri i pasëm i hapësirës abdominale.

Veshka, kupshoret veshkore dhe ureteret për shkak të vendosjes retroperitoneale kanë dhembje parietale dhe të projektuar. Fijet e tyre për dhembje kanë prejardhje nga nervat skeletorë, gjë që shkakton llojin parietal të dhembjes (zgjerohet prej ijeve kah inguinumi). Herë-herë, impulset barten edhe me fijet viscerale aferente, kështu që atëherë dhembja projektohet rreth kërthizës.

Dhembja e fshikëzës urinare, për shkak të gërshe-timit parietal të nervave, jep ndiesi mbi vet organin. Mund të shprehet në inguinum dhe testise, për shkak të lidhjes së disa fijeve parietale në palcën kurrizore, në vendin e njëjtë në të cilin arrijnë fijet nga organet gjenitale.

Nervat cerebrospinalë, simpatikë dhe parasimpatikë i inervojnë organet dhe indet në komblik përmes trunku-seve, pleksuseve dhe ganglioneve hipogastrike, sakrale, pelvike, rektale, uterine dhe vezikulare. Informatat për ndryshimet në komblik i marrin degët e nervave ndie-sore dhe qendrat e larta në tru, kurse ato vetëm pas inte-grimit në këto qendra me rrugën kthyese manifestohen si dhembje.

Kështu, dhembja nga mitra mund të jetë në formë të ngërçit apo të djegies. Projektohet në murin e përparmë të barkut, në regjionin sakral dhe inguinal, varësisht nga ajo se a janë ngacmuar receptorët aferentë, parietal apo visceral për dhembje. Shpesh përcillet me simptome që kanë prejardhje nga ngacmimi i sistemit vegjetativ.

4. Kokëdhembja (cephalea)

Kokëdhembja (cephalea), bënë pjesë në dhembjen e projektuar dhe parietale, kurse shpesh është përcjellëse e sëmundjeve tjera të organizmit. Llogaritet se dy të tretat e njerëzve, bile një herë gjatë jetës kanë kokëdhembje. Rreth 15-20% të njerëzve vuajnë nga kokëdhembjet shumë të forta. Pas dhembjës së dhembit, kjo është dhembja më e shpeshtë e njeriut, andaj është problem serioz shoqëror, ekonomik dhe shëndetësor.

Si edhe te llojet tjera të dhembjes, edhe këtu ekziston ngacmimi i drejtpërdrejtë i substancës së ndieshme në dhembje, apo dhembja shkaktohet me lirimin e substancave algogjene. Shkaqet e nisjes së sinjaleve të dhembjes janë mekanike (më së shpeshti), termike, elektrike e shpesh edhe kimike. Mekanike janë tërheqja, shtypja, dredhja, ngushtimet apo zgjerimi i arterieve, arteriolave dhe venave. Ato veprojnë në substancat e ndieshme në kafkë, apo jashtë saj. Në dhembje është e ndjeshme lëkura, indi nënlëkuror, muskujt dhe arteriet, periosti, disa pjesë të syrit, veshit, sinuseve dhe hapësirës së gojës. Në hapësirën e kafkës janë të ndjeshëm sinuset venoze dhe venat përkatëse, pjesët e durës dhe arteriet përcjellëse në bazë të trurit, disa nerva (trigeminusi, glosofaringeusi dhe tre nervat e parë cerebral). Në dhembje, nuk janë të ndieshëm truri, palca kurrizore dhe disa pjesë të mbështjellëseve të trurit. Në princip, kokëdhembjet etiopatogjenikisht, mund të klasifikohen në funksionale dhe simptomatike.

Në prapavinë e kokëdhembjeve simptomatike janë të shprehur qartë mekanizmat etiopatogjenikë (infeksionet, lëndimet, pika në tru, etj.). Kokëdhimbjet në këto gjendje janë pasojë e ngacmimit të substancave algogjene në kokë në proceset themelore patologjike.

a) Kokëdhembjet funksionale

Supozojnë gjendje të dhembjes, në të cilat nuk ka kurrfarë dëmtimi organik as në tru, as diku tjetër. Më së shpeshti i ndajmë në kokëdhëmbjet vaskulare (migrena), neuralgjike (neuralgjia idiopatike e nervit trekokësh), miogjene (cervikale),

psikogjene dhe të kombinuara. Kokëdhembjet miogjene dhe psikogjene, herë-herë quhen edhe tenzive.

Neuralgjia idiopatike e trigeminusit, ka dhembje jashtëzakonisht të fortë paroksizmale, e cila lajmërohet në regjionin inervues të degës së dytë dhe të tretë të trigeminusit. Është e papritur në formë të therrjes, zgjatë disa sekonda dhe është e ngjashme me goditjen e rrymës elektrike. Faktor provokues mund të jetë të folurit, përtypja, uji i ftohtë e të ngjashme. Në këtë sëmundje, ekzistojnë të ashtuquajturat zonat e shkrepjes në fytyrë dhe në gojë si dhe të ashtuquajturit mekanizmat e shkrepjes. Me zonat e shkrepjes, kuptojmë zonat hiperalgjike ku ngacmimet subminimale, fillojnë mekanizmin e algogjenezës. Pas dhembjes, paraqitet refraktariteti i cili zgjatë 2 deri 3 minuta, për t'u lajmëruar sërish ataku.

Konsiderohet se në neuralgjinë e nervit trekokësh, në një mënyrë janë ndryshuar kushtet e mbajtjes së potencialit të membranës qelizore, me gjasë aktiviteti i pompës Na-K.

Migrena bënë pjesë në kokëdhembjet funksionale etiopatogjeneza e vërtetë e të cilave akoma nuk dihet. Mbizoteron mendimi se kemi të bëjmë me çrregullime funksionale vaskulare (vazokonstrikcioni, vazodilatimi, edema). Shpjegimi biokimik i atakut migrenoz është lëkundja e përqëndrimit të serotoninës në plazmë.

Dihet se shqetësimi dhe tendosja shkaktojnë spazëm refleksiv të arterieve dhe arteriolave të trurit, pranë iskemisë së disa pjesëve të trurit, që shkakton simptomet fillestare. Pas kësaj, zë fill vazodilatimi i enëve të gjakut krahas paraqitjes së dhembjes e cila bartet në arteriet jasht kafkës. Atakun e migrenës mund ta shkaktojnë faktorët e ndryshëm të jashtëm dhe të brendshëm. Prej këtyre të dytëve, përmendim lëkundjen e shtypjes arteriale, përqëndrimin e ulët të sheqerit në gjak, menstruacionin, etj. Në faktorët e jashtëm, bëjnë pjesë aminet e caktuara (tiramina), qokolada, djathi, alkooli, lëngjet e citruara, kushtet meteorologjike etj. Dhembja, rëndom paraqitet në regjionin frontotemporal apo në thellësinë e syrit. Mund të përfshijë gjysmën e kokës, kurse herë-herë tërë kokën dhe qafën. Varësisht nga ajo se cilat pjesë të trurit janë përfshirë me mekanizmin fispatologjik, është e përcjellur me tugë, vjellje, maramendje, zbehje, shushurimë në vesh, të ecur të pasigurtë, pengesa në të folur.

Migrena klasike fillon me fazën hyrëse (aurë), të cilën e përcjellin çrregullimet fokale të trurit (skotomi scincilues), kurse zgjatë prej 30 minuta deri në dy orë (shih fig. 32-21). Në këtë fazë shtrëngohen enët e gjakut (disa mendojnë se kjo ngjanë nën ndikimin e histaminës dhe serotonines). Në fazën e dytë, enët e gjakut dilatohen qullët, në mënyrë që tonusi nuk mund t`u kthehet gjatë 24 orëve. Kjo fazë mund të zgjatë me orë apo me ditë, kurse në fund, zë fill faza e ndaljes së qarkullimit në enët e gjakut të trurit (ndoshta edhe në sinuset venoze). Duket se tërheqja e tepërt e enëve të gjakut mundet që drejtpërdrejtë t`i ngacmojë receptorët për dhembje. Në patogjenezën e migrenës është përfshirë edhe zgjerimi i pulsimit të murit të arterieve jashtë kafkës (posaçërisht arteries temporale).

Kokëdhimbjet funksionale mund të shkaktohen edhe me ngacmimin e membranave mukozale të sinuseve nazale dhe paranazale; kështu që fillon mekanizmi algogjen, i cili shkon në fytyrë, rreth syve dhe në ballë.

Kokëdhembjet funksionale miogjene janë të shkaktuara me spazëm refleksiv të disa muskujve të fytyrës, apo të pjesës së jashtme të syrit. Shkaku mund të jetë edhe tendosja e shtuar e muskulit ciliar në funksionin e përmirësimit të qartësisë së të pamurit. Kokëdhimbjet shumë të rënda dhe të gjata zënë fill si pasojë e ndryshimeve të forta degjenerative të kurrizit të qafës dhe të regjionit atlanto-okcipital. Kokëdhembjet zënë fill për shkak të ngacmimit apo paralizës vegjetative në atë regjion. Kjo shkakton lëkundje shumë të mëdha të gjerësisë së enëve të gjakut të qafës dhe gropës së pasme të kafkës, kurse si pasojë paraqitet iskemia, pranë të cilës lirohen substancat algogjene. Shkaku tjetër i mundshëm i dhembjes është ngacmimi i drejtpërdrejtë i receptorëve të dhembjes në muret e enëve të gjakut. Këtë kokëdhimbje e përcjellin edhe simptomet tjera, të cilat shkojnë krahas me ngacmimin e përmendur të sistemit vegjetativ: tuga, vjellja, marramendja dhe lëkundjet e shtypjes së gjakut. Në rastin e tendosjes së fortë psikike dhe në gjendjet e stresit, mund të shkaktohet spazmi i fortë i muskujve okcipital, andaj lajmërohet kokëdhembja.

b) Kokëdhembjet simptomatike

Secili faktor, i cili rritë apo zvogëlon shtypjen intrakraniale, apo që vepron mekanikisht në formacione të ndieshme (për shembull shtypja në venat jugullare), shkakton kokëdhimbjen funksionale. Me zvogëlimin e sasisë së likuorit (p.sh. për shkak të lëshimit të 20 ml), shkaktohet shtypja mekanike në strukturat e ndieshme, para së gjithash në dyfishimin e durës dhe të sinuseve venoze. Kjo i ngacmon receptorët për dhembje dhe fillon ndiesinë e dhembjes. Kur të ngacmohen receptorët algogjen mbi tentorium, në regjionin të cilin e inervon nervi i pestë i trurit (regjioni frontal), paraqitet dhembja e projektuar. Ngacmimi nën tentorium shkakton kokëdhe-mbjen okcipitale, e ky është regjioni i inervimit të nervit të dytë të qafës (lëkura e kokës pas veshit). Inflamacioni apo tromboza e sinuseve japin kokëdhembje difuze. Secili tumor, apsces i trurit apo gjakderdhje mund të fillojnë ndiesinë e dhembjes. Dhembja mund të jetë e njëanëshme, e dyanshme, ballore, tëmthore, okcipitale, apo në bazë të trurit.

Konsiderohet se një e treta e pacientëve me hipertension arterial ka kokëdhimbje okcipitale (më së shpeshti) e jo rrallë, edhe kokëdhimbje të pjesës frontale dhe tëmthore të kokës. Kokëdhimbja, mund të paraqitet pranë shtypjes se ulur arteriale, anemisë dhe viskozitetit të shtuar të gjakut, kurse është përcjellëse e shpeshtë e insuficiencës së zemrës. Kokëdhimbja mund t`i përcjell edhe sëmundjet e veshkëve, posaçërisht insuficiencën e veshkëve. Mekanizmi i zanafillës së kokëdhembjes, shpjegohet me atë se bashkëdyzimet e azotit i ngacmojnë mbështjellëset e trurit, dilatojnë arteriet dhe shkaktojnë dehidrimin jashtëqelizor, kurse është e mundur që edhe drejtpërdrejtë ngacmojnë nocioceptorët dhe nisin mekanizmat algogjen.

Produktet e helmimit me alkool, konsumimi i tepruar i kafes, nikotinës, qëndrimi në lokalet e paajrosura, ndonjëherë ushqimi i yndyrshëm, lodhja e tepërt, pagjumësia, vozitja e gjatë e automobilit pa pushim, të ulurit e gjatë lodhës dhe streset psikike merren si faktor etiologjikë të kokëdhimbjes, megjithëse mekanizmat fispatologjikë, tash për tash nuk mund të shpjegohen.

Kokëdhembja mund të jetë e përkohshme, apo e përhershme. Mund të jetë e lehtë, e rëmbyeshme dhe paroksizmale, sipërfaqësore dhe e thell, e lokalizuar apo difuze, e topitur, tinzake apo e dalëngadalshme. Sipas rëndësisë, mund të jetë pulzuese, në formë të prerjes apo të therrjes, kurse disa pacientë e përshkruajnë si goditje të rufesë. Pasuria e simptomeve, të cilat e përcjellin kokëdhembjen është e kuptueshme duke pasur parasysh numrin dhe rëndësinë e qendrave dhe mjeteve mbikëqyrëse, të cilat janë të vendosura në kokë (ndiesorë, motorik, vegjetativ, për pamje, për dëgjim, etj.).

III. Metodat e matjes së ndiesisë së dhembjes

Neurofiziologët konsiderojnë se dhembja është përjetim psikologjik personal, në matjen e të cilit vështruesi nuk mund të ketë rol objektiv. Andaj, matjet e ndiesisë së dhembjes, nuk janë plotësisht të sigurta.

Relativisht është lehtë të shkallëzohen ngacmimet, të cilat shkaktojnë ndiesinë e dhembjes, por është vështirë të matet reagimi në to. Kështu për shembull, saktësisht mund të përcaktohet pragu për dhembjen e shkaktuar me nxehtësi, ftohtësi, acide dhe baza, me faktor mekanikë e të ngjashme, por reagimi në dhembje është individual. Në të ndikojnë mosha (fëmijët reagojnë më vrullshëm sesa të moshuarit), gjendja psikike dhe eksperienca.

Reakcionin në dhembje e ndryshojnë euforia dhe amnezioni, kështu që inkuadrimi i mundshëm i sistemit nervor vegjetativ në harkun refleksiv, ku përgjigja e dhembshme është e përcjellur me tugë, marramendje, ankth, etj. Në përgjigje, po ashtu mund të ndikojë seda-cioni gjegjësisht kontrolli i veprimeve psikomimetike.

Reagimi në dhembje po ashtu mund të ndryshohet me largimin e vëmendjes në lojë, luftë, ngacmim seksual, me lloje të ndryshme të fanatizmit etj. Në mënyrë hipalgjike mund të veprojnë sugjestioni, autosugjestioni dhe hipnoza. Janë të njohura edhe ndikimet pllacebo. Reagimi më intensiv në dhembje i përcjell gjendjet, të cilat e ndryshojnë reaktivitetin e organizmit; këtu bënë pjesë lodhja, uria, kushtet e ndryshuara klimatike, stresi dhe inkubacioni i infekcionit bakterial apo virusal.

Metoda më e vjetër e matjes së ndiesisë së dhembjes është *aplikimi i ngacmimit të ftohtë dhe të nxehtë.* Pragu termik për dhembje gjithëherë është mbi 45 °C. Pranë temperaturës prej -80 °C, është e nevojshme vetëm sekonda që të paraqitet dhembja, kurse në temperaturën prej -10 °C, për paraqitjen e dhembjes duhen rreth 15 sekonda.

Me *shtypje mekanike* në inde të caktuara, krahas instrumenteve të akomoduara, mund të përcaktohet forca shtypëse dhe pragu për dhembje me rastin e therrjes së gjilpërës në lëkurë, shtypjes në periost, etj.

Dhembja mund të matet drejtpërdrejtë dhe tërthorazi. Nga metodat e drejtpërdrejta, më e thjeshta është e ashtu-quajtura *shkallë cilësiore,* ku i ekzaminuari informon se a i dhemb apo jo. Diç më e ndieshme është metoda e tentimit të të ekzaminuarit që dhembjen e vet ta klasifikojë në kategori të caktuara siç është padhemb-shmëria, dhembja e lehtë, e mesme dhe e fortë. Kjo është metodë subjektive dhe me këtë mënyrë është vështirë të fitohen të dhënat e sakta, meqë për shpjegim, pos modulacioneve më parë të përmendura, janë përfshirë edhe njohuria e vet të ekzaminuarit, deri ku mund të shkohet përtej pragut për dhembje. Përparësi është se mund të përsëritet.

Për analizë të saktë të matjes, mund të përdoren edhe analgjetikët. Duhet përdorur barin, i cili më parë është matur saktësisht dhe është krahasuar me barin me veprim të njëjtë analgjetik. Për këtë qëllim, më së shpeshti përdoren analgina dhe petidina.

Njëra nga *metodat e tërthorta* është matja e kateholamineve të ekskretuara në urinë, meqë ato ekskretohen më shumë me rastin e ndiesisë së dhembjes. Dhembja shkakton gjendje stresi, kurse në këtë gjendje më shumë tajohen kortizoli, adrenalina dhe noradrenalina. Këta dy të fundit edhe vet janë substanca algogjene dhe intensifikues të dhembjes. Tajimin e shtuar të tyre e zbulon përqëndrimi i shtuar i kateholamineve në urinë.

13

Çrregullimet e termorregullacionit

(Z. Kovaç dhe P. Naranscik)

Përmbajtja

I. Reagimi i organizmit në ndryshimet e temperaturës së ambientit 387
II. Hipertermitë 389
A. Ethet (zjarmia) 389
1.Klasifikimi patogjenetik dhe rrjedha e etheve 389
2.Lidhshmëria e etheve me proceset e caktuara patologjike dhe sëmundjet 391
3. Ndikimi i etheve në funksionet trupore 392
a) Veprimet e përgjithshëme 392
b) Veprimi në sistemet e veçanta 392
4.Format klinike të etheve 392
B. Hipertermitë e shkaktuara nga temperatura e lartë e ambientit 393
1.Molisja termike 393
2.Shtangimet termike 393
3.Goditja termike 393
4.Insolacio 393
5.Anhidroza termogjene 393
III. Hipotermia 393
A. Hipotermia aksidentale 394
B. Hipotermia si pasojë e proceseve patologjike në organizëm 394
C. Hipotermia artificiale 394
Ç. Ndikimi i hipotermisë në funksionet trupore 394
IV. Përcaktimi (matja) e temperaturës trupore 396

I. Reagimi i organizmit në ndryshimet e temperaturës së ambientit

Nxehtësia në organizëm prodhohet në mënyrë të pandërprerë me metabolizmin bazal, metabolizmin termogjenetik të stimuluar nga hormonet (kateholaminet, hormonet tiroide), aktivitetin e muskujve dhe me veprimin specifik dinamik të ushqimit. Prodhimi dhe lirimi i nxehtësisë në mënyrë precize rregullohen me mekanizmat potent termorregullatorë, që lejojnë ndryshime minimale të temperaturës trupore (fig. 13-1,A). Ritmi ditor i temperaturës përfshinë rënien fiziologjike gjatë natës për 0,5-0,7 °C në krahasim me temperaturën gjatë ditës. Organizmi i njeriut është homeoterm (ruan temperaturën konstante trupore) në variacione mjaft të mëdha të temperaturës së ambientit (prej 0 °C deri +49 °C). Në temperatura ekstreme, jeta e njeriut është e mundur vetëm me përshtatjen civilizuese të ambientit (veshmbathja, ndërtimi i objekteve me temperaturë të përshtatshme etj)*. Në të njëjtat kushte të ambientit, organizmave poikiloterm, temperatura trupore, metabolizmi energjetik dhe i materive ushqyese, ndryshon shumë sipas ndryshimeve të temperaturës ambientit). Figura 13-2 në mënyrë përmbledhëse i përshkruan mekanizmat fiziologjikë që ndërhyjnë në regullimin e këmbimit të nxehtësisë. Homeostaza termike ruhet me regullimin e prodhimit të nxehtësisë dhe regullimin e këmbimit të saj midis organizmit dhe ambientit. Qendra e termorregullacionit në hipotalamus, në pikëpamje funksionale ndahet në pjesën e përparme përgjegjëse për termolizë dhe pjesën e pasme, përgjegjëse për termogjenezë (fig. 13-2). Qendra e termorregu-

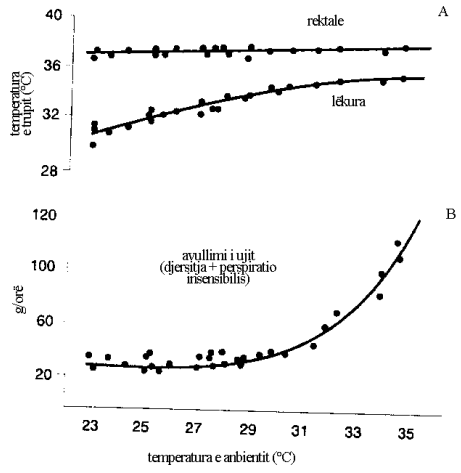


Fig.13-1.*(A)Temperatura trupore e individit mbahet në kufij të ngushtë, pavarësisht nga temperatura e ambientit.(B) Lirimi i nxehtësisë me avullim nga sipërfaqja e trupit varet nga temperatura e ambientit*

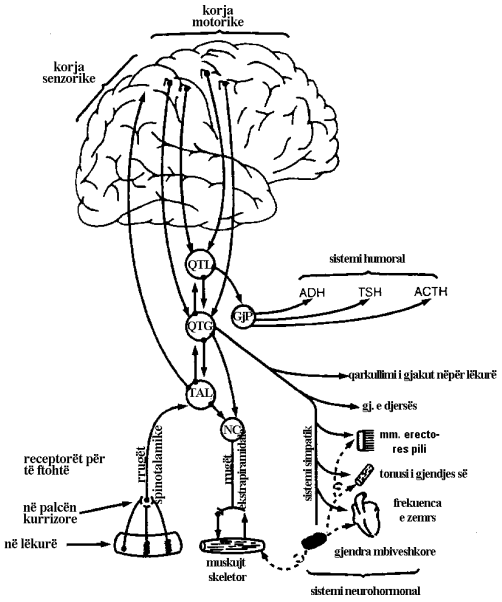


Fig. 13-2. *Paraqitja grafike e marrëdhënieve të sistemeve funksionale, të cilat marrin pjesë në regullimin e temperaturës trupore. Qendra për termolizë (QTL) e frenon qendrën termogjenetike (QTG) dhe aktivitetin e hipofizës (H). QTG frenon QTL, kurse përmes qendrës vazomotore ka veprim në kemodinamikë. Qendra e termorregullacionit këmben informatat edhe me talamusin (TAL) dhe me nukleus kaudatus (NC)*

llacionit integron informatat nga neuronet termosenzitivë lëkurorë dhe neuroneve termosenzitiv të hipotalamusit të përparmë dhe jep informata (urdhëra) përkatëse eferente: vazodilatacion në lëkurë, djersitje dhe rënie të proceseve metabolike, ose intensifikimin e proceseve metabolike (termogjeneza kimike), dridhjen e muskujve përmes regullimit ekstrapiramidal të tonusit të muskujve (termogjeneza fizike), vazokonstriksionin e enëve periferike për të penguar humbjen e nxehtësisë (fig. 13-2). Mënyrat biofizike të qarkullimit të nxehtësisë brenda dhe jashtë organizmit (nga organizmi dhe nga mjedisi në te), ndryshojnë varësisht nga temperatura e mjedisit dhe trupit. Figura 13-3 në mënyrë skematike tregon se si në temperaturat e barabarta me mjedis, trupi liron nxehtësinë vetëm përmes djersitjes. Në këto kushte, djersitja mund të arrijë deri 1.600 ml/h, kurse nxehtësia e liruar deri 3.700kJ (krahasoje figurën 13-1,B). Mekani-zmat tjerë (rrezatimi i nxehtësisë, konveksioni dhe konduksioni) janë të përjashtuar për shkak se gradienti i temperaturës trup-mjedis është pothuaj zero. Në kushtet e këtilla aktiviteti i qendrës për termolizë është maksimal. Organizmi i njeriut i përshtatet temperaturës së ambientit me rregullimin e metabolizmit. Figura13-4 në mënyrë skematike paraqet ndryshimet në prodhimin dhe këmbi-min e nxehtësisë të shkaktuara nga ndryshimi i tempera-turës së ambientit. Lirimi i nxehtësisë me djersitje, arrihet me avullimin e djersës nga sipërfaqja e trupit. Një proces i tillë e mundëson lirimin e 2,4 kJ (0,6 kcal) për çdo gram të ujit të avulluar. Figura 13-5 e ilustron shpenzimin e nxehtësisë gjatë avullimit të djersës. Meqë djersitja është mekanizmi kryesor i lirimit të nxehtësisë në temperatura të larta të ambientit (fig. 13-3), fshirja e djersës nga sipërfaqja e trupit e vështirëson lirimin e nxehtësisë. Po ashtu, lagështia e lartë e ajrit (afër l00% të lagështisë relative) e bën djersitjen mekanizëm të parëndësishëm, pasi e pengon avullimin e djersës. Prandaj, temperaturat e larta të ambientit me lagështi maksimale krijojnë kushte të favorshme për goditje termike.

Mbajtja e eutermisë (temperaturës trupore ne kufinjë të ngushtë), siguron konstantshmërinë e ambientit molekularë dhe qelizorë. Homeotermia e tillë është parakusht për funksionimin optimal energjetik dhe metabolik të organizmit. Në kushet e eutermisë intensiteti i reaksioneve kimike zhvillohen nën ndikimin e sistemeve rregullatore të organizmit. Jashtë kufijëve eutermikë (të hipotermitë dhe hipertermitë) intensiteti i reaksioneve është nën ndikimin e ligjeve fiziko-kimike. Gjatë shmangies nga regjioni i ngushtë homeoterm, ndryshon dukshëm metabolizmi dhe funksionet trupore. Gjatë hipotermisë, metabolizmi është i ngadalësuar, kurse te hipertermia

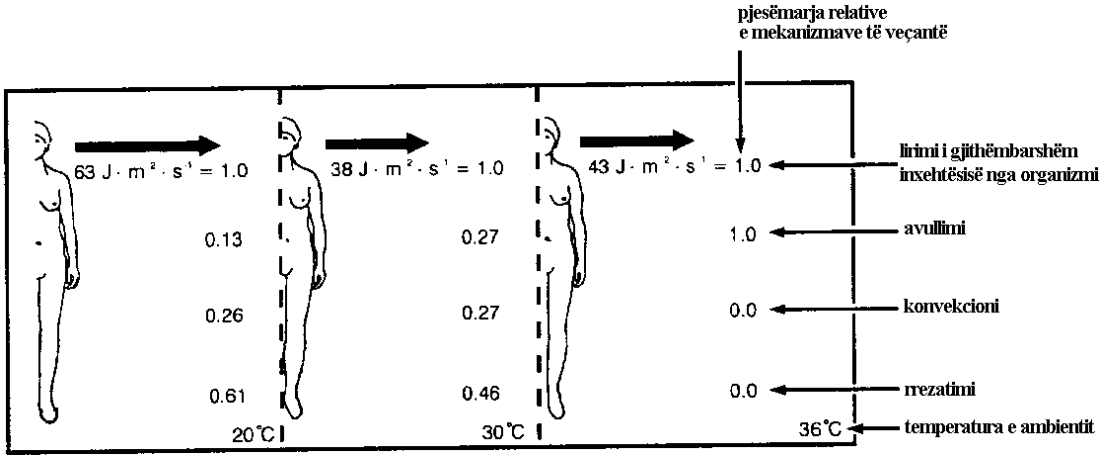


Fig. 13-3. *Temperatura e ambientit ndikon në pjesëmarrjen e mekanizmave të caktuar për lirimin e nxehtësisë nga sipërfaqja trupore e lakuriquar. Evaporacioni përfshinë djersitjen dhe avullimin e padukshëm (perspiratio insensibilis).*

është i shpejtuar. Te hipertermia ekstreme nën ndikimin e nxehtësisë ndodhë denaturimi i proteineve (dhe molekulave tjera) që ka si pasojë ndryshimet ireverzibile në qeliza dhe organizëm si tërësi. Pika kritike e ireversibilitetit fiziologjik është rreth 43,7 °C(fig 13-4).

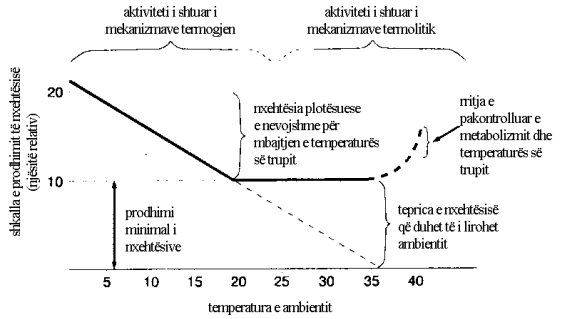


Fig. 13-4. *Ndikimi i temperaturës së ambientit në intensitetin e metabolizmit dhe këmbimi i nxehtësisë midis trupit dhe ambientit.*

II. Hipertermitë

Hipertermia është gjendje e temperaturës së ngritur trupore te homeotermët. Hipertermitë, janë pasojë e ngritjes së akordimit të qendrës së termorregullacionit në nivel më të lartë si te ethet, ose pasojë e çrregullimit te raportit mes prodhimit dhe lirimit të nxehtësisë nga organizmi.

A. ETHET

Ethet janë gjendje që karakterizohen me ngritje të tempertaturës së brendshme trupore te homeotermët, për shkak të akordimit të qendrës termorregualtore në nivel më të lartë, gjë që shoqërohet me prodhim të shtuar dhe lirim të zvogëluar të nxehtësisë. Me kthimin e sërishëm të akordimit në nivelin fiziologjik, ethet kalojnë. Humbja e nxehtësisë realizohet me aktivizimin e mekanizmave potent termolitik (fig. 13-2). Meqë nxehtësia specifike e trupit është e përafërt me nxehtësinë specifike të ujit (4,186 J/mg/ °C), ngritja e temperaturës trupore në 41 °C gjatë etheve te i rrituri (dT=4 °C), kërkon termogjenezë plotësuese prej 1.200 kJ (rreth 280 kcal). Kjo ngritje e shumëfisht e prodhimit plotësues të nxehtësisë ndodhë për një kohë të shkurtër (disa minuta) dhe është kërkesë e madhe metabolike. Po ashtu, kur me kalimin e etheve me procese termolitike lirohet teprica e nxehtësisë, për një kohë të shkurtër lajmërohet djersitje profuze.

1. Klasifikimi patogjenetik dhe rrjedha e etheve

Më shpesh ethet janë dukuri përcjellëse e sëmurjeve ngjitëse, por shoqërojnë edhe reaksionet alergjike dhe lëndimet fizike e kimike.

Ethet shkatohen nga faktorë të ndryshëm që njihen si pirogjene egzogjene. Këtu bëjnë pjesë viruset, balteret, kërpudhat, spirohetat si faktorë etiologjik biologjik, por edhe nga ilaçet, steroidet pirogjenë (etiokolanolona) dhe polinukleotidet sintetikë (ARN dyzingjirore).

Përveç substancave egzogjene dhe mikroorganizmave, ethet mund t'i shkaktojnë edhe proceset endogjene biologjike. Në tab. 13-1 janë renditur ethet sipas etiopato-

Tabela 13-1. *Klasifikimi etiopatogjen i etheve*

Infektive*	Përbërësit ose produktet sekretore të mikroorganizmit inicojnë në qelizat e brezit monocitarë dhe neutrofilë prodhimin dhe tajimin e IL-1, e cila në qendrën e termorregullacionit ndryshon akordimin në nivel më të lartë përmes prostaglandineve E1 dhe E2. Sasia e pirogjenit endogjen, të tajuar shprehë shkallën e stimulimit dhe vetitë klinike të etheve (p.sh. periodicitetin te malaria).
Inflamatore aseptike (joinfektive)	Grupi i gjendjeve të ndryshme joinfektive, të cilat karakterizohen in vivo me formimin e kompleksit ntigjen-kundërtrup. Komplekset e fagocituar në makrofage inicijnë tajimin e pirogjeneve endogjene. Ethet aseptike i hasim te sëmundja e serumit, reaksionet e transfuzionit, kolagjenozat (reumatoid artriti, ethet reumatike, polimialgjitë reumatike), sëmundjet granulomatoze (sarkoidoza, sëmundja e Crohn-it, eritema nodoze, granulomatoza e Vegener-it).
Paraneoplastike	Disa qeliza tumorale tajojnë pirogjene endogjene që bëhen shkas për ethe (ethet e Pell-Ebstein-it te limfoma e Hodgkin-it). Produktet e nekrozës së qelizave tumorale shkaktojnë lirimin e IL-1 (mekanizmi resorbtiv. shih më poshtë).
Resorbtive	Dezintegrimi më i shprehur dhe resorbimi i indeve shkaktojnë ethe me stimulimin e brezit monocitar për tajimin e pirogjenit endogjen. Gjendjet e tilla i gjejmë te mjekimi me citostatikë, rrezatimi jonizues, te infarktet masive dhe nekroza spontane e tumoreve.
Disrregullatore	Disfunksioni i qendrës termorregullatore për shkak të dëmtimit të hipotalamusit, si dhe disa çrregullimeve psikike pa substrat patoanatomik (encefalitet, gjakderdhjet, tumoret, kontuzionet në regjionin e hipotalamusit, anoreksia nervoza). Në këto raste është i çrregulluar funksioni integrativ i qendrës termorregullatore.
Iatrogjene	Ndërhyrjet e mjekut dhe përpunimi i pacientëve, nganjëherë shkaktojnë ethe si vaksinimi, aplikimi i ilaçeve: metildopa, streptokinaza, bleomicina, asparaginaza, antikolinergjikët, metabolitët e acidit arahidonik, interferoni, antidepresivët triciklikë, predozimi i simpatikomimetikëve, injektimi i tretjeve hiperosmolare. Patogjenetikisht, kemi të bëjmë me mekanizmin e veprimit të drejtpërdrejtë dhe të tërthortë përmes pirogjeneve endogjene.

*ky grup i etheve i përshinë edhe ethet gjatë infestacioneve



Fig. 13-5*. Gjatë ndërrimit të gjendjes agregate nga e lëngëta në të gazët, shpenzohen 2,4 kJ/g të djersës, të cilat humben nga organizmi*

gjenezës. Ethet infektive, inflamatore, aseptike, paraneoplastike dhe resorbtive e kanë të përbashkët procesin e prodhimit të pirogjeneve endogjene, të cilat e akordojnë nivelin termostatik te qendrës termorregullatore në pikë më të lartë (psh. 41 °C). Ethet disrregullatore dhe jatrogjene ndërrojnë nivelin e akordimit të termostatit me mekanizma direkt. Këto dy grupe nganjëherë mund të përfshijnë edhe mekanizmat përmes pirogjeneve endogjene, si mekanizma paralel patogjenetik.

Ethet më së shpeshti ndodhin si rezultat i veprimit të pirogjeneve endogjene në qendrën e termorregullacionit. Pirogjenet endogjene krijohen në qelizat trupore në mënyrë spontane, ose pas aktivizimit nga pirogjeni egzogjen. Endogjenet pirogjene janë interleukina 1, interleukina 6 dhe TNF-a (kahektina, Tumor Necrosis Factor-a). Te tri këto molekula janë ndërmjetësues të rëndësishëm të përgjigjes së organizmit në infeksione (shih kap. e 22-të,II.C) dhe shkaktojnë hiperterminë. Në tabelën 13-2 janë përmbledhur vetitë themelore molekulare dhe mediatorët qelizorë për prodhimin dhe veprimet e këtyre proteineve.Të tre këta faktorë kanë veprime të përbashkëta në inde të ndryshme (p.sh. shkaktojnë neutrofili, indukojnë prodhimin e proteineve të fazës akute). Interleukina 1 dhe TNF-a (kahektina), indukojnë sintezën dhe tajimin e interleukinës 6. Veprimi hipertermik i pirogjeneve endogjene realizohet me veprim në qendrën termorregullatore.

Interleukina 1 dhe TNF-α (kahektina), veprojnë në hipotalamus në qendrën termorregullatore, kurse në muskuj stimulojnë katabolizmin e proteineve, veprime këto që janë pjesë e reaksionit katabolik në lëndim dhe infeksion (shih kap. i 5-të, III.B2b dhe i 22-të, II.C). Në qendrën e termorregullacionit, interleukina 1 dhe TNF-α (kahektina), inicojnë sintezën e prostaglandinës E2 e cila bën akordimin e termostatit në nivel më të lartë. Gjatë etheve ngritet koncentrimi i PgE2 në lëngun cerebrospinal. Për rolin e prostaglandineve në patogje-nezën e

Tab. 13-2. *Vetitë fiziologjike të molekulave endogjene me veprim hipertermik (pirogjeneve endogjene*

VETIA	INTERLEUKINA 1	INTERLEUKINA 6	TNF-α[a] (kahektina)
Vendosja e gjenit	kromozomo i 2-të	kromozomi i 5-të	kromozomi i 6-të
Proteina	α = 159 amnioacide pl = 5 β = 153 aminoacide pl = 7 M_r = 17,5 x 10^3	190 aminoacide, e glokoziluar	157 amoniacide, e paglikoziluar pl = 5,3
Receptori në qelizën e cakut	- 80 kD glikoproteinë - afiniteti = 10^{-10} mol - 50 – 5.000 vende lidhëse për qelizë	- heterotripeptid 165, 135 e 85 kD - afiniteti = 10^{-10} mol - 100 – 10.000 vende lidhëse për qelizë	- proteinë prej 80 kD - afiniteti = 10^{-10} mol - 1.000 deri 10.000 vende lidhëse për qelizë
Qelizat prodhuese të citokineve	- makrofaget - neutrofilet - keratocitet - qelizat endoteliale - disa limfocite T dhe B	- monocitet - fibroblastet - limfocitet T - qelizat endoteliale - qelizat epiteliale	- makrofaget - limfocitet CD8 - keratinocitet - astrocitet - disa qeliza tumorale
Qelizat e cakut	- limfocitet T dhe B - fibroblastet - makrofaget - osteoklastet - qelizat endoteliale	- fibroblastet - hepatocitet - disa limfocite T - limfocitet B	- disa tumore - limfocitet T - neutrofilet - makrofaget - adipocitet
Veprimet tjera në organizëm	- proliferimi i shtuar i limf. T - resorbimi i kockave - anoreksia - inicon përgjigjen e proteinave të fazës akute - angiogjeneza - stimulon tajimin a ACTH - inicon neutrofilinë - stimulon sintezën e kolagjenit të tipit IV	- veprim komitogjen në limfoc. T - tajimi poliklonik i imunoglobulineve - inicon përgjigjen e proteinave të fazës akute - inicon neutrofilinë	- lizimi i qelizave tumorale - tajimi i shtuar i INF-γ, IL–2 dhe IL-4[b] - resorbimi i kockave - proliferimi i fibroblasteve - angiogjeneza - inicon përgjigjen e proteinave të fazës akute - inicon neutrofilinë - aktivon lipazen lipoproteinemike

*TNF-α=Tumor Necrosis Factor-α, faktori-α i nekrozës së tumorit,
#INF-γ= interferoni g, IL-2=interleukina 2, IL-4=interleukina 4

etheve, flet edhe fakti se acidi acetilsalicilik dhe ilaçet antinflamatore josteride si inkibues të sintezës së prostaglandineve tregojnë veprim antipiretik.

Veprimi antipiretik i kortikosteroideve është i shumëfishtë. Përveç frenimit të sintezës dhe lirimit të prostaglandineve, kortikosteroidet veprojnë edhe në leukocite duke e zvogëluar lëvizshmërinë dhe aftësinë për prodhimin e pirogjenit endogjen. Këtë veprim në prodhimin e pirogjenit në leukocite e kanë edhe estrogjenet dhe shpjegon përmirësimin e disa sëmurjeve kronike të shoqëruara me ethe (reumatoid artriti, lupusi eritematoz) gjatë shtatzënisë dhe ndryshimet e temperaturës gjatë ciklit menstrual.

Me ngitjen e akordimit të termostatit të qendrës së termorregullacionit në nivel febril, stimulohen mekani-zmat per krijimin dhe konzervimin (lirimin e zvogëluar) të nxehtësisë. Prodhimi sidomos është i shtuar në mëlçi dhe muskuj skeletorë. Proceset metabolike janë 5-8 herë më intensive; rritet shpenzimi i oksigjenit dhe stimulohet sistemi kardiovaskular dhe respirator. Dridhjet e muskujve (ethet) janë pasojë e kontraksioneve të sforcuara të muskujve për të shtuar prodhimin e nxehtësisë. Me dridhje të muskujve krijohet nxehtësi prej 0,002 J/g muskul/dridhje.

Figura 13-6 përshkruan në mënyrë skematike stadiumet patogjenetike të etheve. Nën veprimin e pirogjeneve endogjene ngritet akordimi i qendrës së termorregullacionit, kurse temperatura trupore e krijuar në atë moment është më e ulët se vlera e temperatuarës së akorduar. Kjo diferencë bëhet shkas për stimulim intensiv të mekanizmave termogjenetikë.

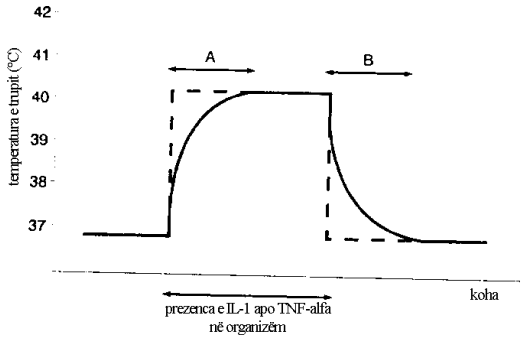


Fig. 13-6. *Ndikimi i pirogjenit në temperaturën trupore. Lakorja me vijë të ndërprerë shënon akordimin termik të qendrës së termorregualcionit, kurse ajo me vijë të plotë, temperaturën aktuale trupore. Periudha "A" (stadium incrementi), shoqërohet me dridhje (efekt i stimulimit termogjenezës), kurse periudha "B" (stadium decrementi), karakterizohet me ndjenjën e të nxehtit dhe djersitje profuze (efekt i stimulimit të termolizës). Midis "A" dhe "B" është stadiumi acmes.*

Stadi i përshkruar i ngritjes së temperaturës quhet stadium incrementi. Kur ngritja e temperaturës ndodhë shpejtë, mund të shoqërohet me dridhje (ethe). Në këtë periudhë, nuk ndihmojnë as plafat pasi reaksioni është i inicuar nga qendra e termorregullacionit e jo me ngacmimin e termoreceptorëve sipërfaqësorë.

Kur temperatura arrinë nivelin e përcaktuar nga qendra e termorregullacionit, vendoset ekuilibri midis krijimit dhe lirimit të nxehtësisë, por në një nivel më të lartë se normotermia. Ky stadium quhet acmes, fastigium (majë, lartësi maksimale). Në stadin e tretë, decrementi (zbritje, dobësim), pushon së vepruari faktori që ka ndryshuar (ngritur) akordimin e qendrës termorregullatore. Niveli i akordimit kthehet në nivelin normotermik dhe aktivizohen mekanizmat e lirimit të nxehtësisë. Rënia e temperaturës mund të ndodhë në mënyrë graduale (lysis) ose të shpejtë (crysis). Vazodilatimi mundëson konduksion, radiacion dhe konveksion intensiv, kurse djersitja e mundëson evaporacionin intensiv nga sipërfaqja trupore (fig. 13-5 dhe 13-6) dhe mundësojnë humbjen e nxëhtësisë nga organizmi dhe rënien e temperaturës trupore. Vazodilatimi, tahikardia dhe djersitja e vështirësojnë punën e zemrës (për shkak të humbjes së kripës dhe lëngut), kurse për shkak të dëmtimit (lëndimit toksik) të qendrave nervore autonome, mund të pasojë insuficienca e sistemit kardiovaskular periferik.

2. Lidhmëria e etheve me proceset patologjike të veçanta dhe sëmurjet

Në tabelën 13-1 është prezantuar klasifikimi patogjenetik i etheve dhe disa shembuj të sëmurjeve dhe proceseve patologjike që shoqërohen me ethe.

Shkaku më i shpesht i etheve janë infeksionet. Pjesët e ndryshme të baktereve, viruseve, kërpudhave etj, inicojnë sintezën e pirogjenit endogjen dhe shkakton forma të ndryshme klinike të etheve (ethe intefektive). Ethet mund të lajmërohen edhe për shkak të reaksionit imun (ethe inflamtore aseptike); antigjenet mund të inicojnë prodhimin e pirogjenit endogjen duke formuar imunokomplekse me antitrupat ose me ndërmjetësimin e limfociteve T të sensibilizuar. Të dy këto procese rezultojnë me aktivimin e makrofagjeve.

Antigjenet mund të vijnë nga jashtë (si p.sh. ilaçet), ose të lirohen nga indet gjatë dëmtimeve fizike dhe kimike të tyre (si p.sh. gjatë rrezatimit) si makromolekula, autoantigjene.

Substanca pirogjene krijohen në tumoret malinjë (ethet resorptive dhe paraneoplastike), ose lirohen gajtë shkatrrimit aseptik të indeve si plagëve kirurgjike sterile, apsceseve steril ose djegieve (ethet resorptive). Reaksione febrile shkaktohen edhe me injektimin e tretjeve koloide (dekstrani, zhelatina) dhe shpjegohen me papastërtinë e materialit të inxhektuar (ethe iatrogjene).

Dehidrimi ekstrem mund të shkaktojë ethe për shkak të çrregullimeve të termorregullacionit, që shpjegohen me ndryshimet e kushteve osmotike, por edhe me mungesën e lëngjeve dhe djersitjen e pakët (ethe disrregulative).

Sindroma neuroleptike malinje (hiperaktiviteti autonom me rigjiditet muskularë, çrregullimet e vetëdijes hipertermia) është gjendje që në mënyrë direkte rrezikon jetën e pacientit. Ethet disregulative te kjo gjendje paraqiten për shkak të disfunksionit të neuroneve dopaminergjik në hipotalamus, kurse me patoanato-mikisht mund të konstatohen nekroza në rajonin e përparm, lateral dhe tuberal të hipotalamusit. Ethet

disrregullative paraqiten në kuadër të epilepsisë diencefalike, e cila karakterizohet edhe me tahikardi, djersitje, lotim, vazodilatim në lëkurë dhe me ndryshimin e motorikës së bebëzës. Disfunksioni neuronal epileptik i hipotalamusit paraventrikular përskaj ventrikulit të tretë është shkaktari primar i një gjendjeje të tillë.

Hipertermia malinje është gjendje e temperaturës së lartë e shoqëruar me çrregullime metabolike gjatë anestezionit, pas aplikimit të sukcinilkolinës si miorelaksant ose anestetikëve të përgjithshëm (sidomos halotanit). Lajmërohet shumë rrallë (në një nga 50.000 anestezione), por shoqërohet me vdekshmëri të lartë (75%). Predisponimi gjenetik për hipertermi trashëgohet me rrugë dominante. Kemi të bëjmë me çrregullim të rrjetës së sarkoplazmës dhe ajo lëshon më lehtë Ca^{++} nën veprimin e faktorëve të ndryshëm. Shkak i çrregullimit duket të jetë permutacioni i gjeneve albuminën e kanaleve që lëshojnë Ca^{++}. Ngritja e Ca^{++} në sarkoplazmë stimulon enzime të shumta dhe inkibon troponinën; glukoliza dhe hidroliza e ATP bëhen intensive dhe incohet kontraksioni i muskujve që manifestohet me tonus të ngritur. Futja e Ca^{++} në mitokondrie e prishë lidhshmërinë e oksidimit dhe fosforilimit dhe do të shkaktohet metabolizëm intensiv joefektiv me lirimin e nxehtësisë (kapt. 4.III.B) dhe hiperterminë ekstreme.

3. Ndikimi i etheve në funksionet trupore

Kur e shqyrtojmë veprimin e etheve në organizëm, duhet patur parasysh veprimet direkte të interleukinës 1 (pirogjenit endogjen) në funksione të shumta trupore dhe për veprimet e temperaturës së lartë në organizmin si tërësi dhe në sistemet e vaçanta (kap. 22. II).

a) Veprimet e përgjithshme

Me ngritjen e temperaturës trupore për 1 °C proceset metabolike bëhen për afër 13% më intensive. Temperatura e ngritur trupore e ngritë aktivitetin e sistemit mbrojtës, aktivitetin fagocitues të leukociteve dhe prodhimin e kundërtrupave pasi interleukina 1 në mënyrë direkte e stimulon aktivitetin e limfociteve. Është konstatuar edhe tërheqja e proceseve malinje pas gjendjeve febrile që është shpjeguar me stimulimin e proceseve imune dhe me veprimin e faktorit të nekrozës së tumorit.

Kur temperatura lokale ngritet në 43-44 °C rritet dukshëm ndjeshmëria e qelizave në rrezatim dhe kemoterapi selektive. Ka tentativa për shfrytëzimin e këtyre njohurive për mjekimin e tumoreve me lokalizim sipërfaqësor (me ngrohje).

Gjatë etheve, bie koncentrimi i hekurit në plazmë. Mungesa e hekurit e kufizon shumëzimin e baktereve, të cilave u nevojitet për rritje.

Interleukina 1 dhe TNF-a së bashku me hormonet që tajohen në kuadër të reaksionit të alarmit gjatë infeksioneve të rënda, sepsës, lëndimeve akute dhe gjendjet pas intervenimeve kirurgjike, inicojnë një reaksion katabolik në muskuj me ngritjen e koncentrimit të prostaglandinës E2 dhe aktivimin e lizozomeve. Këtë reaksion e karakterizon glukoliza e theksuar dhe shfrytëzimi i acideve yndyrore për nevojat energjetike. Katabolizmi i albumineve e siguron substratin për sintezën e imunoglobulineve dhe glukoneogjenezës (kap. i 5të.III. B2b).

b) Veprimi në sistemet e veçanta

Meqenëse në stadiumet incrementi dhe fastigium burimet kimike (metabolike) dhe fizike (muskujt) janë të stimuluar fuqishëm, do të nevojitet sasi më e madhe e energjisë; për këtë arsye aktivizohet sistemi kardio-vaskular dhe respirator.

Ethet shkaktojnë ngritjen e vëllimit në minutë të zemrës për 50-150%. Frekuenca e punës së zemrës shpejtohet për 9 rrahje për 1 °C. Nëse ngritja është e shkallës më të ulët, kemi të bëjmë me bradikardi relative. Djersitja intensive do të shkaktojë çrregullime të bilanësit të ujit dhe elektroliteve. Pason dehidrimi, hemokoncentrimi dhe hipovolemia, që mund të shkaktojnë insuficiencën e sistemit kardiovaskular dhe intoksikimin me produktet e zbërthimit dhe helmet bakterale.

Temperatura e ngritur stimulon edhe qendrën e frymëmarrjes; frymëmarrja është më e shpeshtë, kurse ventilimi alveolarë më intensiv, që së bashku mund të shkaktojnë alkalozë respiratore. Nëse frymëmarrja është shumë e shpejtuar dhe sipërfaqësore, zvogëlohet vëllimi respiratorë dhe shkaktohet hipoksemi.

Ethet dhe pasojat e etheve çrregullojnë funksionin e SNQ që manifestohet me iritabilitet, konfuzion dhe halucinacione. Temperatura më e lartë se 42 °C shkakton humbjen e vetëdijes dhe dëmtim ireverzibil të trurit.

4. Tipet klinike të etheve

Në bazë të ndryshimeve të temperaturës trupore, dallojmë disa tipe të etheve (fig. 13-7).

a) Febris continua (Ethet e vazhdueshme): i karakterizon ngritja e vazhdueshme e temperaturës me ndryshime diurnale (midis temperaturës së mëngjesit dhe mbrëmjes) prej më pak se 1 °C. E gjejmë te tuberkuloza miliare, pneumonia pneumokoksike, tifoja abdominale.

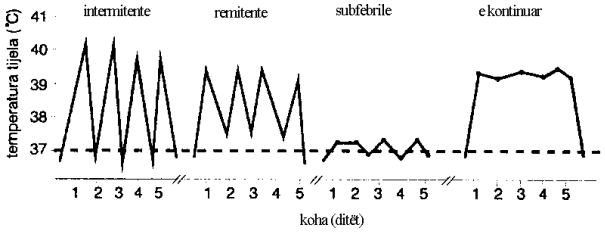


Fig. 13-7*. Tipet klinike të etheve. Te ethet intermitente, gjatë ditës ndërrohen periudhat febrie dh he afebrile kurse ndryshimet ditore kalojnë 1 °C. Ethet remitente krahas febrilitetit permanent kanë oscilime ditore më të mëdha se 1 °C, kurse te ethet kontinuele oscilimet ditore janë nën 1 °C. Ethet subfebrile janë nocion specifik për mjekësinë kroate dhe përfshjinë temperaturat kontinuele ose intermitente që nuk kalojnë 37,5 °C.*

b) Febris remittens: i karakterizon oscilimi ditor për më shumë se 1 °C pa periudha afebrile. Karakteristikë për bronhopneumonitë dhe sepsën.

c) Febris intermittens: oscilimet ditore mbi 1 °C, kurse minimumet ditore nën 37 °C, pra ndërrimi i periudhave febrile dhe afebrile (te gjendjet septike, ose malaria).

d) Ethet subfebrile (lexo gjendjet - vërejtje e përkth.), janë ethet te të cilat temperatura trupore sillet rreth 37,5 °C.

B. HIPERTERMITË PËR SHKAK TE TEMPERATURËS SË LARTË TË AMBIENTIT

Te hipertermitë e shkaktuara nga faktorët e jashtëm, rol kryesor ka temperatura e lartë e ambientit, por edhe faktorët që e vështirësojnë lirimin e temperaturës si funksioni joadekuat i gjëndrave të djersës dhe lagështia e madhe e ajrit. Në këto gjendje, akordimi i termostatit të qendrës së termorregullacionit, nuk ndryshon dhe mbetet në nivelin normotermik. Kur funksioni i qendrës së termorregullacionit çrregullohet për shkak të hipertermisë, mekanizmat e termorregullacionit bëhen insuficiente dhe thellohet çrregullimi parësor.

1. Molisja hipertermike

Shkaktar është dehidrimi jo i shprehur dhe humbja e lëngjeve. Karakterizohet me lodhje, hipotension dhe temperaturë trupore të ngritur.

Te personat e paaklimatizuar, djersitja e tepruar mund të shkaktojë dehidrim të theksuar. Humbja e lëngjeve mund të ndikojë në mënyrë direkte në qendrën e termorregullacionit, duke e akorduar ate në nivel febril. Njëkohësisht, do të pakësohet djersitja për shkak të dehidrimit. Këto do të shkaktojnë temperaturën e lartë. Si reaksion kompensator paraqitet vazodilatimi periferik e cila më tutje favorizon prirjen për insuficiencë kemodinamike, si pasojë e dehidrimit. Aklimatizimi mundëson humbjen e kontrolluar të kripërave.

2. Shtangimet hipertermike

Përveç temperaturës së lartë, rol të rëndësishëm në patogjenezën e shtangimeve ka edhe aktiviteti i muskujve. Për shkak të aktivimit të fortë të mekanizmave termorregullues, djersitja bëhet intenzive dhe humben lëngjet e kripa. Humbja e kripës nga lëngu jashtëqelizor e ulë shtypjen osmotike dhe e shkakton bymimin e qelizave. Në SNQ, edema intracelulare e ulë pragun e ngacmueshmërisë dhe shkaktohen shtangimet e muskujve që më tutje e ngrisin temperaturën trupore. Me rëndësi është profilaksa që bëhet me ujë dhe krip e jo vetëm me ujë (te xehëtarët, furrtarët, ushtarët në marsh).

3. Goditja termike

Është gjendja më e rëndë e shkaktuar nga mekanizmat e çrregulluar termorregullues. Me nxemjen e hipotalamusit nga veprimi i temperaturës së lartë të ambientit, do të dëmtohet qendra temorregulluese dhe çrregullohet prodhimi dhe lirimi i nxehtësisë (hipertermia e pakontrolluar). Gjëndrat e djersës nuk do të funksionojnë. Zhvillohen gjendje të hipertermisë me temperatura deri 42 – 44 °C. Temperatura e ngritur trupore i intensifikon proceset metabolike e prodhimin e nxehtësisë dhe kështu do të mbyllet rrethi magjik (fig. 13-4). Hipertermia së pari i dëmton qelizat e trurit, por edhe të mëlçisë, veshkës dhe lëkurës. Paraqiten gjakderdhje petehiale dhe degjenerim parenkimatoz. Shenjat e dëmtimit të sistemit nervor janë vertigo, gjendjet delirante, konvulsionet dhe koma. Vdekja është pasojë e paralizës së qendrës së frymëmarrjes dhe vazomotorikës. Gjatë ftohjes duhet patur kujdes të mos shkaktojmë vazokonstriksion. Te pacentët që mbijetojnë këtë gjendje mund të mbesin pasoja të përjetshme si shprehje e dëmtimit të sistemit nervorë nga hipertermia dhe atë në formë demence dhe pasojave motorike e senzorike. Mund të mbeten edhe shenjat e dëmtimit të organeve parenkimatoz dhe toleranca e zvogëluar në temperaturën e lartë të ambientit.

4. Insolatio

Është veprim kumulues i hipertermisë dhe rrezatimit lokal të regjionit okcipital të pambrojtur me rreze infra të kuqe. Rrezet në meningje dhe tru, shkaktojnë vazodilatim dhe permeabilitetin e rritur të enëve, që mund të bëhet shkas për edemë dhe gjakderdhje. Klinikisht një gjendje e tillë karakterizohet me hipertermi, vertigo, nganjëherë dhe komë me përfundim fatal.

5. Anhidroza termogjene

Paraqitet te personat e aklimatizuar për shkak të obstruksionit fizik të kanaleve të gjëndrave të djersës, epitelizimit të theksuar ose papastërtisë. Mund të jetë edhe pasojë e insuficiencës fiziologjike të gjëndrave të djersës.

III. HIPOTERMIA

Hipotermia është gjendje që karakterizohet me temperaturë të ulët trupore te homeotermët. Paraqitet si pasojë e aksidenteve ose proceseve patologjike në organizëm. Hipotermia shkaktohet edhe me bllokimin e qëllimtë të mekanizmave termorregullues dhe ekspozimit të organizmit temperaturës së ulët (hipotermia artificiale).

A. HIPOTERMIA GJATË AKSIDENTEVE

Zhvillohet pa dëmtim paraprak të qendrës termorregulluese, kur organizmi i ekspozohet temperaturës së ulët të ambientit. Më shpesh e hasim te të posalindurit për shkak të sipërfaqes së madhe në krahasim me masën trupore, zhvillimit të dobët të indit dhjamorë nënlëkurorë dhe muskulaturës. Mund të zhvillohet te të rriturit e imobilizuar, narkomanët, alkoolistët dhe personat pa vetëdije, si dhe te të rinjtë e shëndoshë gjatë aksidenteve në sportet dimërore. Formë e veçantë është hipotermia imerzive, që paraqitet me zhytjen në ujë të akullt (aksidentet e anijeve, çarja e akullit).

Hipotermia është pasojë e konduksionit shumë të shprehur. Hipoterminë aksidentale më së shpeshti e hasim te alkoolistët, pasi vazodilatimi që shoqëron intoksikimin me alkool dhe veprimin narkotik të tij e favorizojnë zhvillimin e hipotermisë (është përshkruar reanimim i suksesshëm në temperaturat trupore prej 19 °C). Mundësinë e zhvillimit të hipotermisë e rrisin edhe ilaçet vazodilatore, uria, puna e rëndë fizike, hipoglikemia, zvogëlimi i depove të glikogjenit në muskuj dhe çrregullimet vazomotore.

B. HIPOTERMIA SI PASOJË E PROCESEVE PATOLOGJIKE NË ORGANIZËM

Endokrinopatitë e shoqëruara me hipometabolizëm (hipopituitarizmi, hipotireoza, hipokorticizmi, shih kap. e 9-të), karakterizohen me hipotermi.

Çrregullimet e SNQ, respektivisht hipotalamusit, të shkaktuara nga tumoret, lëndimet dhe sëmurjet degjenerative i çrregullojnë proceset termorregulluese duke shkaktuar hipotermi. Më rrallë hipotermia zhvillohet në mënyrë spontane, periodike, pa shenja të lëndimit të SNQ. Dëmtimet e palcës së kurrizit mbi vertebrën e parë torakale mund të bëhen shkas për hipotermi për shkak të vazokonstriksionit të kompromet uar dhe mungesës së kontraksioneve të muskujve.

Encefalopatia e Wernicke (sindromi i ataksisë, nistagumusit, oftalmoplegjisë, polineuropative dhe çrregulli-meve të vetëdijes në kuadër të hipovitaminozës tiaminës), skleroza multiple dhe helmimi me toluen, mund të shoqërohen me hipotermi të përjetshme (33-36 °C). Te encefalopatia e Wernicke-ut, hipotermia është pasojë e lezioneve difuze të hipotalamusit të pasëm, të cilat mund të përfshijnë edhe qendrën për termogjenezë. Hipotermia te skleroza multiple më tutje e favorizon demijelinizimin e neuroneve rreth ventrikulit të tretë dhe me mekanizmin lidhjes së përkundërt pozitive e thellon hipoterminë. Agjeneza e corporis callosi përputhet me lajmërimin e ataqeve të hiperhidrozës dhe hipotermisë.

Duke e patur parasysh rëndësinë e lëkurës për proceset termorregulluese, dermatiti eksfoliativ dhe djegiet e sipërfaqeve të mëdha, po ashtu janë shkaktarë potencial të hipotermisë.

C. HIPOTERMIA ARTIFICIALE

Hipotermia mund të shkaktohet edhe qëllimisht duke e ekspozuar homeotermin temperaturës së ulët. Ftohja mund të bëhet nga sipërfaqja ose nga brendësia, e ashtuquajtur ftohje e brendshme.

Gjatë ftohjes nga sipërfaqja, organizmi i ekspozohet ajrit të ftohtë ose zhytet në ujë të ftohtë, respektivisht mbështillet me akull. Ftohja e thellë arrihet me ftohjen e gjakut përmes qarkullimit ekstrakorporal ose duke futur tretje të ftohtë në kavitet trupore.

Ftohja sipërfaqësore është më e përshtatshme te organizmat më të vegjël, kurse e thella te të mëdhenjët, për shkak të shmangies së gradienteve të temperaturës në organizëm.

Me mjete farmakologjike, mund të arrihet bllokada neuroendokrine dhe të paralizohen mekanizmat termorregullues. Në temperatura të ulëta të ambientit, temperatura bie dukshëm. Këtë gjendje e quajmë hibernacion i kushtëzuar, farmakologjik (hibernacioni-gjumi dimëror). Në kushtet klinike operative aplikohet hipotermia deri nën 20 °C, që shoqërohet me rënien e procese metabolike për katër herë. Organizmi në kushte të tilla shumë më lehtë i përballon hipoksisë.

Te kafshët e imëta laboratorike, përdoret metoda e konfinacionit (burgosjes, kufizimit të lëvizjeve). Shtaza mbyllet hermetikisht ne një enë qelqi dhe zhvillohet hipoksia e hiperkapnia progreduese. Kushtet e mundësojnë bllokimin e mekanizmave termogjenetikë dhe me ftohjen e enës shumë shpejtë zhvillohet hipotermia.

Ç. NDIKIMI I HIPOTERMISË NË FUNKSIONET TRUPORE

Rënia e temperaturës së ambientit shkakton te homeotermët një varg reaksionesh, që janë në përputhje me ligjin e Arndt-Schulz-it, sipas të cilit ngacmimet e lehta stimulojnë, kurse ato të fortat e frenojnë, kurse shumë të fortat e paralizojnë funksionin e strukturave biologjike. Ndieshmëria në temperatura të ulëta varet nga lloji dhe madhësia, respektivisht masa trupore e homeotermit. Te njeriu, rënia e temperaturës trupore deri 35 °C i stimulon funksionet fiziologjike, prej 30-35 °C funksionet janë të deprimuara, kurse tempertura prej 25-30 °C është zona kritike për rrjedhën normale të funksioneve vitale. Për shtazët e vogla këta kufij janë më të ulët.

Nëse mekanizmat termorregullues nuk janë nën ndikim të ilaçeve, organizmi homeoterm që i nënshtrohet të ftohtit kalon në tri faza: fazën e metabolizmit maksimal, fazën e mbrojtjes minimale ose pasivitetit dhe fazën paralitike (fig.13-8).

Në *fazën e metabolizmit maksimal*, kur fillon të bie tempertura trupore aktivizohen fuqishëm të gjithë mekanizmat mbrojtës neuroendokrin, si shprehje e reaks-

ionit të qendrës së termorregullacionit në ftohje. Kjo fazë është quajtur faza e kontrareksionit aktiv dhe karakterizohet me kontribut metabolik maksimal termogjenetik, për shkak të aktivimit të sistemit hipotalamo-hipofizar dhe simpatik. Katekolaminet dhe tiroksina i shpejtojnë proceset metabolike kurse sistemi kardiovaskular dhe respirator me aktivitetin e shtuar përcjellin këtë hipermetabolizëm (rritet vëllimi goditës, përmirësohet qarkullimi në organe, shpejtohet frekuenca e frymëmarrjes). Mobilizohen depot hepatike të glukogjenit, por zhvillohet edhe hipoglikemia si rezultat i shpenzimit të rritur të glukozës.

Fazën e dytë (*mbrojtja minimale*) e karakterizon pasiviteti i mekanizmave mbrojtës. Zhvillohet pas fazës së parë nëse temperatura trupore bie edhe pas aktivitetit maksimal termogjenetik. Në rreth 34 °C, hipotalamusi pjesërisht i humbë aftësitë termorregulluese, kurse në 30 °C shuhet aktiviteti termorregullues.

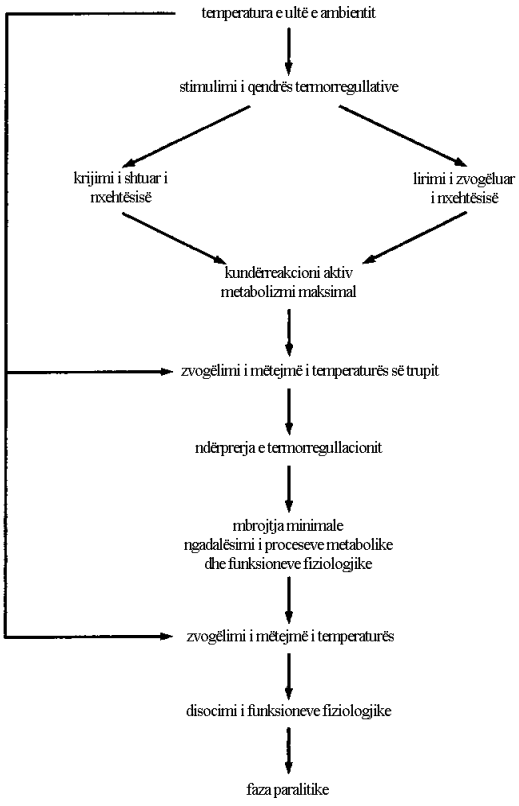


Fig. 13-8. *Zhvillimi i hipotermisë. Temperatura e ulët e ambientit krahas funksionimit normal të qendrës termorregulluese te homeotermi e inicon kontrareaksionin aktiv që shoqërohet me metabolizëm maksimal (pra, me prodhim të shtuar) dhe lirim të zvogëluar të nxehtësisë.Pas shterrjes së mekanizmave mbrojtës bie temperatura trupore dhe bie edhe aktiviteti i mekanizmave termorregullues, ndërsa proceset metabolike dhe funksionet fiziologjike janë të ngathëta. Rënia e mëtejme e temperaturës trupore dhe temperatura e ulët e ambientit shkakton fazën paralitike me disocim të funksioneve fiziologjike.*

Në këtë fazë nevoja energjetike e organizmit është minimale. Pas harxhimit të shtuar fillestar të oksigjenit, që është shprehje e metabolizmit të intensifikuar, pran temperaturës nën 34 °C harxhimi i oksigjenit zvogëlohet. Këtë dukuri e quajtmë *inverzion i koeficientit të temperaturës*, është pasojë e intensitetit të zvogëluar të proceseve metabolike për shkak të veprimit deprimues të të ftohtit në organizëm (fig. 13-9). Nevoja minimale energjetike, pran zvogëlimit ekstremtë harxhimit të oksigjenit dhe veprimit të gjeneralizuar inhibitor të të ftohtit në proceset metabolike është bazë e karakteristikave themelore të gjendjes hipotermike. Gjendja e tillë e homeotermëve quhet *vita minima*, meqë në te janë të frenuara të gjitha funksionet e organizmit. Për shkak të krijimit të ngadalësuar të stimulimit, shkaktohet bradikardia, nën 20 °C vetëm rreth dhjetë të rahura në minutë. Frymëmarrja poashtu është e ngadalësuar dhe ë rrallë, ndërsa nën 20 °C mund edhe të ndalet. Në sistemin nervor qendror dobësohen të gjitha funksionet; qysh në temperaturën nën 30 °C paraqitet somnolenca, ndërsa me zvogëlimin e mëtejmë të temperaturës së trupit, arefleksia dhe koma. Zvogëlohet edhe tajimi i hormoneve të hipofizës dhe gjëndrës mbiveshkore, ndërsa nën 20 ° kjo ndërprehet plotësisht.

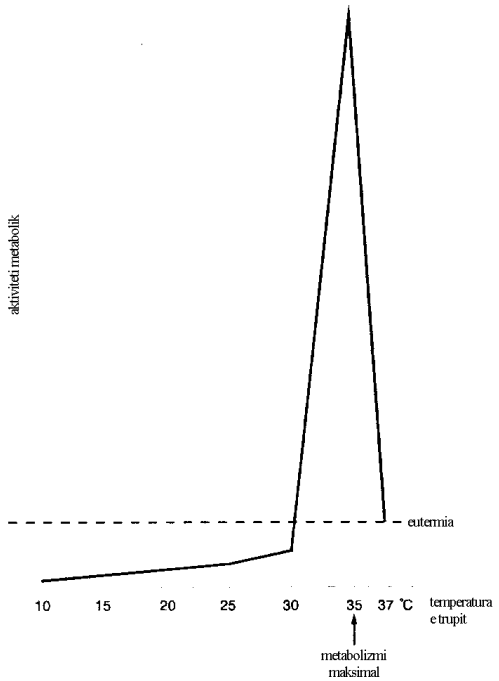


Fig. 13-9. *Aktiviteti metabolik gjatë hipotermisë. Faza e kundërreaksionit, karakterizohet me metabolizëm maksimal. Aktiviteti metabolik në këtë fazë është 78 herë më i lartë se në eutermi. Në fazën e mbrojtjes minimale, në temperaturat nën 30 °C, intensiteti i proceseve metabolike bie në 50%, kurse në temperaturat nën 20 °C në 10-20% të metabolizmit në gjendjen e eutermisë.*

Ne hipotermi është i ngadalësuar vijimi i reakcioneve biokimike, që është shprehje e aktivitetit të zvogëluar për shkak të ndryshimeve konformative të enzimeve apo

zbërthimit të tyre në nënnjësi. Shkaktohen ndryshimet në membranën qelizore, gjë që pengon apo ndalon ecurin e elektroneve dhe çrregullon energogjenezën.. Ndryshimi supramolekular i ujit (lidhja e molekulave te ujit) në temperaturat nën 20 °C, mund të ndikojë në transportin normal të joneve, osmolalitet dhe pH.

Faza e tretë është *faza paralitike*. Çrregullimet funksionale do të paraqiten atëherë kur nevojat energjetike i tejkalojnë burimet e energjisë dhe gjendja e hipotermisë arrinë nivel kritik. Ky kufi quhet *temperaturë kufitare*. Nën këto temperatura ndodhë disocimi i funksioneve të organeve (p.sh. në veshkë nuk kryhet reabsorbimi, kurse vazhdon filtrimi). Disocimi i funksioneve ndodhë edhe në nivelin makromolekular (humbet ngacmueshmëria e receptorëve β, kurse receptorët α për kateholamine e ruajnë ndieshmërinë).

Nëse hipotermia thellohet, ose zgjatë edhe më tutje, atëherë ndodhin çrregullime ireverzibile. Temperatura në të cilën pushon një funksion quhet *zero fiziologjike* e atij funksioni.

Shkak i vdekjes mund të jetë paraliza e SNQ me pamundësinë e shfrytëzimit të oksigjenit, paraliza e qendrës së frymëmarrjes, edema e trurit, fibrilimi i ventrikujve, ose pengesat në mikrocirkulacion. Për shkak të viskozitetit të rritur, hemokoncentrimit dhe agregimit intravaskularë të eritrociteve, perfuzioni i indeve bëhet joadekuat dhe zhvillohet acidoza.

Te shumë gjendje të shoqëruara me hipoksi, hipotermia ka veprim mbrojtës për shkak të nevojave energjetike minimale. Kështu, hipotermia është metodë adjuvante me rëndësi në kirurgjinë kardiovaskulare dhe neurokirurgji. Përdoret edhe në mjekësinë urgjente gjatë asfiksisë te fëmijët, shoku hemorragjik, lëndimet dhe djegiet.

Për të shfrytëzuar veprimin mbrojtës të hipotermisë, duhet t'i shmangemi fazës së kontrareaksionit aktiv në fillim të hipotermisë, duke dhënë anestetik ose hipnotikë, të cilët i frenojnë mekanizmat mbrojtës termorregullues.

IV. Matja e temperaturës trupore

Homeotermët kanë temperaturë trupore konstante me variacione ditore prej 0,5 °C. Temperaturat minimale është në mëngjes, kurse maksimale në mbrëmje. Duke e përcjellë temperaturën trupore fitojmë të dhëna të çmueshme për dinamikën e proceseve fiziologjike (cikli menstrual) dhe shumë proceseve patologjike.

Temperatura në sipërfaqe, ndryshon varësisht nga regjioni i trupit, kurse temperatura e trurit, organeve torakale dhe abdominale (temperatura e brendshme, qendrore) është konstante. Duke matur tremperaturën në rajone të ndryshme në sipërfaqen trupore, fitojmë të dhëna për temperaturën e brendshme trupore.

Temperatura e nazofarinksit, ose temperatura e membranës timpanike janë indikatorë për temperaturën e trurit, kurse ajo e ezofagut për temperaturën e gjakut. Më së shpeshti matet temperatura në kavitetin oral, nën sqetull ose në rektum. Nën gjuhë, temperatura matet në gojën e mbyllur. Temperatura mesatare është 37,2 °C. Një gjysmë ore para matjes, nuk duhet pirë ose ngrënë ftohtë ose nxehtë.

Gjatë matjes së temperaturës aksilare, lëkura duhet të jetë e thatë. Temperatura mesatare është 37 °C. Temperatura rektale jep vlera të sigurta. Rektumi duhet të jetë i zbrazët. Vlerat janë për 0,3-0,5 °C më të larta se ato aksilare. Te inflamacionet abdominale, sidomos ato pelvike, dallimi është mbi 1 °C. Në rast të ftohjes ose ngrohjes së shpejtë të sipërfaqes trupore, temperatura rektale ngec në krahasim me temperaturën ezofagale.

Për matjen rutine të temperaturës përdoret "maksimum termometri", te i cili shtylla e zhivës pas matjes ngecë në lartësinë e arritur maksimale. Për matjen e ndryshimeve ekstreme, shërbehemi me termometra me shtyllë më të gjërë të zhivës, kurse temperatura duhet lexuar derisa termometri të jetë në brendësi.

Për matjen e temperaturës së brendësisë trupore përdoren termosonda të ndryshme, si në bazë të semikonduktorëve (termistor) ose bimetaleve.

14

Mekanizmat imunologjikë në procesin patologjik

Përmbajtja

I. Përgjigjja imunologjike dhe sëmundja (M. Marusic) 398
A. VENDI I PERGJIGJES IMUNOLOGJIKE NE REAKTIVITETIN E PERGJITHSHEM TE ORGANIZMI 398
1. Definimi i të vetës dhe i të huajes 399
2. Njohja imunologjike e të vetës dhe e të huajes 399
3. Nevoja themelore e njohjes imunologjike të antigjenit në qeliza dhe i antigjeneve të tretshme. 399
B. PERGJIGJJA IMUNOLOGJIKE SI KOMPONENTE PATOGJENETIKE E SEMUNDJES 400
1. Karakteristikat e përgjithshme të përgjigjes imunologjike 401
a) +Vrimat* në repertoar 401
b) Ndikimi i antigjeneve HLA në repertoarin imunologjik 401
c) Karakteristika imunologjike e përgjigjes së tepruar 402
2. Sistemi imunologjik dhe sëmundja 402
a) Marrja e të vetës për të huaj 403
aa) Autoimuniteti 403
ab) Tejndjeshmëria 403
b) Marrja e të huajes për të vetën 404
c) Tipat tjerë të deshtimeve imunologjike 404
II. Orjentimi i përgjigjes imunologjike (N. Knezevic) 406
III. Çrregullimi i homeostazës imunologjike 408
A. IMUNODEFICIENCAT (B. Buneta dhe N. Cikes) 408
1. Imunodeficiencat parësore 408
a) Imunodeficiencat si pasojë e çrregullimit të diferencimit të limfociteve 408
aa) Sindromi Di George 408
ab) Imunodeficienca e rëndë e kombinuar 408
ac) Agamaglobulinemia e fëmijve e lidhur për gjini (morbus Bruton) 408
b) Imunodeficienca për shkak të imunorregullimit të parregulltë 408
ba) hipogamaglobulinemia kalimtare e fëmijve 408
bb) imunodeficienca (variabile) e paklasifikuar) 409
c) Imunodeficienca si pasojë e çrregullimeve metabolike 409
ca) Mungesa e enzimit adenozin-dezaminazë 409
cb) mungesa e enzimit purin-nukleozid-fosforilazë 409
2. Imunodeficienca dytësore 409
a) Pamjaftueshmëria e imunitetit humoral 410
b) Pamjaftueshmëria e imunitetit qelizor 410
c) Imunodeficienca dytësore e kombinuar 410
B. AUTOIMUNITETI (M. Marusic) 411
1. Mekanizmat e shfaqjes së autoimunitetit 411
a) Shmangia nga limfocitet T ndihmëse autotoleruese 411
aa) Autoimuniteti i nxitur nga virusët 412
ab) Autoimuniteti i nxitur me barëra 412
ac) Aktivizimi poliklonal i limfociteve B 412
aç) Reaktiviteti i kryqëzuar 413
ad) Reaksioni i shartit kundër nikoqirit 413
b) Ndryshimi i autoantigjeneve 413
ba) Dëmtimi i autoantigjeneve 413
bb) Lirimi i autoantigjeneve të shkëputura 413
c) Dështimi i imunorregullimit 414
2. Mekanizmat ekzekutorë të autoimunitetit 414
a) Dëmtimi i qelizave dhe indeve 414
b) Çrregullimet e proceseve fiziologjike 414
ba) Kundërtrupat stimulues 414
bb) Kundërtrupat inkibues 415
bc) Kundërtrupat kundëridiotip 415
3. Faktorët gjenetik të autoimunitetit 415
4. Faktorët e rrethinës 415
5 Sëmundjet autoimune 416
a) Autoimuniteti në gjëndrën tiroide 417
aa) Tiroiditi i Hashimotos 417
ab) Sëmundja e Basedowit (Gravesit) 417
b) Sëmundja e sheqerit 417
c) Miastenia gravis 418
ç) Ethja reumatike 418
d) Anemitë hemolitike autoimune 418
dh) Artriti reumatoid 419
e) Lupusi eritematoz sistemik 420
ë) Sindromi Goodpasteur 420
C. TEJNDJESHMERIA IMUNOLOGJIKE (D. Dekaris) 421
1. Alergjia e shkaktuar me imunoglobulinën E 421
2. Alergjia e shkaktuar me imunoglobulinën G dhe M 421
3. Alergjia e shkaktuar me limfocite T 423
IV. Shartimi i indeve dhe organeve (M. Marusic) 424
A. MEKANIZMAT IMUNOLOGJIKE TE REAKSIONIT NDAJ INDIT ALOGJEN 424
1. Aloreaktiviteti 424
2 Mënyrat e imunizimit të nikoqirit 425
3. Mekanizmat qelizorë të hudhjes së shartiti alogjen 426
4. Tipat e hudhjes së shartiti alogjen 427
a) Hudhja hiperakute 427
b) Hudhja akute 427
c) Hudhja kronike 427
B. PARIMET E PERGJITHSHME TE TRANSPLANTIMIT KLINIK 427
1. Zgjedhja e dhuruesit - rëndësia e pajtueshmërisë indore 427
2. Marrja e shartit 427
3. Vlerësimi i procesit të hudhjes 427
4. Imunosupresioni 428
C. SHARTIMI I INDEVE DHE ORGANEVE Të CAKTUARA 428
1. Transplantimi i indeve jolimfatike 428
a) Veshka 428
b) Zemra 428
c) Zemra dhe mushkërit 428
ç) Mëlçia 429
d) Pankreasi 429
dh) Lëkura 429
e) Shartimi i lëndëve joantigjenike 429
2. Transplantimi i indeve limfatike (palcës eshtërore) 429

a) Ecuria dhe rezultatet e shartimit të palcës eshtërore alogjenike 430
b) Sëmundja e trasplantimit 430
c) Shartimi i palcës eshtërore autologe 431
V. Testet reaktivitetit imunologjik (D. Dekaris dhe A. Sabioncello) 431
A. STATUSI IMUNOLOGJIK 431
1. Të dhënat hematologjike (qelizat imunokompetente) 431
a) Limfocitet B 431
b) Limfocitet T 431
c) Aftësia e limfociteve për t'u ndarë 431
2. Imuniteti humoral 433
a) Imunoglobulinat 433
b) Aftësia e prodhimit të kundërtrupave 433
3. Imuniteti qelizor 433
a) Testet lëkurore 433
b) Testet in vitro 433
4. Mekanizmat efektorë 434
A. REAKSIONET IMUNOLOGJIKE KUNDER ANTIGJENEVE TE VETA (AUTOIMUNITETI) 434
B. REAKSIONET ALERGJIKE 434
C. REAKSIONET IMUNOLOGJIKE KUNDER ANTIGJENEVE TE HUAJA INDORE 434
Ç. REAKSIONET IMUNOLOGJIKE KUNDER ANTIGJENEVE TUMORALE 434

I. Përgjigja imunologjike dhe sëmundja

Pikësynim jetësor i individit është reprodukimi në kuptim të zgjerimit të materialit të vetë gjenetik. Cilësitë fenotipike të individit bëjnë të mundur që në atë material gjenetik të veprojë seleksioni natyror prandaj, lloji mbahet me ekzistimin e individëve të përshtatur kushteve jetësore të mjedisit ku jetojnë. Për këtë arsye të gjithë mekanizmat homeostatikë janë përshtatur ashtu që a) shumicës së individëve t'iu mundësohet arritja e pjekëshmërisë reprodukuese së paku në një stinë dhe b) deri në atë periudhë të ruajnë identitetin dhe integritetin e individit, ashtu si është përcaktuar gjenetikisht. Në atë identitet përmbahen të gjitha ato cilësi që llojit i janë të domosdoshme për jetë, ekzistim, e që janë fituar nën veprimin e pamëshirshëm të seleksionit natyror gjatë historisë evolutive të llojit.

Në parim, pra, të gjithë mekanizmat fiziologjikë të mbrojtjes shërbejnë për ruajtjen e identitetit dhe integritetit të organizmit. Përgjigjja imunologjike në këtë kuader ka rol qendror. Detyra e saj specifike mund të përkufizohet qartë si detyrë për dallimin e së huajes nga e vetja. Duke njohur të huajen sistemi imunologjik mund të nxisë një serë reaksionesh të cilat në fund shpien në menjanimin e agresorit nga organizmi dhe ruatjen e identitetit të përkufizuar gjatë mbarsjes. Dallimi i së vetes dhe i së huajes paraqet funksionin themelor sipas të cilit janë ndërtuar e përshtatur të gjitha pjesët e sistemit imunologjik. Këtë duhet pasur parasysh gjatë studimit të secilit mekanizëm imunologjik.

A. VENDI I PËRGJIGJËS IMUNOLOGJIKE NË REAKTIVITETIN E PËRGJITHSHËM TË ORGANIZMIT

Përgjigjja imunologjike paraqet pjesën kryesore dhe më të fuqishme të reaktivitetit të përgjithshëm të organizmit. Në kuptim të ngusht ajo përfshinë aftësinë e krijimit të kundërtrupave dhe limfociteve të cilat në mënyrë specifike sulmojnë agresorët (agjentet e dëmshëm), kurse në kuptim të gjerë nënkupton të gjitha llojet e reaksioneve mbrojtëse, duke përfshirë edhe ato

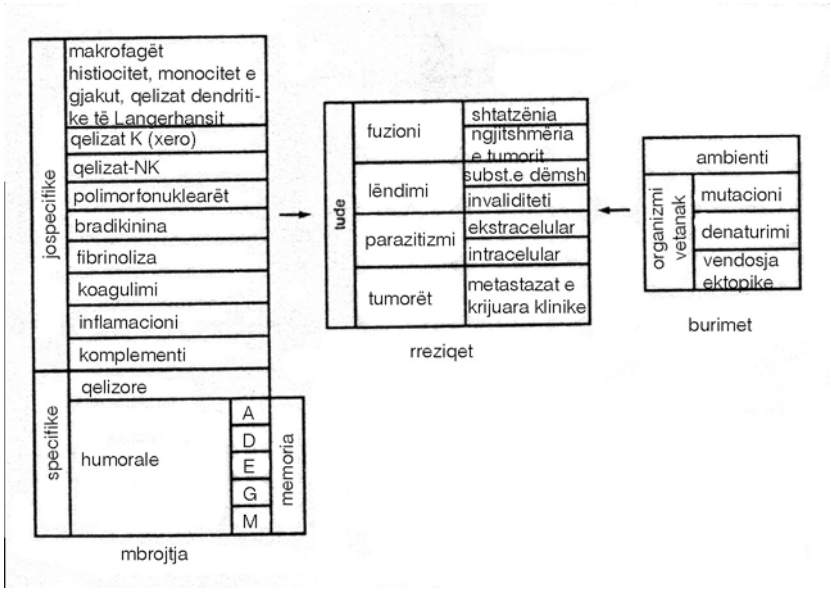


Figura 14-1. *Paraqitja skematike e rrezikut për identitetin dhe integritetin e organizmit, burimit të këtyre rreziqeve dhe të reakcioneve imunologjike si sistemit kryesor mbrojtës.*

jospecifike (fig. 14-1). Përveç specificitetit të njohjes së të huajes, kufirin e mekanizmave specifikë dhe jospecifikë mbrojtës e sajon aftësia e mekanzmave specifikë për +të mbajtur mend∗ kontaktin me antigjenin në mënyrë që gjatë kontaktit të dytë të përgjigjet më fort ndaj tij.

Në përgjithësi, nga ambienti rrethues dhe nga ai vet, identitetin dhe integritetin e individit e këkcnojnë katër grupe rreziqesh Këto janë mundësia e hyrjes së agresorit, fuzioni me organizmat tjerë, lëdimi e kështu edhe ndërrimi i strukturës së vet, dhe krijimi i tumorit. Emërtuesi i tyre i përbashkët është përfshirja e faktorëve që dallojnë nga organizmi, që atij i janë të huaj. Ndryshueshmëria e tyre shprehet me antigjenicitetin e tyre të ndryshëm; këtu vjen në shprehje të plotë aftësia e sistemit imunologjik që me shumë përpikëri të dallojë antigjenet e veta nga të huajat.

Rreziku i parë e sigurisht kryesor rrjedh nga **ndërfutësit** (**agresorët**), me çka nënkuptojmë bakteriet, viruset, parazitet dhe të gjithë organizmat tjerë nga ambienti rrethues që mund të dëpërtojnë në organizmin e njeriut. Agresorët, të cilitdo lloj qofshin, jo vetëm se nikoqirit ushqimin ia marrin dhe e dëmtojnë por e kërcnojnë edhe identitetin e tij. Inkorporimi i virusit në gjenomin qelizor është shembulli më i mirë për këtë. Dëmtimi i indeve dhe i organeve paraqet rrezik për identitetin dhe integritetin e organizmit sepse në vendin e dëmtimit agjentet mund të hyjnë lehtë. Përveç kësaj, janë burim i mundshëm i materieve të dëmshme (jofiziologjike - të huaja) dhe kërcnim ndaj funksionit normal. Mundësia e tretë e çrregullimit të identitetit të organizmit është shfaqja e *qelizave të veta të ndryshuara.* Teorikisht ekziston mundësi relativisht e madhe që ndonjë qelizë çdo ditë në organizem të përjetojë shndërrim malinj. Duke qenë se qelizat e tilla, përveç tjerash bartin antigjene që deri atëherë nuk kanë qenë të pranishme, mekanizmat imunologjikë përgjegjës për dallimin e të vetës dhe të huajes sigurisht bëjnë të mundur që një numër i madh i atyre qelizave të vriten para se të zhvillohen në tumore malinje klinikisht të dukshme. Së fundi identitetit të veçantë të organizmit i kërcnohet edhe rreziku teorik nga *fuzionimi i individëve* për shkak të afërsisë kontaktuese. Ky problem është më serioz për llojet sesile sesa për ato të lëvizshme, e nuk dimë nëse ka fare rëndësi për njeriun. Sidoqoftë, fuzion nuk ka, madje as ndër korale. Këtij grupi rreziqesh do t'i takonte edhe rreziku potencial nga pranueshmëria e tumoreve të huaja si, dhe në një mënyrë, çështja e shtatzënësisë, mbarsimit dhe lindjes: te të gjitha ato gjendje ekziston mundësia e fuzionit të individve gjenetikisht të ndryshëm (koriokarcinoma?).

1. Pëkufizimi i të vetës dhe i të huajes

Ndërtimi i individit është i kushtëzuar gjenetikisht. Kjo ka të bëjë me përbërësit që shfaqen në embriogjenezë dhe me ata që krijohen më vonë. Dallimet në mes të individve të njëlloji, pavarësisht nga ngjashmëria dhe afërsia gjenetike që kanë, janë koduar me dallimet në gjenom. Realizohen me dallime të vogëla të makromolekulave, e që shprehet me dallime makroskopike.

E veta është, pra, e përkufizuar me shumë përpikëri e themel. Për t'u pranuar diçka si e veta në pikëpamje imunologjike, duhet të jetë *e natyrshme*, d.m.th. e përcaktuar me gjenin e vet. Nuk guxon të rrjedh nga *mutacioni* në gjenom, nuk guxon të jetë *e denatyruar* dhe jo e vendosur në trup *në pozitë ektopike*. Mosplotësimi i cilitdo nga këto kushte do të bëjë të mundshme që sistemi imunologjik edhe të vetën ta marrë për të huaj. Burimi i së huajes pra nuk është domosdo në ambientin rrethues por mund të jetë edhe në organizmin e vet (fig. 14-1).

2. Dallimi imunologjik i të vetës dhe i të huajes

Njohja imunologjike e së vetës dhe e së huajes bazohet në shpërndarjen klonike të receptorëve limfocitarë për antigjene: një limfocit (d.m.th. kloni i limfociteve të specificitetit të njëjtë) njeh vetëm një antigjen, kurse limfocite të ndryshme njohin antigjene të ndryshme. Sistemi imunologjik ka shumë klone (teorikisht , deri $\mathbf{10^{18}}$) me specificitet të ndryshëm. I krijon me shndërrim somatik (me rekombinim dhe mutacion) të gjeneve të brezit embrional *para* kontaktit me antigjenet e ambientit rrethues. Në rast se cilido antigjen i jashtëm arrin në organizëm, gjithmonë gjendet ndonjë klon që me te mund të reagojë. Se sistemi imunologjik krijon klone specifike për të gjitha antigjenet paraqet vetëm iluzion: sistemi imunologjik krijon rrjetën me receptorë ku +kapen∗ antigjenet.

Dallimi i së vetës dhe i së huajes nuk është i kushtëzuar gjenetikisht, por përcaktohet epigjenetikisht, +mësohet∗. Për organizmin *e veta* është ajo (ato antigjene) që gjendet e pranishme në jetën fetale, në kohën e krijimit të repertoarit imunologjik. Klonet që i njohin ato antigjene zhduken (ose bëhen inaktive), ashtu që gjatë jetës së mëvonshme nuk ka përgjigje ndaj antigjeneve me të cilat sistemi imunologjik ka rënë në kontakt gjatë maturimit të tij. Në parim, ato janë vetëm antigjene të vetë organizmit.

3. Nevoja themelore e dallimit imunologjik të antigjeneve në qeliza dhe të antigjeneve të tretura

Inaktivizimi i antigjeneve të tretura është proces që dallon qenësisht nga vrasja imunologjike e qelizave të cakut. Prandaj sistemi imunologjik duhet të dallojë nëse një antigjen gjendet në membranën e qelizave të organizmit të vetë apo është i lirë në lëngjet trupore. Shembuj të rëndësishëm ku ka nevojë të vriten qelizat që bartin shenjë të huaj (përveç organeve të huaja të shartuara) janë qelizat e veta tumorale dhe qelizat e veta të infektuara me virusë. Në ato raste ka nevojë të vritet qeliza, e jo vetëm të reagohet kundër antigjenit në membranën qelizore. Këtë detyrë e kryen imuniteti i tipit qelizor me ndihmën e limfociteve citotoksike. Ato limfocite i njohim sipas asaj që bartin antigjenin CD8. Limfocitet citotoksike njohin njëkohësisht dy antigjene: antigjenin e huaj (shënjën e huaj) dhe antigjenin qelizor (shënjën e qelizës). Si shënues të qelizës në atë proces shërbejnë antigjenet e forta të përputhshmërisë indore të grupit I (HLA-A, B, C).

Njohja e vetëm një antigjeni nuk mjafton për reaksion. Imuniteti i tipit qelizor nuk do të aktivizohet nëse shënuesi i së huajes në qelizën e cakut nuk është shprehur mjaft (psh. kundër antigjenit shume të dobët tumoral, ose kur qeliza është e infektuar me virus identik me ndonjë antigjen qelizor) ose kur qeliza e humb antigjenin e përputhshmërisë indore. Ka raste kur ndaj qelizave tumorale shumë malinje (qelizave që

metastazojnë shumë) është zbular mungesa e antigjenit të përputhshmërisë indore të grupit të I; malinjiteti i tyre rrjedh sigurisht nga pamundësia e sistemit imunologjik për t'i njohur dhe penguar përhapjen e rritjen e tyre.

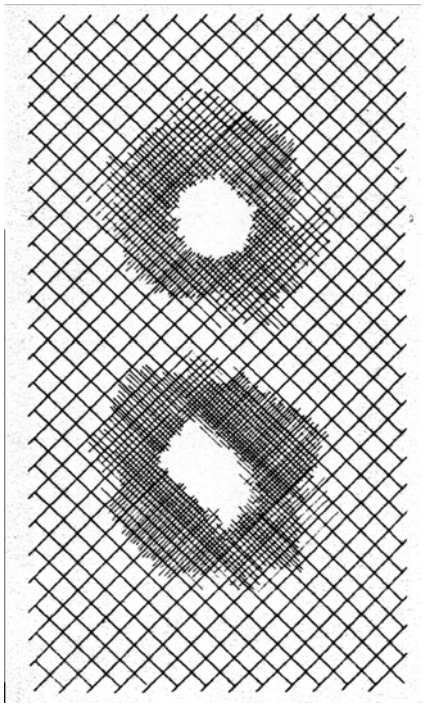


Figura 14-2. *Skema e "rrjetës" së receptorëve imunologjik. Duhet veneruar se në receptorë ekzistojnë "vrima" të cilat i përgjigjen receptorëve për antigjenet vetanakë, gjegjësisht nuk ka receptorë për antigjenet vetanakë. Mu rreth këtyre vrimave repertoari është më i dendur, gjë që kupton që posaçërisht është i aftësuar për të njohur antigjenet të cilët pak dallojnë nga ata vetanakë. Ndonjë "rrjetë" e veçantë i përgjigjet grumbullit të limfociteve T të cilat epitopet e huaja i njohin lidhur me njërin alelomorf HLA të organizmit vetanak. Natyrisht, rrjeta të tilla ka aq sa organizmi ka alele të HLA. Nëse për ndonjë arsye (p.sh. pamundësia biokimike e bashkimit të ndonjë HLA me ndonjë epitop të huaj) epitopi i caktuar i huaj nuk mund të njeh në kuadër të alomorfit të caktuar HLA ("vrima"), ai do të njihet në kuadër të ndonjë alomorfi tjetër dhe deri te reakcioni megjithatë do të vie. ("Rrjetat" njëra tjetrës ia "mbulojnë vrimat".)*

Edhe limfocitet T ndihmëse (CD4+) antigjenet nga ambienti rrethues i njohin në kuadër të antigjeneve të forta të përputhshmërisë indore të organizmit të vet, ato që i radhisim në grupin e II (HLA D/DR). Te shembujt ku kjo njohje është pamundësuar do të mungojë fuqizimi i përgjigjes imune prandaj qëndresa ndaj invadimit të agjentëve patogjenë do të jetë shumë e dobësuar. Mosnjohja e kombinimit të caktuar të antigjeneve të veta dhe të huaja në qelizën antigjenparaqitëse mund të jetë pasojë: a) e pamundësisë së ndërveprimit biokimik të atyre antigjeneve (d.m.th. pamundësia e formimit të kompleksit +imunogjen∗ dhe b) e mosekzistencës së kloneve limfocitare që do të bënin njohjen e tyre. Kloni i tillë nuk ekziston për shkak se receptori i tij, përveç se me kombinimin e atyre dy antigjeneve, reagon edhe me ndonjë antigjen tjetër të vetë, prandaj është menjanuar gjatë krijimit të repertoarit imunologjik në mënyrë që të mundësohet tolerimi i së vetës. Me fjalë të tjera, agjenti i dëmshëm +përvidhet∗ nëpër vrimë në repertoarin e receptorëve imunologjikë (fig. 14-2).

Vlen të përkujtohet se, në parim, cilido epitop i huaj mund të njihet në kontekst të secilit antigjen HLA (alomorfa, produkt i alelit të caktuar HLA) me të cilët organizmi disponon. P{randaj, shumë klone limfocitare njohi të njëjtin epitop të huaj por në kontekst të antigjeneve të veta të ndryshme HLA, gjë që d.m.th. se nuk kanë receptorë të njëjtë për njohjen e (kompleksit) antigjenit. Prandaj mund t'i quajmë nënklone (njohin të njëjtin epitop por nuk janë të njëjtë). Nga kjo del se në të njëjtin organizëm, ndaj të njëjtit antigjen të huaj reagojnë më së paku 6 e më së shumëti 12 nënklone të limfociteve T - sepse organizmi ka 6 lokuse HLA (A, B, C, Dr, DP, DQ), e për secilin mund të jetë homozigot ose heterozigot. Kur ndonjë epitop i huaj nuk mund të njihet në kompleks të një alomorfi të vet HLA (+vrima∗ në një rrjetë të receptorëve limfocitar), megjithatë mund të njihet në kompleks të tjetrit (+rrjeta∗ tjetër, shih fig. 14-2) prandaj organizmi si tërësi gjithmonë mund të përgjigjet. Këtu shihet rëndësia e dukurisë se cilido organizëm i caktuar ka shumë alele HLA.

B. PERGJIGJJA IMUNOLOGJIKE SI KOMPONENTE PATOGJENETIKE E SEMUNDJES

Organizmi identitetin dhe integritetin e vet e mbron automatikisht, pavarësisht nga dëshira. Përveç dobishmërisë dhe rëndësisë qenësore në luftë për ekzistencën e individit dhe llojit, proceset dhe mekanizmat e mbrojtjesë pjesërisht i kontribuojnë patogjenezës dhe simptomave të sëmundjes. Në të vërtetë, një pjesë e madhe e çrregullimeve, gjendjeve me dhimbje, paaftësisë dhe jokomoditetit rrjedh pikërisht në rast të aktivizimit të mekanizmave të mbrojtjes nga ndërfutësitë ose nga mekanizmat riparues, dhe jo vetëm nga dëmtimi i indeve dhe prania e agjentëve infektiv. Enjtja e indeve, ethet, dhimbja, dobësia, qelbi etj. janë rezultat pikërisht i përgjigjes së organizmit, drejtpërsëdrejti ose me ndërmjetësimin e lëndëve kimike. Kjo ka të bëjë sidomos me përgjigjen imunologjike, specifike dhe jospecifike. Patogjenezës dhe simptomatologjisë së shumë sëmundjeve përgjigjja imune i kontribuon ndjeshëm, pavarësisht nga ajo sa është implikuar etiologjikisht në fillim të sëmundjes.

Në përgjithësi, përgjigjja imunologjike etiopatogjenezës së sëmundjeve mund t`i kontribuojë në dy mënyra: a) duke reaguar shumë dobët ndaj të huajes (për arsye të njohjes së pasaktë a të kapacitetit të mangët reagues), gjë që mundëson depërtimin e ndërfutësve (agjentëve të dëmshëm) dhe veprimin e tyre dëmtues dhe b) duke reaguar në mënyrë të tepruar ndaj të huajes me ç`rast kapet edhe e veta. Tipi i dytë i çrregullimeve është shumë më i shpeshtë se i pari, mirëpo i pari sigurisht është qenësisht më i rrezikshëm për organizëm. Që të dyja janë rrjedhim i cilësive të përgjithshme dhe të veçanta të repertoarit të njohjes imune

1. Karakteristikat e përgjithshme të përgjigjes imunologjike

Nga karakteristikat themelore të funksionit të sistemit imunologjik (dallimi i së vetës dhe i së huajes, dallimi i antigjeneve qelizore dhe i atyre të tretshme) dalin vetit e tij të përgjithshme. Dallimet individuale të repertoarit imunologjik dalin nga dallimet individuale të antigjeneve-HLA sepse këto antigjene paraqesin faktorin vendimtar për krijimin e receptorëve imunologjikë.

a) +Vrimat∗ në repertoar

Kur antigjeni i jashtëm +ndeshë∗ në rrjetën e receptorëve atë që për të është specifik, ndodh ngacmimi i limfociteve që bartin atë receptor. Formohen kundërtrupa ose limfocite citotoksike të cilat shkatërrojnë dhe menjanojnë antigjenin. Reaksioni është specifik (sepse janë stimuluar klonet stereospecifike) dhe memorizohet (sepse klonet e stimuluara mbetën të shumëzuara).

Në parim, antigjenet natyrore gjithnjë +kapen∗ në rrjetë, dmth. sistemi imun përgjigjet praktikisht ndaj të gjitha antigjeneve në natyrë. Ndodh kështu për shkak të numrit të madh të receptorëve të ndryshëm dhe për arsye se antigjenet e caktuara kanë shumë determinante antigjenike (epitope). Nëse nuk ka receptor për një epitop, ka për një tjetër, prandaj ndaj antigjenit reagohet gjithmonë. Për shembull, gjatë imunizimit në qelizë ksenogjenike, sistemi imunologjik njeh në qelizë qindra antigjene të ndryshme ku secili prej tyre ka së paku pesë epitope. Prandaj prodhohen aq kundërtrupa (stimulohen aq klone!) sa ka epitope në antigjen (ato dallojnë në mes tyre për nga shkalla e afinitetit)!

Megjithatë, në repertoarin e përgjigjes imunologjike ekzistojnë +vrima∗ (zbraztësi): mosreagimi ndaj të vetës gjë që ndonjëherë çon në mosreagim ndaj epitopeve të caktuara të antigjeneve nga ambienti rrethues. Ndaj të vetës nuk reagohet sepse nuk ka klone specifike për të vetën (janë menjanuar në mënyrë specifike, gjatë jetës fetale. Kjo nënkupton paftësinë e lindur të organizmit për të reaguar ndaj të gjitha antigjeneve të huaja të cilat rastësisht janë të njëjta me të tijat dhe ndaj të gjitha antigjeneve të cilat në të kanë depërtuar gjatë jetës fetale (fig.14-2). Konsiderohet se sipas mënyrës së fundit mund të zhvillohet toleranca ndaj disa viruseve të cilat nëpër placentë arrijnë në fryt.

Dëndësisë së rrjetës së receptorëve dukshëm i kontribuon argumenti se cilido antigjen i huaj njihet në kompleks të cilitdo antigjen HLA, d.m.th. në një epitop të huaj reagojnë më shumë nënklone (të ndryshme!). Në atë mënyrë automatikisht mbyllen +vrimat∗ në rrjetën e receptorëve (fig. 14-2).

b) Ndikimi i antigjeneve HLA në reperto-arin imunologjik

Antigjenet e forta të përputhshmërisë indore (HLA) bëjnë që repertoari i receptorëve imunologjikë të formohet në mbështetje të atyre gjeneve të brezit embrional që përcaktojnë receptorët për njohjen e antigjeneve të veta HLA. Antigjenet e veta HLA shkaktojnë zhdukjen e limfociteve që do të reagonin ndaj tyre, kurse lejojnë ekzistimin e atyreve te të cilat ka ndodhur ndërrimi i receptorëve anti-HLA të veta. I Tërë repertoari imunologjik krijohet ashtu në rrafshin e antigjeneve të veta, në bazë të gjeneve anti-HLA të brezit embrional. Krijohen rekombinante të atyre gjeneve. Repertoari ka +vrima∗ për antigjenet e veta, mirëpo është shumë i pasur në receptorët +për të veten paksa të ndryshuar∗ - për arsye se nga gjenet e receptorëve anti e veta ndërrimet e vogëla gjenetike japin shumë receptorë +anti e veta paksa e ndryshuar∗ (fig. 14-2). Kjo sistemit imunologjik i mundëson t'i njeh si të huaja mutantet e gjeneve të veta (psh. antigjenet tumorale) si dhe të përgjigjet fuqishëm në mutantet e ndërfutësve (psh. viruseve) që me mutacion dhe seleksion natyror bëhen gjithnjë e më të ngjashme me antigjenet e nikoqirit.

Duke qenë se antigjenet HLA përcaktojnë cilësitë e repertoarit të përgjigjes imune, ato ndikojnë qenësisht edhe në cilësitë e reaksionit imunologjik ndaj disa antigjeneve të huaja. Pasi që reagimi (ose mosreagimi) ndaj antigjeneve të caktuara më së shpeshti nënkupton edhe shfaqjen e sëmundjes së caktuar (antigjenet janë në të vërtetë përbërës të agjentëve të jashtëm ose përbërës të vet të ndryshuar), në praktikë është e shpeshtë lidhshmëria në mes pasjes së alelit të caktuar HLA dhe shfaqjes së sëmundjes së caktuar (14-1). Pjesa më e madhe e sëmundjeve të tilla janë me natyrë autoimune, gjë që është në pajtim me predispozitën e sistemit imunologjik për të reaguar tepër fuqishëm (shih pjesën c).

Duke ndikuar në kualitetin e repertoarit imunologjik antigjenet HLA luajnë rol qendror në rregullimin e reaktivitetit imunologjik. Seleksioni natyror që ka të bëjë me cilësitë e reaktivitetit imunologjik pikërisht për këtë vepron në to, dhe jo gjenet e receptorëve imunologjikë (ato në limfocitet T dhe B). Në gjenet përgjegjëse për receptorët imunologjikë seleksioni natyror nuk mund të veprojë për dy arsye: a) mjedisin rrethues (antigjenet e jashtme) nuk ndikon në repertoarin imunologjik sepse klonet limfocitare krijohen gjatë periudhës së zhvillimit fetal, para kontaktit me antigjenet e jashtme dhe b) antigjenet e jashtme nuk mund ta bëjnë seleksionimin sepse nuk i plotësojnë dy kushte themelore: as janë gjithnjë me rëndësi vitale (vdekjeprurës), as që janë gjithnjë të pranishme në ambientin rrethues. Megjithatë seleksionimi natyror dhe fiksimin e gjeneve të caktuara në gjenom e bëjnë vetëm ato antigjene të jashtme që për llojin kanë rëndësi vitale dhe që janë në gjendje të veprojnë në të vazhdimisht.

Për shkak të shumëzimit të shpejt dhe mutacioneve të shpeshta konsekutive (dhe jo +qellimisht∗) ndërfutësitë nga ambienti rrethues vazhdimisht +orvaten∗ t'iu shmangen mekanizmave mbrojtës dhe mshehen pas identitetit të antigjeneve të nikoqirit. Duke qenë se mutacioni është proces rasti, cilësitë antigjenike të ndërfutësve potencial nuk mund të parashikohen; aftësia e adaptimit imunologjik (si dhe çdo tjetër!) duhet,

prandaj të jetë i përgjithshëm, dhe jo i veçantë, dmth. organizmi në repertoarin e vet imunologjik nuk e parashikon takimin me agjentin e caktuar, por vetëm thurë rrjetë mjaftë të dëndur të receptorëve ku do të bien ndërfutësitë. Nga ana tjetër, për mikrobet reaksioni imunologjik i nikoqirit paraqet shtypje selektive, prandaj seleksioni natyror dhe shumë mutacione sajojnë pamjen sikur ato të kishin +afinitet∗ për të imituar antigjenet indore të llojit që e sulmojnë. Karakteristikat e tilla të sistemit imunologjik dhe të mikrobeve janë përgjegjëse për atë që në llojin e sulmuar seleksioni natyror shkakton: a) që antigjenet indore të llojit të jenë sa më të llojllojshme ashtu që vetëm një numer i vogël i individëve vritet nga ndërfutësi që si i mutuar +e qellon∗ identitetin antigjenik të tyre, b) që antigjenet e përputhshmërisë indore përcaktojnë repertoarin e reagimit, ashtu që përgjigjja më e fortë të jetë ndaj antigjeneve të huaja shumë të ngjashme me të vetat dhe c) që në popullatë të fiksohen gjenet HLA të tilla që japin antigjene HLA të cilat do ta përshtatin repertoarin imunologjik për të reaguar më fuqishëm. Përveç ndikimit thelbësor të antigjeneve të përputhshmërisë indore në repertoarin e përgjigjes imunologjike, lidhshmëria e vënë re e aleleve të caktuara HLA dhe sëmundjes (shih tabelën 14-1) shpjegohet edhe në dy mënyrë. Ka mundësi që disa prej atyre sëmundjeve në të vërtetë nuk kanë kurrfarë lidhjeje me sistemin e antigjeneve HLA veç se për shfaqjen e tyre është përgjegjës ndonjë gjen i trashëguar (në të njëjtin kromozom) së bashku me alelin e caktuar (*lidhshmëri e paekuilibruar*). Duke qenë se nuk e njohim atë gjen dhe veprimet e tija, neve na duket se shfaqja e sëmundjes është ne lidhje me trashëgimin e atij aleli HLA. Shembulli i till më i mirë është lidhshmëria hiperplazionit adrenal kongjenital me sistemin HLA. Në realitet, sëmundja shfaqet si pasojë e çrregullimit të gjenit për sintezën e enzimit 21-hidroksilazë (shih kap. 9. VII. A1c), e ai gjen ndodhet në krahun e shkurtër të kromozomit 6, brenda kompleksit të gjeneve të sistemit HLA. Prandaj trashëgohet në +blok∗ me gjenet e tjera HLA. Forma klasike e sëmundjes është e lidhur për gjenin HLA-Bw47 (rreziku relativ 11-15, shih tabelën 14-1) që është më së shpeshti pjesë e hplotipit specifik HLA-A3, Cw6, Bw47, DR7, DR2. Mundësia e tretë është se antigjenet HLA të caktuara janë *receptorë* për ndonjë shkaktar (të njohur a të panjohur) të sëmundjes së caktuar. Natyrisht, edhe atëherë ajo sëmundje më shpesh shfaqet te bartësitë e aleleve HLA +receptore∗.

c) Vetia imunologjike e përgjigjes së tepruar

Duke qenë se pikërisht antigjenet HLA përcaktojnë cilësitë e repertoarit imunologjik e ashtu edhe qëndresën e organizmit, seleksioni natyror vepron në to dhe nxitë: 1) laryshinë (polimorfizmin) e gjeneve HLA: në luftë për ekzistencën e llojit përparësi është kur individet e tij janë sa më të ndryshëm, ashtu që së paku disa të mbrohen nga mikrobet mutante (që janë bërë nga pikëpamja antigjenike pothuaj të njëjta me disa antigjene të përputhshmërisë indore të llojit të sulmuar) dhe 2) repertoar të tillë që ka afinitet për t'u përgjigjur fuqishëm.

Tabela 14-1. *Disa lidhshmëri të njohura në mes të antigjeneve HLA dhe sëmundjes*

Sëmundja	Antigjeni	Rreziku relativ
spondiliti ankilozues	B27	87
sindrom i Reiterit	B27	37
uveiti akut i përparmë	B27	10,3
artriti reumatoid	Dw4/DR4	6
sindrom i Sjogrenit	Dw3	9,7
enteropatia e glutenit	DR3	21
hepatiti kronik aktiv	DR3	6,8
koliti ulcerues	B5	3,8
hemokromatoza idiopatike	A3	8,2
	B14	16,7
	A3,B14	90
anemia pernicioze	DR5	5,4
dermatiti herpetiform	Dw3	13,5
psoriaza e lëkurës	CW	4,8
diabeti juvenil	DR4	5,3
.	DR3	2,8
.	DR2	0,2
sëmundja e Adisonit	Dw3	10,5
tireoiditi i Hashimotos	DR5	3,2
miastenia gravis (pa timomë)	B8	4,4
skleroza multiple	DR2	3,9
psikoza maniakodepresive	Bw16	2,3
skizofrenia	A28	2,3
glomerulonefriti membranoz idiopatik	DR3	5,7
sindrom i Goodpasteurit	DR2	15,9
poliomieliti paralitik	Bw 16	4,3
përgjigje e dobët për dallim nga përgjigjja e fortë ndaj virusit të vakcinisë	Cw3	12,7

$$\text{Rreziku relativ} = \frac{(\%\text{ e pacient. me Ag})\text{x}(\%\text{të shëndosh pa Ag})}{(\%\text{ e pacient. pa Ag})\text{x}(\%\text{të shëndosh me Ag})}$$

Në të vërtetë, agjentet infektiv kërcnohen me vdekje edhe para periudhës reprodukuese prandaj paraqesin instrument direkt të seleksionit natyror për aktivitet imunologjik të fuqishëm. Nga ana tjetër, reaktiviteti i fuqishëm do të shpjerë më lehtë në autoimunitet. Megjithatë, autoimuniteti rrallëherë është vdekjepru-rës dhe zhvillohet më vonë gja-të jetës, prandaj kundër tij nuk kryhet seleksioni natyror. Në mes të përgjigjes së fuqishme, mbrojtjes së mirë nga e huaja dhe autoimunitetit, nga njera anë dhe përgjigjes së dobët, mbrojtjes së dobët dhe mungesës së autoimunitetit +zgjedhet∗ mënyra e parë e përgjigjes.

2) Sistemi imunologjik dhe sëmundjet

Duke qenë se funksioni i sistemit imunologjik bazohet në dallimin e të vetës dhe të huajes, pamjaftueshmëria themelore gjithashtu ka të bëjë me

paaftësinë e dallimit të së vetës dhe të së huajes. Kjo paaftësi mund të shprehet në dy mënyra thmelore, ku për së cilën ekzistojnë shumë veçori.

a) Marrja e së vetës për të huaj

Për shkak të gabimit të tillë sistemi imunologjik reagon ndaj të vetës prandaj ndodh gjendja e autoimunitetit ose e tejndjeshmërisë.

aa) Autoimuniteti

Duhet dalluar dy tipa të përgjithshëm të autoimunitetit. Në tipin e parë hyjnë sëmundjet klasike autoimune ku gjejmë kundërtrupa ose limfocite që reagojnë me antigjenet e veta. Roli patogjenetik i çrregullimit imunologjik është i dukshëm dhe dominant (shih seksionin III. B).

Tipi i dytë i autoimunitetit rrjedh prej vetë përgjigjes imunologjike dhe veçanërisht prej afinitetit të përgjithshëm për të reaguar fuqishëm. Ky tip është i mshehur, nuk mbizotëron në sëmundje dhe nuk është shkaktar i saj. Me fjalë të tjera, një pjesë e simptomave të secilës sëmundje rrjedh nga lufta, nga konflikti i mekanizmave imunologjikë me ndërfutësin që bartë shënjen e huaj. Simptomave dhe patogjenezës së sëmundjes reaksioni imunologjik i kontribuon në mënyrë specifike dhe jospecifike. Në mënyrë specifike i ndihmon me komponentën autoimune që zhvillohet për shkak se një pjesë e reaksionit drejtohet kundër përbërësve të vetë, më shpesh për arsye të reaktivitetit të kryqëzuar në antigjenet e veta dhe të huaja.Kontributi patogjenetik jospecifik ka të bëjë me lirimin e lëndëve prej qelizave të dëmtuara dhe të vdekura , shkaktimin e hiperemisë, grumbullimin e qelizave etj.

Në mes të këtyre dy tipeve të autoimunitetit gjenden të gjitha format kalimtare. Duke e pasur interesin e të sëmurit në qender të vëmendjes, shohim se peshën e sëmundjes e përcaktojnë elementet nga më të ndryshmet. Infeksioni i lehtë dhe i parrezikshëm me virus që nuk është citopatik (nuk shkatërron qelizat e amvisit ku është vendosur) mund të shkaktojë sëmundje të rëndë me mbizotërim të autoimunitetit kronik. Për shembull, virusi i hepatitit B (HBV), edhe pse jo aq citopatik, shkakton dëmtim të rëndë e kronik të mëlçisë me ç'rast theksohen çrregullimet autoimune. Nga ana tjetër, infeksioni me virus shumë citopatik, atë që shkatërronë qelizat e sulmuara, ka mundësi, pas një krize të shkurtër e dramatike, të kalojë përgjithmonë, sepse komponenta autoimune mungon plotësisht. Zakonisht edhe rezistenca ndaj të njëjtit ndërfutës është shumë e mirë. Këtu do të mund ta përmendnim hepatitin e shkaktuar me virus të tipit A (HAV) që te fëmijët është i lehtë, kurse te të rriturit përcillet me verdhzë të rëndë; zhduket plotësisht dhe len rezistencë të përhershme ndaj riinfeksionit. Krahas faktit se HBV shkakton sëmundje kryesisht te të rriturit, kurse HAV te fëmijët, shohim se hepatitet e shkaktuara me viruset HBV dhe HAV në pikëpamje patogjenetike dhe prognostike janë dy sëmundje shumë të ndryshme.

Si shembull të virusit shumë citopatik përmendim virusin e lisë së madhe (*variola vera*) i cili duke shkatërruar qelizat shpie në sëmundje shumë të rëndë, e për jetë të rrezikshme. Megjithatë, shkatërrimi i qelizave të nikoqirit mund të lerë vrragë,mirëpo kronicitet nuk ka, si dhe kthim të sëmundjes për shkak të riinfeksionit (imunitet i përhershëm). Lufta e nikoqirit dhe ndërfutësit është e pastër dhe e qartë; nuk ka ngatërrim antigjenesh; fiton më i shpejti dhe më i forti. Përkundrazi, infeksioni me virusin e morbilit, që për nga citopaticiteti i drejtpërdrejtë është shumë më i lehtë, mundet që shumë vite pas infeksionit primar të shkaktojë encefalit sklerozues subakut. Sëmundja i përshkruhet përgjigjes imune të tipit qelizor.

Ka të ngjarë se kalimi kufirit të ngushtë në mes të vrasjes së të huajes (sidomos asaj që i ngjason shumë të vetës) mbytjes së të vetës që bartë shënjen e huaj deri në reagim të qartë ndaj të vetës është relativisht i lehtë. Kalimi nga përgjigjja imune e dobishme në të dëmshme ka kufizim të dobët dhe ndoshta më tepër ka karakter kuantitativ se sa kualitatitiv. Për shembull, dihet se infeksionet virale, sipas rregullës, janë më të rënda te të rriturit sesa te fëmijët. Dukuria është aq e theksuar sa që në moshë të rritur këshillohet shmangia prej imunizimit aktiv kundërviral (psh. kundër virusit të lisë së madhe). Arsyen për këtë nuk duhet kërkuar në asnjë formë të ndjeshmërisë së rritur të të rriturëve, po përkundrazi në reaktivitetin e tyre. Te organizmat e rinj me reaktivitet më të dobët infeksioni kalon pa reaksion të vrullshëm, pa vrasje të shumëta të qelizave të veta të infektuara a shmangie në autoimunitet klasik. (Me autoimunitet kuptohet reaksioni kundër antigjeneve të veta, kurse mbytja e qelizave të veta që bartin shënjen e huaj, nuk konsiderohet, edhe pse efekti përfundimtar është i njëjtë - dëmtim i indeve të veta).

ab) Tejndjeshmëria

Në marrjen e të vetës për të huaj mund t'i radhisim edhe reaksionet e tejndjeshmërisë, veçanërisht ato që ndërmjetësohen me kundërtrupa IgE. Në të vërtetë, funksioni fiziologjik i reaksioneve imunologjike të ndërmjetësuara me kundërtrupat IgE është lufta kundër parazitëve multicelularë. Rrjedha e reaksionit normal është: 1) limfociti B IgE-pozitiv i eksponohet antigjenit (parazitit), 2) kjo e nxitë të tajojë kundërtrupa specifik IgE (sigurisht, i ndihmuar për të dhe për antigjenin nga limfociti T ndihmës specifik), 3) Kundërtrupat lidhen për mastocite dhe bazofile dhe ashtu 4) shpien në lirimin e materieve biologjikisht aktive nga granulat e tyre (degranulimi) dhe 5) këto lëndë (mediatorë të reaksionit alergjik) çojnë në reaksion të ndërlikuar i cili i përjashton parazitet nga trupi.

Një pjesë e reaksionit normal drejtohet kundër indeve të veta, atyre ku kapet dhe ushqehet paraziti. Kjo nuk nënkupton njohjen e atyre indeve si të huaja (dmth. në

veprimin e kundërtrupave IgE), por në dëmtimin e tyre jospecifik nëpërmjet mediatorëve kimikë gjatë reaksionit kundërparazitarë. Në qoftë se reaksioni nuk është përshtatur si duhet në kohë dhe hapësirë, do të dëmtohen edhe indet e nikoqirit dhe do të shfaqet gjendja morbide të cilën e përkufizojmë si hipersenzibilitet (tejndjeshmëri) e tipit të I. Çrregullimi prandaj, nuk është në nivel të reaksionit receptor - ligand, por më poshtë, sigurisht në nivel të interaksioneve mbikëqyrëse qelizore. Kjo vlen edhe për reaksionet e tipave të tjerë të tejndjeshmërisë: antigjeni i dhënë në një mënyrë, dozë, kohë dhe formë të caktuar etj., bënë që reaksioni imunologjik të dëmtojë në mënyrë jospecifike qelizat dhe indet që nuk bartin shenjë të huaj (shih seksionin III. C në këtë kaptinë).

b) Marrja e së huajes për të vetën

Këtu kemi gjithashtu dy tipa çrregullimesh, që kanë të bëjnë me ndonjë shkallë të mangësisë të sistemit imunologjik gjatë reagimit ndaj së huajes. Duke qenë se sistemi imun, parimisht, përgjigjet ndaj secilit antigjen të huaj dhe nuk përgjigjet në asnjë antigjen të vetin, mosreagimi ndaj së huajes i duhet përshkruar marrjes së të huajes për të vetën, dmth. çrregullimit të njohjes imunologjike.

Grupit të parë të atyre çrregullimeve i takojnë imunodeficiencat klasike. Ato nuk janë çrregullime të vërteta të tipit të marrjes së të huajes për të vetën, mirëpo dalin nga dëmtimi (i lindur a i fituar) i ndonjë komponente të sistemit imunologjik. Megjithatë, sistemi imunologjik dështon në funksionin e tij reagues ndaj së huajes prandaj ndërfutësi me invazionin, metabolizmin e tij dhe stimulimin e mekanizmave jospecifik të mbrojtjes (eksudacionin, proliferimin e indit lidhor etj.) shkakton sëmundje.

Grupi i dytë i çrregullimeve përfaqësohet nga reaksioni i dobët ndaj së huajes, edhe pse gjendja e përgjithshme e sistemit imunologjik është e mirë. Çrregullimi i reaktivitetit ka të bëjë me marrjen e së huajes për të vetën, dmth. rasti kur antigjenet e ndërfutësit janë të njëjta me ato të nikoqirit. Agjenti atëherë +përvidhet∗ nëpër vrimën e repertoarit të përgjigjes imunologjik (fig. 14-2). +Vrima∗ mund të ekzostojë në rrjetën e receptorëve të limfociteve T ndihmëse a citotoksike ose të limfociteve B. Patogjeneza e mëtutjeshme e shembujve të tillë ka të bëjë me invazionin e agjentit. Në praktikë është gati e pamundur të identifikohen; më së shpeshti në mënyrë operative ia përshkruajmë shfaqjes së agjentëve mutantë të rinjë e +shumë virulentë∗.

c) Tipat tjerë të dështimeve imunologjike

Çrregullimi i homeostazës imunologjike mund të ngjaj edhe për shkak të çrregullimeve në kontrollin e përgjigjes imune. Çrregullimi i baraspeshës subtile të veprimeve të kundërta të limfociteve ndihmëse dhe supresore mund të shpjerë te format ekstreme të përgjigjeve imunologjike: shumë të dobët nëse

Tabela 14-2. *Citokinat në rregullimin e përgjigjës TH*

PËRGJI-GJJA	CITO-KINA	BURIMI KRYESOR	TIPI PARËSOR I AKTIVITETIT	VEPRIMI DOMINUES
TH1	IL-2	Limfociti TH	faktori i rritjes së Ly T dhe B	Aktivizimi limfociteve T dhe qelizave NK
	IFN-γ	Limfociti TH1 dhe qelizat NK	Antiviral imunomodulues	Aktivizimi i makrofagëve dhe i qelizave NK, shfaqja e molekulave HLA, zhvillimi i TH1
	TNF-ß	Limfociti TH1	imunomodulues Tumorociditeti	Tumorociditeti
TH2	IL-4	Limfociti TH2	Faktori i rritjes i Ly T dhe B	Mbërthimi i IgE Zhvillimi i mastociteve, i TH2
	IL-5	Limfociti TH2	Stimulimi i Ly B dhe eozinofileve	kopjimi i IgA zhvillimi i eozinofileve
	IL-6	Imunocitet dhe fibroblastet	faktori i rritjes së limfociteve B	prodhimi poliklonal i imunoglobulinave
	IL-10	Makrofagt, imunocitet B dhe TH2	imunomodulues inkibimi i makrofagëve	Inhibimi i aktivizimit të makrofagëve dhe të qelizave NK Zhvillimi i TH2
	IL-12	Makrofagët dhe limfocitet B	imunomodulues	Prodhimi i INF-γ, aktivizimi i qelizave NK, limfociteve T Zhvillimi i TH1

IL- interleukinat; IFN-interferoni, TNF – faktori tumor nekrotizues, - faktori i nekrozës së tumoreve

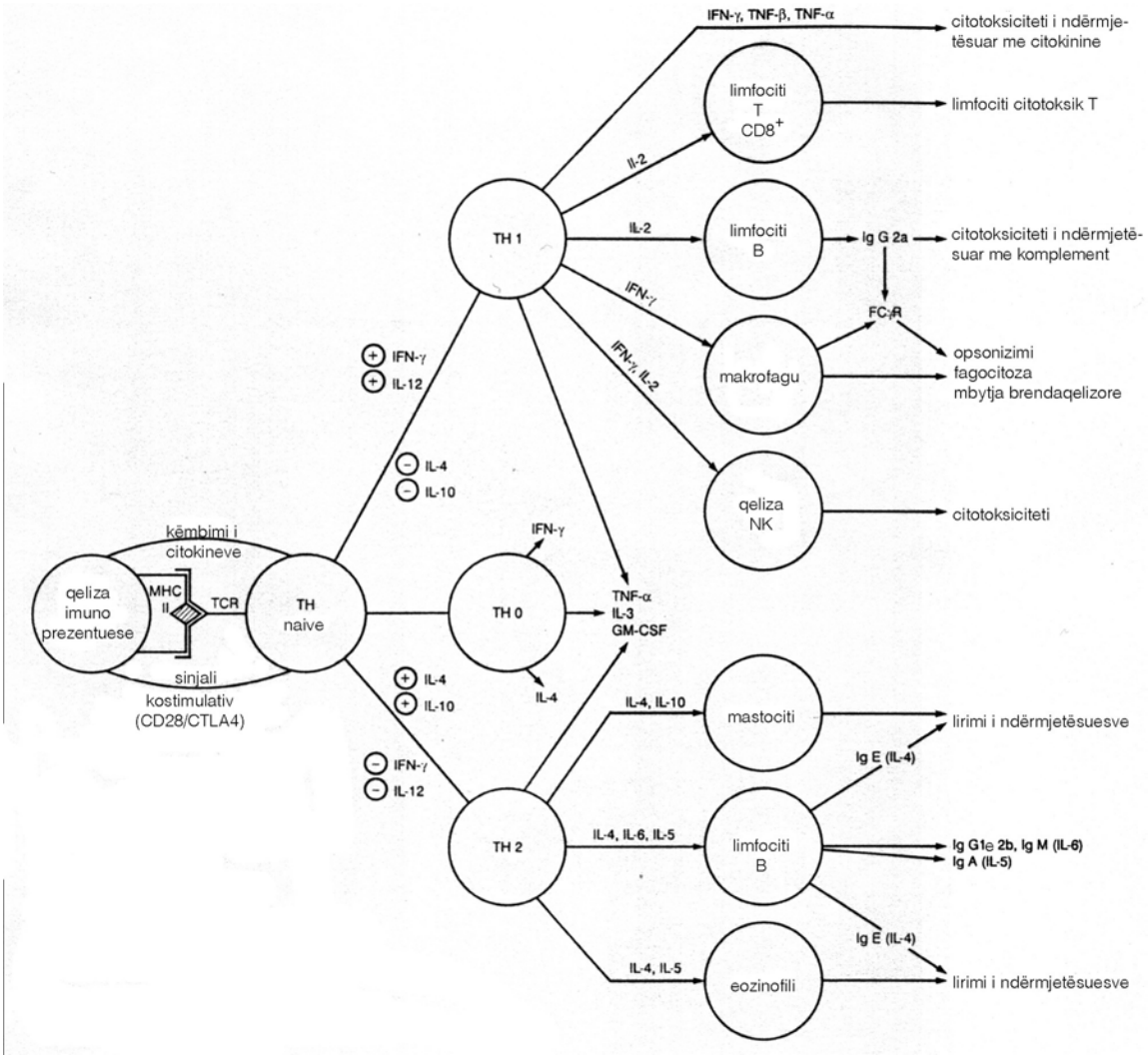


Figura 14-3. *Rregullimi i përgjigjes imunologjike dhe orientimi i limfociteve T ndihmëse (TH). + = stimulim, - = frenim. Eksponimi i kompleksit imunogjenik të sajuar prej molekulave të veta HLA të klasës II dhe antigjenit të huaj të përpunuar në sipërfaqën e qelizës përkatëse imunoparaqitëse është bazë për reaksionin imunologjik specifik. Limfocitet TH e shprehin molekulën CD4 e cila e njeh pjesën e konzervuar të molekulës HLA të klasës II, të shprehura vetëm në qelizat e sistemit imunologjik. Sinjalin aktivizues të cilin e pranon limfociti T nëpërmjet receptorëve (TCR) në momentin e njohjes nuk mjafton. Nëse limfociti T nuk pranon sinjalin kostimulues nëpërmjet molekulave tjera receptore dhe ligandeve (p.sh. CD28/CTLA4) nuk do të ndodh aktivizimi dhe proliferimi i tij , por deri te anergjia. Këmbimi i citokinave në mes të qelizave imunoprazentuese dhe limfociteve naive TH në momentin e aktivizimit e orienton zhvillimin e limfociteve T të aktivizuara në drejtim të vTH1 ose TH2. Prodhimi i IL-12 nga qelizat imunoprezentuese (më shpesh makrofagët) e orienton zhvillimin e limfocitit TH në drejtim të TH1. Limfocitet TH1 me prodhimin e tyre të TNF-γ stimulojnë aktivizimin e mëtejshëm të makrofagëve dhe prodhimin e IL-12 (lidhja këthyese pozitive). Të dy këto citokina frenojnë zhvillimin e limfociteve TH2 duke ndërprerë tajimin e citokinave IL-4 dhe IL-10 të nevojshme për zhvillimin e limfociteve TH2 (lidhja këthyese negative). Në qoftë se antigjeni i huaj stimulon prodhimin IL-10 nga qelizat imunprezantuese (më shpesh limfocitet B) ndodh zhvillimi i limfociteve TH2 të cilët me citokinat e veta IL-4 dhe IL-10 frenojnë aktivizimin e makrofagëve dhe zhvillimin e përgjigjes së TH1. Citokinat e caktuara (TNF-α, IL-3 dhe GM-CSF) i tajojnë limfocitet TH1 dhe TH2. Ekzistojnë edhe limfocitet THO që tajojnë citokina të njërit dhe të tjetrit subpopulacion. Me tajimin e citokinave të ndryshme limfocitet TH1 dhe TH2 nxitin mekanizmat efektorë të ndryshëm të përgjigjes imunologjike ndaj antigjenit të caktuar. Limfocitet TH1 nxitin përgjigjen e tipit qelizor (limffocitet T citotoksike, qelizat NK, makrofagët) kurse TH2 stimulojnë përgjigjen e tipit humoral (para së gjithash limfocitet B).*

aktivizohen tepër limfocitet supresore ose aktivizohen dobët limfocitet ndihmëse, ose nga ana tjetër hiperreaktivitet në rast të inaktivizimit të limfociteve supresore dhe aktivizimit të pakontrolluar të limfociteve ndihmëse. Në shembullin e parë kërcnohet invazioni i pandalshëm i agjentëve patogjen, kurse në të dytin autoimuniteti.

Pjesëmarrja e zvogëluar e limfociteve supresore është dëshmuar te anemia hemolitike, lupusi eritematoz, ekzema ektopike dhe skleroza multiple; kjo ndoshta i hap udhë aktivizimit të pakontrolluar të limfociteve T. Te sëmundjet tjera, p.sh. te lepra lepromatoze, numri i limfociteve T supresore (T8+) është i rritur gjë që mund

të jetë përgjegjës për anergjinë që e përcjellë këtë sëmundje.

Mbrojtja imunologjike dështon edhe te rastet e mësymjeve masive të agjentëve patogjenë, ashtu siç ndodh me organizmin imunodeficient, që i nënshtrohet atij numri të mikrobeve të cilin organizmi i shëndosh e kundërshton. Invazioni masiv i agjentëve patogjen shpie në tejkalimine kapacitetit përpunues të makrofagëve dhe qelizave të tjera të cilat antigjenet ju paraqesin limfociteve T-ndihmëse. Antigjenet e papërpunuara që sistemit imunologjik i paraqiten në formë të tretur nxisin limfocitet T-supresore; Papërpjestimi në mes të reaksionit imunologjik dhe sasisë së ndërfutësve do të bëhet kështu edhe më i theksuar.Mekanizmat imunologjikë mund të dështojnë edhe në rastet e hyrjes së agjentëve patogjen në mënyra dhe rrugë për të cilat sistemi imunologjikë nuk është i përgatitur. Kjo dukuri gërshetohet me të ashtuquajturin organotropizëm të agjentëve patogjenë, d.m.th. me dukurinë që disa vardisës sulmojnë organet e caktuara (shih kap. 22. I). Futja nëpërmjet lëkurës e shkaktarit të kolerës don të thotë rrezik pakrahasimisht më të vogël sesa kur hynë me rrugë orale. Shembuj të tillë ka shumë, ndërkaq sistemi imunologjik me topografinë e tij, sigurisht, bashkëpjesëmerrë në specificitetin e tyre.

II. Orientimi i përgjigjes imunologjike

Limfocitet T ndihmëse (TH) kanë rol qëndror në inicimin dhe rregullimin e përgjigjës imunologjike (fig. 14-3). Limfocitet TH që ende s'kanë kontaktuar me antigjenin quhen limfocite naive ose të virgjëra. Gjatë kontaktit të parë me antigjenin e jashtëm, nëse janë përmbushur kushtet themelore për inicimin e përgjigjes imunologjike, ata aktivizohen dhe orientohen në njërën prej dy subpopulacioneve, TH1 ose TH. Në atë orientim vënd qendror zë këmbimi i citokinave në mes të qelizave imunoprezantuese dhe limfociteve T në momentin e aktivizimit.

Limfocitet TH1 dhe TH2 dallojnë në tajimin e citokinave (tabela 14-2). Limfocitet TH1 tajojnë IL-2, TNF-ß dhe INF-γ, kurse limfocitet TH2 tajojnë IL-4, IL-5, IL-6 dhe IL-10. Citokinat e caktuara (IL-3, TNF-α, GM-CSF) i tajojnë edhe njera edhe tjera. Dallimi në tajimin e citokinave nxitë përgjigje ekzekutive të ndryshme ndaj antigjenit të huaj. Limfocitet TH1 shpien në përgjigje imunologjike qelizore, kurse TH2 në atë humorale. Përveç limfociteve TH1 dhe TH2 ekziston popullata TH0 e cila tajon citokina karakteristike për njërin dhe për tjetrin tip të qelizave. Zhvillimi dhe rëndësia e limfociteve TH0 nuk janë saqruar.

Përgjigjja e TH1 është e nevojshme për mbrojtje të suksesshme të organizmit nga virusët, bakteret dhe parazitët brendaqelizorë si dhe nga tumoret. Për të qenë organizmi në gjendje ta përballojë infeksionin brendaqelizor, atij i duhet t'i shmang qelizat e infektuara. Prandaj i duhet të zhvilloj përgjigje qelizore përkatësisht TH1. Edhe menjanimi i qelizave me alterim malinj realizohet në të shumtën nëpërmjet reaksionit qelizor. Përgjigjja e mangët e TH1 ose orientim i gabuar ndaj tipit TH2 shpie në zhvillimin e tablos klinike të rëndë gjatë infeksioneve. Zhvillimi vetëm i përgjigjës TH2 shpie në reaksion të pashembulltë. Përgjigjja imunologjike ndaj antigjenit të huaj ekziston, por për shkak të rregullimit të gabuar harku i saj është i pashembulltë. Shembulli që më së miri e tregon rëndësinë e tipave të caktuar të përgjigjës e gjejmë të infeksioni i minjve me mikrobin *Leishmania major*. Gjatë infeksioni. Gjatë infeksionit të tillë pjesa dermuese e tipave të minjve zhvillon përgjigje TH1 prandaj e përballon infeksionin dhe mbetet gjallë. Minjët BALB/c, që nuk mund të zhvillojnë përgjigje TH1 por vetëm atë TH2, nuk janë në gjendje ta mundin infeksionin dhe vdesin. Te njerëzit tash për tash është treguar rëndësia e përgjigjës TH1 te infeksioni me HIV (shih seksionin III. A2c). Infeksioni me *Toxoplasma gondi dhe Pneumocystis carinii* te shumica e njerëzve nuk manifestohet klinikisht. Te personat me shenja klinike të sëmundjes përgjigjja e TH1 është e mangët. Përgjigjja e fuqizuar e TH1 bashkëvepron në patogjenezën e sëmundjeve autoimune specifike për organ. Gjatë shtatzënësisë dominon përgjigjja e TH2 gjë që është pasojë e veprimit të progesteronit. Të të sëmurat me sëmundje autoimune specifike për organ gjatë shtatzënësisë simptomat përmirësohen.

Roli fiziologjik i përgjigjës së TH2, përveçse ndoshta shërben si mbrojtje gjatë barrës dhe gjatë infeksioneve me helminte, nuk është krejt i qart. Përgjigjja e TH2 zë vend dominues në patogjenezën e sëmundjeve atopike. Për shembull, është treguar te të sëmurët me astmë, dhe pa simptoma të menjëhershme të sëmundjes, rreth 80% e limfociteve T nga trungu bronkial i takojnë tipit TH2, kurse te popullata normale ky numër është rreth dhjetë herë më i vogël. Antigjeni më i rëndësishëm që e shkakton astmën bronkiale është *Dermatophagoides pteronyssinus.* Kur limfocitet e gjakut periferik të atopikëve stimulohen me ndihmën e alergjenit të përmendur, zhvillohet vetëm përgjigjja TH2. Te njerëzit normalpërgjigjja ndaj stimulimit me alergjen është shembullor, por ekzistojnë edhe përgjigje TH0 dhe TH1. Nxitja e limfociteve të gjakut periferik të atopikëve dhe personave të shëndosh me ndihmën e PPD sjell te të parët dhe te të dytët zhvillimin e përgjigjës TH1.

Përse antigjenet e caktuara shpien në përgjigjen TH1 përkatësisht TH2, përkatësisht përse te atopikët ndodh përgjigje e pashembulltë TH2 nuk është sqaruar në tërësi. Si duket kjo varet nga rruga e hyrjes së antigjenit në organizëm, mosha, gjendja e imunoreaktivitetit të nikoqirit si dhe karakteristikat e vet antigjenit. Tajimi, përkatësisht mungesa e tajimit të citokinave të caktuara janë qenësore për orientimin e përgjigjës imunologjike. Inicimi i përgjigjës imunologjike specifike kërkon bashkpunim të ndërsjellë të qelizave imunologjike specifike dhe jospecifike të pranishme edhe në harkun ekzekutiv të përgjigjës imunologjike. Orientimi i limfociteve TH në drejtim të tipit TH1 dhe TH2 ndodh

Tabela 14-3. *Klasifikimi i imunodeficiencave parësore*

A. MBIZOTERON DEMTIMI I IMUNITETIT HUMORAL
1. agamaglobulinemia e lidhur për gjini
2. hipogamaglobulinemia e lidhur për gjini me deficit të hormonit të rritjes
3. agamaglobulinemia autozome-recesive
4. deficienca e IgA-së
5. deficienca selektive e izotipeve të Ig tjera
6. imunodeficienca me koncentrim të shtuar të IgM-së (dhe IgG)
7. deficienca e zinxhirëve-k
8. mungesa e kundërtrupave, krahas koncentrimit normal a të rritur të imunoglobulinave në serum
9. imunodeficienca dhe tumori i timusit (timoma)
10. hipogamaglobulinemia kalimtare te të porsalindurit
11. imunodeficienca e paklasifikuar me çrregullim dominant të qelizave-B
    a) me numër normal a gati normal të qelizave-B në gjak
    b) me numër të zvogëluar të qelizave-B
    c) qelizat -B +josekretore∗ me plazmocite të pranishme
    ç) numër normal a i rritur i qelizave-B
12. Imunodeficienca me çrregullim të funksionit rregullues të limfociteve T
    a) deficienca e limfociteve T-ndihmëse
    b) prania e limfociteve T supresore të aktivizuara
13. imunodeficienca e paklasifikuar me autokundërtrupa ndaj limfociteve T dhe B

B. MBIZOTERON DEMTIMI I IMUNITETIT QELIZOR
14. imunodeficienca e kombinuar me dëmtim dominant të imunitetit qelizor
15. deficienca e enzimit purin-nukleozid-fosforilazë (pnp)
16. imunodeficienca e rëndë e kombinuar me deficit të enzimit adenozindezaminazë (ADA)
17. Imunodeficienca e rëndë e kombinuar (SCID)
    a) disgjeneza retikulare
    b) forma me numër të zvogëluar të limfociteve dhe me numër normal të limfociteve (tipi sviceran)
    c) sindromë e limfociteve +lakuriq∗ (+bare lymphocyte syndrome∗

C. IMUNODEFICIENCA E SHOQERUAR ME ÇRREGULLIME TE TJERA
18. mungesa e transkobalaminës 2
19. sindromë e Wiscott-Aldrichtit
20. ataxia teleangiectasia
21. sindromë e Di Georgeit (sindrom i harkut të 3 dhe të 4 brakial)

njëkohësisht me aktivizimin e tyre, d.m.th. në fillim të reaksionit imunologjik specifik. Në atë moment zgjedhet mënyra sesi do të përgjigjet ndaj antigjeneve të caktuara të huaja. Me aplikimin e citokinave mund të ndryshohet përgjigjja TH në kahje të dëshiruar, gjë që ofron bazën e mjekimit të mundshëm edhe te njerëzit (sëmundjet autoimune, tumore, atopia dhe infeksionet).

Rëndësi vendimtare në zhvillimin e përgjigjës TH1 kanë IL-12 dhe IFN-γ të cilat njëherësh pengojnë zhvillimin e limfociteve TH2. Për zhvillimin e përgjigjës TH2 më të rëndësishmet janë IL-4 dhe IL-10 të cilat gjithashtu pengojnë zhvillimin e limfociteve TH1. IL-12 te minjët BALB/c stimulon zhvillimin e përgjigjës TH1 dhe ato mbizotërojnë infeksionin me *Leishmania major*. Stimulimi me *Dermatophagoides pteronyssinus* i limfociteve të gjakut periferik te atopikët në prani të IL-12 nxitë përgjigje TH1 dhe TH0, kurse stimulimi me PPD në prani të IL-4 shkakton përgjigje TH2 dhe TH0. Gjithashtu, tipat e caktuar të qelizave imunoparaqitëse më shpesh shpien në përgjigje të caktuar. Kur kjo është makrofag ose qelizë NK në më të shumtën zhvillohet përgjigje TH1, kurse TH2 kur qeliza imunoprezantuese është limfocitë B.

Makrofagët janë burimi kryesor i IL-12. Për shkak të rolit të makrofagëve në orientim dhe në krahun ekzekutor të përgjigjës imune, disa autor tipin TH1 e quajnë +përgjigje të varshme nga makrofagët∗, kurse tipin TH2 +përgjigje të pavarshme prej makrofagëve∗. Për zhvillimin e përgjigjës TH1 është i nevojshëm aktivizimi i vet makrofagëve gjë që shprehet me tajimin e IL-12, TNF-α, IL-1 dhe të citokinave tjera, me fuqizimin e metabolizmit, me ekspresionin e sforcuar të molekulave HLA dhe me përpunim të shtuar të antigjenit. Ndikimi negativ i IL-10 në zhvillimin e përgjigjës TH1 realizohet në tërësi pikërisht nëpërmjet inkibimit të makrofagëve. Përveç ndikimit direkt në limfocite T, dhe IL-4 frenon aktivizimin e makrofagëve. INF-γ stimulon aktivizimin e makrofagëve, kurse IL-12 nxitë limfocitet T dhe qelizat NK për të tajuar INF-γ (lidhja këthyese pozitive). Makrofagët gjithashtu mund të tajojnë IL-10, d.m.th. mund ta inaktivizojnë vet-vetën (lidhja kthyese negative). Arsyeja pse antigjenet e caktuara të huaja aktivizojnë kurse tjerët inkibojnë makrofagët dihet vetëm pjesërisht. Për shembull, enzimi të cilin e prodhon *Yersinia enterocolitica* shpie në defosforilimin e proteinave qelizore dhe në çrregullim sistemor në transmetimin e sinjaleve nxitëse në makrofagët e stimuluar me citokina të ndryshme dhe me vet mikroorganizmin. Prandaj mungon aktivizimi i tyre dhe inicimi i përgjigjës imunologjike. Edhe disa mikroorganizma brendaqelizorë të tjerë në mënyra të ndryshme dhe në nivele të ndryshme frenojnë transmetimin e sinjaleve stimuluese të nxitur me citokina, mikroorganizma të ndryshëm ose me fragmentet e tyre.

III. Çrregullinet e homeostazës imunologjike

A. IMUNODEFICIENCAT

Reaktiviteti imunologjik mund të jetë parësisht më i dobët, për shkak të pengesave gjenetike a kongjenitale në zhvillimin e sistemit imunologjik, ose mund të dobësohet dytësisht, si pasojë e sëmundjeve të cilat e molisin dhe e dëmtojnë këtë sistem. Në rastin e parë kemi të bëjmë me imunodeficienca primare a kongjenitale, kurse në të dytin me imunodeficienca të fituara.

1. Imunodeficiencat parësore

Imunodeficiencat parësore janë sëmundje të rralla. Më e shpeshta nga ato është deficienca (mangësia) IgA që ndeshet në 0,03 deri 0,97% të njerëzve, kurse të tjerat janë shumë të rralla. Agamaglobulinemia infantile e lidhur për gjini (**morbus Bruton**) ka shpeshtësinë një në 50 000, kurse imunodeficienca e kombinuar (tipi sviceran) një në 500 000 të porsalindur.

Imunodeficienca mund të shprehet me dobësim të imunitetit humoral a qelizor; në rast të dobësimit të të dy formave, flitet për imunodeficiencë të kombinuar. Në këto të dhëna bazohet grupëzimi i imunodeficiencave, sepse mekanizmat patogjenetikë për shumicën e tyre ende nuk njihen mjaft (tabela 14-3).

Nga pikëpamja patogjenetike, imunodeficienca mund të lind për shkak të çrregullimit të diferencimit të limfociteve ose për shkak të çrregullimit të imunorregullimit, por janë përshkruar edhe imunodeficienca që zhvillohen si pasojë e çrregullimit të metabolizmit të bazave purine në limfocite dhe në qeliza tjera të gjakut.

a) Imunodeficienca si pasojë e çrregullimit të diferencimit të limfociteve

Qelizat e sistemit limfoid lindin prej qelizave mëmë hemopoetike prandaj çrregullimi mund të ndodh në secilin stadium të maturimit, që nga qeliza mëmë e deri te qeliza e pjekur. Në rast se janë të çrregulluara qelizat mëmë (ose nuk ka fare të tilla), në gjak nuk do të ketë limfocite dhe leukocite të tjera ose do të ketë krejt pak. Gjendja e tillë vërehet te fëmijët me **disgjenezë retikulare ose me sindrom të Waalovit.** Kur çrregullohet zhvillimi i timusit, do të jetë i çrregulluar diferencimi i limfociteve T dhe do të zhvillohet deficienca e imunitetit qelizor. Kjo vërehet te **sindromi Di George** dhe te fëmijët me disa karakteristika të imunodeficiencës së kombinuar. Kur çrregullohet zhvillimi i limfociteve B, ashtu siç ndodh te fëmijët me agamaglobulinemi të lidhur për seks (**morbus Bruton**), në atë rast çrregullohet imuniteti humoral, kurse imuniteti qelizor do të jetë i mirë.

aa) Sindromi Di George

Sindromi Di George është pasojë e çrregullimit të zhvillimit të timusit i cili është hipoplastik dhe gjendet në vend atipik ose nuk është fare (aplazia). Duke qenë se timusi krijohet nga e njëjta bazë (harku i 3. dhe i 4. brakial) nga krijohen gjëndrat paratiroide dhe enët e mëdha të gjakut, te të porsalindurit me tetani a me ves të zemrës duhet dyshuar në sindromin Di George. Koncentrimi i imunoglobulinave në gjak rendom është normal ose mungojnë IgA dhe IgE. Numri i limfociteve mund të jetë normal, mirëpo ato janë kryesisht limfocite B, dhe ka pak ose aspak limfocite T, prandaj imuniteti qelizor është i dobët dhe fëmijët vuajnë nga infeksionet mykotike e virale.

ab) Imunodeficienca e rëndë e kombinuar

Imunodeficienca e rëndë e kombinuar (angl. SCID) në pikëpamje patogjenetike dhe klinike paraqet grup heterogjen të çrregullimeve të imunitetit humoral dhe qelizor. Fëmijët me atë imunodeficiencë vdesin prej sepsës nëse nuk ju shartohet palca eshtërore. Sëmundja trashëgohet në mënyrë autozome recesive ose e lidhur për gjini, mirëpo shfaqet edhe në mënyrë sporadike. Etiopatogjeneza e imunodeficiencës është e ndërlikuar dhe ka të bëjë me çrregullimin e diferencimit të limfociteve dhe çrregullimin e metabolizmit të bazave purine në limfocite. Çrregullimet e diferencimit të limfociteve mund të përfshijnë më shumë nivele, nga qelizat mëmë e deri te qelizat e pjekura. Kur çrregullimi është në nivel të qelizës mëmë lind sindroma e **De Waalit**.

ac) Agamaglobulinemia e fëmijëve e lidhur për gjini (morbus Bruton)

Lind si pasojë e pengesave në diferencimin e limfociteve B. Diferencimi i atyre qelizave nuk është frenuar plotësisht, porse disa qeliza zhvillohen normalisht, e janë përshkruar edhe fëmijë te të cilët numri i limfociteve B në gjak ka qenë normal. Parimisht, zhvillimi i pjesës më të madhe të limfociteve B ndalet në nivel të qelizave para-B numri i të cilave në palcën eshtërore rritet kurse numri i limfociteve B zvogëlohet. Në serum sasia e imunoglobulinave është e vogël dhe ato janë kryesisht IgG.

b) Imunodeficienca si pasojë e çrregullimit të imunorregullimit

Me zbulimin e nënllojeve të limfociteve T, nga të cilat disa nxisin dhe ndihmojnë aktivitetin e qelizave të tjera T dhe limfociteve B (limfocitet ndihmëse, T4+, CD4+), kurse të tjerat ato procese i frenojnë a suprimojnë (limfocitet supresore, T8+, CD8+), janë thelluar njohurit për patogjenezën e hipogamaglobulinemisë te motakët dhe për imunodeficiencën e paklasifikuar a variabile.

ba) Hipogamaglobulinemia kalimtare e motakëve

Përqendrimi i imunoglobulinave në serumin e motakëve është më i vëgël në mes të muajve 4. dhe 7. prandaj flitet për hipogamaglobulinemi fiziologjike. Pas mbarimit të muajit të shtatë të jetës koncentrimi i imunoglobulinave në serum rritet,

përveç te disa fëmijë te të cilët kjo rritje është e ngadalshme dhe vetem rreth muajve 30 ose 40 përqendrimi i imunoglobulinave arrinë vlerat normale. Gjendjet e tilla quhen hipogamaglobulinemi kalimtare të motakëve. Ata fëmijë kanë infeksione të shpeshta të sistemit respirator, ngjashëm me fëmijët me agammaglobulinemi. Në gjak e gjejmë të zvogëluar numrin e limfociteve CD4

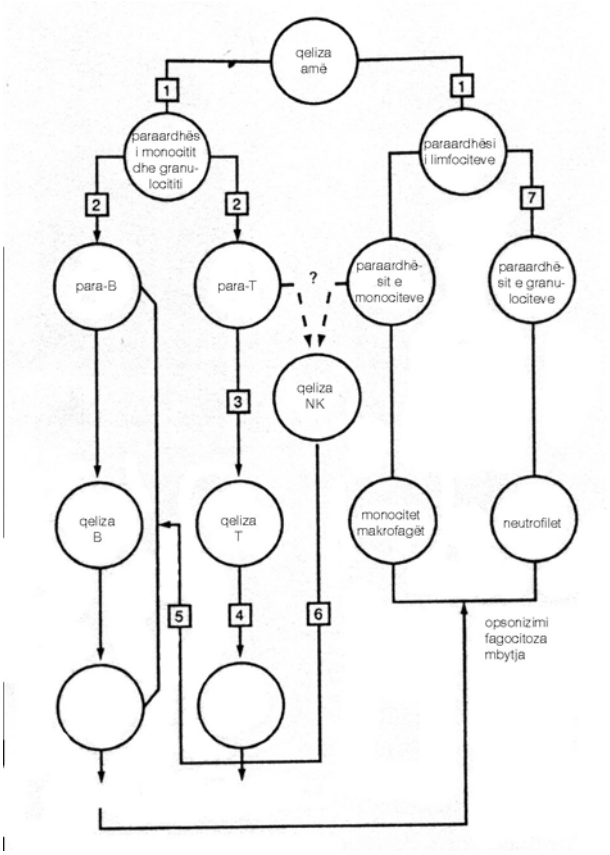


Figura 14-4. *Paraqitja skematike e çrregullimeve të diferencimit të limfociteve që mund të shkaktojnë imunodeficiencën. 1-disgjeneza retikulare, 2,3-sindroma e imunodeficiencës së rëndë të bashkuar, 3,4-deficienca e limfociteve T, 5-hipogamaglobulinemia variabile, 6-çrregullimi i krijimit të interferonit imun, 7-agranulocitoza e lindur.*

bb) Imunodeficienca e paklasifikuar (variabile)

Nga pikëpamja patogjenetike dhe klinike kjo paraqet grup shumë heterogjen të çrregullimeve të reaktivitetit imunologjik. Ndonjëherë dominon çrregullimi limfociteve B të cilët pas stimulimit antigjenik nuk shndërrohen në plazmocite as me ndihmën e limfociteve T alogjenike të veta ose të huaja. Si duket kemi të bëjmë me çrregullim të brendshëm të limfociteve B.Në rastet tjera limfocitet B shndërrohen në plazmocite, në citoplazmën e tyre gjenden molekulat imunoglobulinike, mirëpo nuk mund të ekskretohen përreth.

Imunodeficienca e paklasifikuar mund të jetë pasojë e çrregullimit të aktivitetit të limfociteve CD4, prandaj numri i tyre në gjak zvogëlohet. Ekzistojnë shembuj kur limfocitet supresore T ndalojnë diferencimin përfundimtar të limfociteve B.

c) Imunodeficienca si pasojë e çrregullimeve metabolike

Imunodeficiencën mund ta shkaktojnë çrregulimet e metabolizmit të bazave purine. Pjesa më e madhe e purineve sintetizohet +de novo∗ në sasi 4 mmol/ditë, dhe sasi e ngjashme zbërthehet në forma që nuk mund të shfrytëzohen përsëri për sintezë; ky është kryesisht acidi urik. Rreth 2/3 - 3/4 e acidit urik ekskretohet me anë të veshkave, kurse mbetja nëpërmjet zorrëve. Përveç sintezëz +de novo∗, bazat purine arrijnë në organizëm me anë të ushqimit, por mund të krijohen edhe me procesin e resintezës (+shpetimi∗), kur bazat purine të krijuara me zbërthimin e nukleotideve përdoren përsëri për sintezën e nukleotideve.

Pasoja kryesore e shumë çrregullimeve të metabolizmit të purineve është rritja e koncentrimit të acidit urik në plazmë (hiperurikemia).

Mundësia e lindjes së hiperurikemisë është pasojë e dy proceseve evolutive: e hum-bjes së urikazës, enzimit që ka mundësi ta zbërthejë acidin urik deri në alantoinë dhe shfaqjen e reabsorbimit tubular të urateve nga filtrati glomerular.

Në 2 deri në 1/3 e të sëmurëve me imunodeficiencë të kombinuar ndeshet çrregullimi i adenozindezaminazës (ADA). Fëmijët me të tilla çrregullime vdesin heret nga infeksionet. Eshtë përshkruar edhe imunodeficienca me prodhim jo të plotë të limfociteve T për shkak të mungesës së nukleozidfosforilazës purinike (PNP). Në të dy çrregullimet për shkak të mungesës së enzimit prishet sinteza e RNA dhe në limfocitet T grumbullohet në mënyrë selektive dGTP, një metabolit purinik helmues.

Enzimi adenozindezaminaza (ADA) lehtëson shndërrimin e adenozinës në inozinë. Mangësia e këtij enzimi është gjetur te fëmijët me imunodeficiencë të kombinuar të rëndë të formës autozomerecesive. Menjëherë pas lindjes te ata ekziston leukopenia ose zhvillohet gjatë vitit te parë a të dytë të jetës. Në eshtra ekzistojnë ndërrime karakteristike, psh. në brinjë gjenden ndërrime të ngjashme me ato të rruazave rakitike. Fëmijët vuajnë nga infeksionet e rënda dhe të shpeshta te ngjashme me infeksionet që prekin fëmijët që vuajnë nga imunodeficienca të tjera të rënda e të kombinuara.

Enzimi purin-nukleozid-fosforilazë (PNP) merr pjesë gjithashtu në metabolizmin e bazave purine duke lehtësuar shndërrimin e inozinës në hipoksantinë. Te fëmijët me **sindromin Nezelof** është i zvogëluar aktiviteti i këtij enzimi në limfocite, eritrocite dhe në qeliza të tjera. Simptomat e sëmundjes dhe rezultatet e analizave të gjakut janë të ngjashme me ato të fëmijëve që vuajnë nga imunodeficienca e rëndë e kombinuar e formave të ndryshme. Megjithatë, te fëmijët me deficiencë të enzimit PNP çrregullohet imuniteti qelizor, kurse imuniteti humoral ruhet.

Çrregullimet e reaktivitetit imunologjik janë përsh-kruar te fëmijët me mungesë të transkobalaminës 2, pro-teinës që pjesëmerrë në transportin brendaqelizorë të vitaminës B_{12}. Krahas anemisë, leukopenisë dhe trombo-citopenisë, te ata konstatohet edhe hipogamaglobuline-mia.

2. Imunodeficienca dytësore

Imunodeficienca mund të krijohet në mënyrë dytësore, si pasojë e tumoreve malinje dhe sëmundjeve virale të sistemit limfatik a si pasojë e dëmtimeve të tij nga rrezatimet jonizuese ose nën veprimin e citostatikëve. Ajo mund të lind te fëmijët e paushqyer pastaj te fëmijët me sindromë nefrotike dhe te djegiet që

kapin sipërfaqe të madhe. Te disa është i shprehur çrregullimi i imunitetit humoral, te disa të tjerë imuniteti qelizor, mirëpo ndonjëherë janë të pranishme njëherësh të dy format e deficiencës.

a) Mangësia e imunitetit humoral

Dobësimi sekondar i imunitetit humoral mund të ndeshet te fëmijët me sindromë nefrotike, sepse ata i humbin proteinat nëpërmjet të veshkave, prandaj zhvillohet hipoalbuminemia dhe hipogamaglobulinemia. Në serum koncentrimi i IgG-së dhe IgA-së zvogëlohet, kurse përqendrimi i IgM-së nuk ndryshon, prandaj edhe pasojat janë më të lehta sesa që mund të ishin. Ngjashëm me këtë ndodh edhe me fëmijët me enteropati eksudative te të cilët proteinat humbin në zorrë. Mangësia e imunitetit humoral mund të zhvillohet edhe te fëmijët me mononukleozë infektive sepse virusi Epstein-Barr fillimisht stimulon e pastaj suprimon limfocitetet B. Në fund, deficienca e imunitetit humoral lind edhe te njerëzitë me mielomë multiple. Për shkak të proliferimit të qelizave të një kloni të limfociteve B te i sëmuri prodhohen sasi të mëdha të kundërtrupave monoklonale dhe repertoari i kundërtrupave bëhet skajshmërisht i kufizuar. Edhe pse vuajnë prej hipergamaglobuli-nemisë, ata njerëz nuk kanë kundërtrupa për antigjenet më të rëndomta nga ambienti rrethues, prandaj vuajnë prej infeksioneve të rënda. Ngjashëm ndodh edhe me njerëzitë që vuajnë prej leukemisë limfocitare kronike.

b) Mangësia e imunitetit qelizor

Është përshkruar te të porsalinduritë dhe te motakët me infeksione kongjenitale të shkaktuara prej virusit të rubeoles, citomegalisë, virusit të herpesit dhe virusit të hepatitit B. Zhvillohet te fëmijët e nënave që gjatë shtatzënësisë kanë marrë drogë në mënyrë intravenoze dhe te fëmijët me hemofili që janë mjekuar me koncentrate të globulinës kundërhemofilitike (faktori VIII), te fëmijët me sëmundje të Hodgkinit dhe tumore të tjera malinje të indit limfatik, si dhe te fëmijët të cilët për shkak të tumoreve tjera malinje janë mjekuar me rreze jonizuese dhe citostatikë.

Te të gjitha rastet e përmendura mund të gjenden jo vetëm mangësi të imunitetit qelizor por edhe të atij humoral, prandaj është më mirë të flitet për imunodeficiencë të fituar të tipit të kombinuar.

c) Imunodeficienca dytësore e kombinuar

Mangësitë më të mëdha të imunitetit qelizor dhe humoral janë përshkruar te fëmijët me malnutricion të rëndë. Për shkak të urisë indi limfatik atrofon dhe lind imunodeficienca e ngjashme me imunodeficiencën e kombinuar të rëndë kongjenitale (tipi sviceran i agamaglobuline-misë). Ata fëmijë vdesin nga sepsa e shkaktuar jo vetëm nga bakteret dhe kërpudhat patogjene por edhe nga ato saprofite.

Imunodeficiencën e rëndë të kombinuar e shkakton virusi HTLV III (nga angl. Human T-cell Leukemia Virus) i cili është jashtëzakonisht limfocitotrop veçanërisht për limfocitet ndihmëse (T4+, CD4+). Si duket antigjeni T4 paraqet *receptorin* e domosdoshëm për hyrjen e virusit në qelizë. Virusi bartet me gjak, në të vërtet me limfocitet CD4+.

Për këtë arsye sëmundja shfaqet gati përjashtimisht te njerëzitë që marrin drogë në mënyrë intravenoze, te homoseksualët dhe hemofilitikët e mjekuar me përbërës gjaku. Sëmundja e tyre mund të quhet imunodeficiencë virus specifike kurse në terminologjinë ndërkombëtare shënohet me shkurtesën AIDS (ang. Acquired Immune Deficiency Syndrome). Sëmundja karakterizohet me infeksione të rënda të shkaktuara nga *Pneumocystis carinii* dhe mikroorganizmat tjerë si dhe me tumore malinje, p.sh. *sarkoma e Kaposit*. Te format e lehta sëmundja karakterizohet me rritje të temperaturës, limfoadenopati dhe kaheksi.

Te të sëmurët dobësohet imuniteti qelizor dhe humoral. Dobësohet reaktiviteti in vitro ndaj mitogjenikëve dhe proliferimi i limfociteve të stimuluara me antigjene të tretura dhe limfocite alogjenike (testi-RPL). Pakësohet prodhimi i interleukinës 2 (IL-2) dhe aktiviteti i qelizave vrasëse natyrore (ang. qeliza-NK). Koncentrimi i gamaglobulinave në gjak është i rritur, mirëpo aftësia e sintetizimit të kundërtrupave specifike është e zvogëluar.

Në pasqyrën e gjakut theksohet limfopenia, e zvogëlohet posaçërisht numri i limfociteve CD4 (ndihmëse). Numri i limfociteve CD8 (supresore a citotoksike) në fillim të sëmundjes është normal prandaj ngjan inverzioni i raportit të qelizave CD4 dhe CD8 (normalisht 1,5 deri 2:1). Viruset HTLV-III kanë tropizëm të theksuar për qelizat CD4, shkaktojnë ndërrime citopatike dhe citolizë, prandaj simptomat që i ndeshim te njerëzitë me imunodeficiencë virusspecifike shpjegohen si ndërveprim (interaksion) fatal i virusit HTLV-III me limfocite CD4. Kjo duket logjike bazuar në rolin që kane limfocitet ndihmëse në reaksionin imunologjik.

Përveç veprimit citocid të drejtpërdrejtë, HIV dëmton limfocitet T CD4+ edhe me mënyrë të tërthortë. Një nga ata është formimi i sinciciumit në mes të qelizës së infektuar dhe atyre të painfektuara, kurse tjerat duke nxitur apoptozën e qelizave të painfektuara. Në mekanizmat e tillë bashkëvepron gp 120, proteina mbështjellëse e virusit, e cila shfaqet në membranat e qelizave të infektuara e lidhur për molekulat CD4. Kjo proteinë shkakton fuzionin e qelizës së infektuar dhe limfociteve CD4+ të painfektuara. Në sinciciumin e formuar ashtu një limfocit T CD4+ i nxjerrë nga funksioni shumë qeliza të painfektuara. Lidhja e proteinës gp 120 për molekulat CD4 të qelizave të painfektuara nxitë apoptozën e qelizave të tilla. Prandaj me mekanizma të tërthortë shkatërrohet një numër më i madh i limfociteve CD4+ sesa që ishin të infektuara me HIV.

HIV i dëmton më fort limfocitet T të cilët veç kanë qenë në kontakt me antigjenin sesa limfocitet T të virgjëra. Gjithashtu më fort i dëmton limfocitet T ndihmëse që stimulojnë imunitetin qelizor (TH1) sesa ato që stimulojnë imunitetin humoral (TH2). Kjo ka si pasojë aktivizimin e përhershëm të limfociteve B (shfaqja e autokundërtrupave) dhe përgjigjën e mangët të limfociteve T në qeliza që janë të infektuara me virus. Kështu imunodeficienca nuk mbështetet vetëm në humbjen e limfociteve CD4+ por edhe në thyerjen e homeostazës imunologjike.

B. AUTOIMUNITETI

Autoimuniteti është gjendje në të cilën organizmi dështon në procesin e dallimit të të vetës dhe të huajes; në atë rast ai të vetën e merrë për të huaj dhe ndaj saj vepron imunologjikisht. Duhet dalluar autoimunitetin dhe sëmundjen autoimune: me autoimunitet kuptojmë shënjat e njohjes dhe reagimit imunologjik ndaj antigjeneve të veta (p.sh. prania e autokundërtrupave), kurse sëmundja autoimune paraqet gjendje patologjike të nxitur nga proceset autoimune. Përveç kësaj, te shumë sëmundje gjejmë elemente dhe gjurmë të autoimunitetit, edhe pse shkaku i tyre, fillimi dhe një pjesë e zhvillimit nuk kanë të bëjnë me dështim të njohjes së të vetës dhe të huajes (shih pjesën I. B2).

1. Mekanizmat e lindjes së autoimunitetit

Në organizem normalisht mbahet gjendja e tolerimit të së vetës, dmth. mosreagim ndaj antigjeneve të veta. Ndërprerja e asaj tolerance shënon fillimin e autoimunitetit. Toleranca mbahet në mbështetje të menjanimit a inaktivizimit (supresionit) të kloneve limfocitare specifike për antigjenet e veta. Dukuria e përgjigjes ndaj të vetës prandaj shënon shfaqjen a aktivizimin e limfociteve autoreaktive. Një aktivizim i tillë i padëshirueshëm mund të ndodh me ndihmën e shumë mekanizmave (tabela 14-4).

a) Shmangia nga limfocitet T ndihmëse autotoleruese

Në një numër të madh të antigjeneve të njohura limfocitet B nuk mund të përgjigjen pa ndihmën e limfociteve T prandaj aktivizimi i limfociteve T është kusht tepër i nevojshëm për aktivizimin e limfociteve B, diferencimin e tyre në plazmocite, sintezën dhe tajimin e kundërtrupave. Në këtë mekanizëm bazohet toleranca për gati të gjitha antigjenet trupore: limfocitet T janë shumë më të ndjeshme në provokimin e tolerancës prandaj normalisht ato dhe jo limfocitet B janë +tolerante∗ ndaj antigjeneve të organizmit të vet. Mosreaktiviteti i limfociteve T ndërkaq, nënkupton edhe mosreaktivitetin e limfociteve B.

Tabela 14-4. *Mekanizmat e lindjes së autoimunitetit*

SHMANGIA NGA LIMFOCITET NDIHMËSE AUTOTOLERUESE
hyrja e bartësit të huaj i cili lidhet për haptenet e veta
eksponimi ndaj antigjeneve me reaktivitet të kryqëzuar
ngacmimi i limfociteve B me mitogjen poliklonal
ngacmimi jospecifik i limfociteve T me adjuvante
reaksioni i shartit (transplantatit) kundër nikoqirit
NDËRRIMI I AUTOANTIGJENEVE
lidhja e medikamentit për autoantigjen
ndryshimi i autoantigjenit me anë të viruseve dhe bakterieve
lirimi i autoantigjeneve të ndara mutacioni
ÇRREGULLIMET E IMUNORREGULLIMIT
dëmtimi i supresionit fiziologjik të reaksionit imunologjik
fuqizimi i aktivitetit ndihmues
çrregullimet në rrjetën idiotipike

Toleranca e limfociteve ndaj antigjeneve të vet organizmit zhvillohet ashtuqë antigjenet trupore pandërprerë lëshohen në gjakun qarkullues dhe atje i +ndalojnë∗ limfocitet e krijuara specifike për to. Nuk dihet pse limfocitet T janë aq më të ndjeshme ndaj ngacmimeve që shkaktojnë tolerancë imunologjike se sa limfocitet B. Dallimin, ndërkaq, e skicon bukur ky shembull: në sistemin eksperimental të përshtatshëm, toleranca e limfociteve T mund të provokohet për 24 orë, kurse në të njëjtin sistem për zhvillimin e tolerancës së limfociteve B duhen 15 deri 20 ditë. Në atë rast, toleranca e limfociteve T zgjatë 100 ditë, kurse toleranca e limfociteve B vetëm pak. Madje edhe kur arrihet me ndihmën e dozave të mëdha të antigjeneve, toleranca e limfociteve B zgjatë pak dhe rrallëherë është e plotë. Në organizmin normal shumë autoantigjenë qarkullojnë me lëngjet trupore në përqendrime shumë të vogëla. Të tilla janë tiroglobulina, hormonet proteinike dhe antigjenet e ndryshme membranore të tretshme. Në ato koncentrime të vogëla, ato joreaktive, mbahen vetëm limfocitet T, por jo edhe limfocitet B. Pengesa për zhvillimin e autoimunitetit ndaj pjesës më të madhe të antigjeneve trupore nuk është pra në limfocitet B, sepse limfocitet B autoreaktive ekzistojnë normalisht, por në limfocitet T autoreaktive që nuk janë të pranishme ose që janë inaktivizuar ashtu që normalisht nuk mund t'i zbulojmë. Megjithatë, kjo don të thotë se çfardo aktivizimi i limfociteve B që mund t'i shmanget, ose zëvendësojë aktivizimin normal, fiziologjik nëpërmjet limfociteve T ndihmëse, do të shpjerë në autoimunitet të ndërmjetësuar me limfocite B. Me të vërtetë, pjesa dërmuese e çrregullimeve autoimune, që i njohim te njeriu, ndërmjetësohen me limfocite B dhe ndërlikon mekanizmat e shmangies nga limfocitet T autotoleruese.

Shmangia nga limfocitet T joreaktive në mekanizmat që shkaktojnë autoimunitet bazohet në të dhënën që gjatë reaksionit ndaj një antigjeni limfocitet T dhe B bashkëpunojnë ashtu që limfocitet T njohin epitopin të cilin e quajmë bartës, kurse limfocitet B epitopin që quhet hapten; kundërtrupat krijohen të nxitura nga pjesa

haptenike e antigjenit. Krijimi i autokundërtrupave ndaj epitopeve të organizmit të vetë bazohet në aktivizimin e limfociteve T nga bartës të huaj të cilët në një mënyrë në organizëm janë lidhur me një epitop haptenik të vetin. Bartësi i huaj aktivizon limfocitet T specifike për te, kurse këto aktivizojnë limfocitet B (ekzistuese) specifike për epitopin e organizmit të vetë.

Shembullin e tillë e tregon skematikisht fig. 14-5. Pasi që antigjenet e huaja përpunohen në qelizat imunoprezantuese dhe në aparatin e Golgit lidhen për molekulat HLA në mënyrë që bashkarisht të shfaqen në membranë, del se ndërtimi i molekulave HLA përcakton se cila pjesë e antigjenit të huaj do t'iu paraqitet limfociteve T. Duke qenë se disa pjesë të antigjenit të huaj mund të shkaktojnë reaksion autoimun kurse disa jo (shih fig. 14-5), molekulat HLA janë në lidhje të drejtpërdrejtë me shfaqjen e sëmundjeve të caktuara autoimune. Për më shumë, për shkak të këtij mekanizmi kuptohet se disa haplotipe HLA janë në lidhje me më shumë sëmundje autoimune - e kjo përsëri e shpjegon +predisponimin gjenetik* për autoimunitet, d.m.th. dukuria që personi me një sëmundje autoimune më lehtë sëmuhet edhe nga ndonjë tjetër sëmundje autoimune.

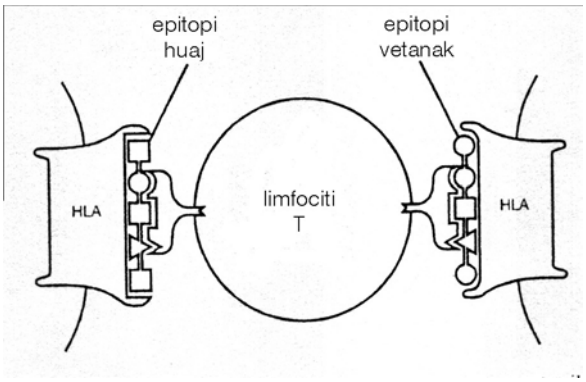


Figura 14-5. *Zanafilla e autoimunitetit me zëvendësimin e bartësit. Antigjeni i huaj përpunohet në qelizat imunokompetente dhe ekspozohet në membranat e tyre në kuadër të antigjenit HLA. Lidhjen e dy molekulave e njeh limfociti T. Pjesa e antigjenit të huaj të cilin e njeh limfociti T quhet bartës, ndërsa pjesën të cilin e njeh limfociti B quhet hapten. Në shembullin e dhënë limfociti T në që të dy rastet lidhë bartësin e njëjtë të huaj, por në anën e djathtë është hapteni në të vërtetë autoantigjeni ndaj të cilit reagojnë limfocitet B vetanake të stimuluar (IL-2) me limfocitet T të cilët kanë njohur bartësin e huaj. Hapteni mund të vepron si autoantigjen a) për shkak se në të vërtetë ai edhe është i till, por është lidhur për bartësin e huaj, apo b) kjo në të vërtetë është molekulë e huaj, por pas përpunimit dhe bashkimit me HLA, i përngjanë ndonjë autoantigjenit.*

aa) Autoimuniteti i nxitur nga viruset

Ekzistojnë dy mënyra me anë të cilave viruset mund të nxisin lindjen e autoimunitetit. Së pari, virusi në organizëm mund të lidhet për ndonjë përbërës trupor, të shërbejë si bartës që ngacmon limfocitet T që pastaj të stimulojnë përgjigjen e limfociteve B kundër epitopeve të lidhura të përbërsit trupor. Lidhja e virusit për antigjenet e nikoqirit ndodh kur antigjenët e amvisit inkorporohen në mbështjellsin e virusit ose në rast të shfaqjes së antigjeneve virale në membranën qelizore (neoantigjenet virale); njera dhe tjetra janë pasojë e sintezës së përbërësve virusal në qelizë. Këtij mekanizmi i përshkruhet shfaqja e autokundërtrupave, kundër bërthamës qelizore të limfociteve dhe eritrociteve pas mononukleozës infektive, pastaj shfaqja e autokundërtrupave ndaj trombociteve dhe eritrociteve gjatë infeksionit me virus të influencës, të herpesit simpleks, lisë së madhe dhe morbilit.

Mënyra tjetër nëpërmjet të cilit infeksioni viral mund të shkaktojë autoimunitet është stimulimi poliklonal i limfociteve B. Shembulli më i njohur për këtë është virusi Epstein-Barre infeksionin e të cilit (mononukleoza infektive) shpesh e përcjellë dukuria e shfaqjes së autokundërtrupave.

ab) Autoimuniteti i nxitur me barna

Medikamenti i përdorur lidhet për një përbërës të trupit dhe në atë kompleks vepron si bartës - aktivizon limfocitet T Limfocitet T pastaj aktivizojnë limfocitet B specifike për përbërësin trupor të lidhur. Në atë rast krijohen kundërtrupa që dëmtojnë produktet e organizmit. Shembuj ka shumë, të rëndësishëm në pikëpamje ilustrative dhe praktike. Medikamenti *α-metildopa* lidhet për IgG-në e organizmit specifike për antigjenin e grupit Rh; aktivizimi i sistemit imunologjik dhe krijimi i kundërtrupave shkakton aneminë hemolitike. *Prokainamida dhe hidralazina* duke u lidhur për autoantigjenë shkaktojnë sintezën e kundërtrupave kundër përbërësve të bërthamës qelizore prandaj zhvillohet sindromi i ngjashëm me lupusin eritematoz. *Hidantoina* ndonjëherë shkakton hiperplazi të përgjithshme limfatike dhe plazmocitozë; konsiderohet se këtë e shkaktojnë metabolitet e saj që lidhen në antigjenet HLA të qelizave limfatike dhe ashtu krijojnë kompleksin antigjenik të cilin e njohin limfocitet T autologe. Reaksioni nxitë limfocitet T të njohura dhe ato që kanë për detyrë të njohin. *Nitrofurantoina* mund të shkaktojë krijimin e një serë kundërtrupave nga të cilët disa përgjigjen ndaj albuminës humane; pasojë e saj është sindroma e ngjashme me lupusin, ku mbizotëron reagimi mushkërior.

ac) Aktivizimi poliklonal i limfociteve B nëpërmjet antigjeneve bakteriale

Aktivuesit e njohur poliklonal të limfociteve B janë produkte bakteriale PPD (angl. purified protein derivative, derivat i pastruar proteinik nga *Mycobacterium tuberculosis* dhe lipopolisakaridi (*Esherichia coli*). Gjatë infeksioneve bakteriale të organizmit produktet

bakteriale të cilësisë së tillë adjuvante mund të fuqizojnë reaksionet autoimune, kurse te personat me predisponim gjenetik, ndoshta edhe i shkaktojnë ato.

aç) Reaktiviteti i kryqëzuar

Ethja reumatike lind e nxitur nga infeksioni me streptokok hemolitik të grupit A (tonsilitis). Eshtë kjo sëmundje autoimune, që lind për shkak se disa lëndë trupore dhe streptokoket hemolitike A i kanë disa epitope antigjenike të njëjta.

ad) Reaksioni i transplantatit kundër nikoqirit (pranuesit)

Gjatë shartimit të palcës eshtërore me antigjene jokompatibile, te nikoqiri mund të zhvillohet sëmundja e transplantatit, me ç'rast limfocitet T të pjekura të dhënësit reagojnë kundër antigjeneve të marrësit (shih pjesën IV. C2b). Gjatë atij reagimi mund të nxiten limfocitet e marrësit në vend që t'i dëmtojë a mbytë limfocitet e dhënësit. Kështu te marrësit e palcës eshtërore jokompatibile, shkaktare e sëmundjes alogjenike, në fazat e caktuara të sëmundjes si rregullë gjejmë proliferim të qelizave të nikoqirit, natyrisht, kështu mund të ndodh edhe krijimi i autokundërtrupave. Kjo dukuri quhet *veprim alogjenik*

b) Ndryshimi i autoantigjeneve

Disa nga ndërrimet e radhitura në kuadër të mekanizmave të shmangies nga limfocitet T autotoleruese do të mund të radhiteshin edhe në këtë grup të mekanizmave të autoimunitetit, p.sh. ndryshimi i autoantigjeneve me anë të viruseve a me ndonjë infeksion tjetër ose nga bari i lidhur (i kompleksuar). Për një ndarje të plotë megjithatë nuk është mirë të insistohet pasi që ndryshimi i antigjenëve të vetë paraqet njëherësh mënyrën e shmangies prej limfociteve T ndihmëse autotoleruese në udhën deri në stimulimin e limfociteve B autoreaktive.

ba) Dëmtimi i autoantigjeneve

Dëmtimi i indeve mund të ndërrojë strukturën antigjenike të disa molekulave dhe ashtu të mundësojë stimulimin limfociteve T. Ka mundësi gjithashtu që zbërthimi gradual zbulon (xhveshë) disa epitope të cilat normalisht nuk i arrijnë limfocitet T; kjo ka si pasojë ngacmimin e kloneve limfocitare ekzistuese joaktive që bartin receptorë për ato epitope. Këtij mekanizmi të lindjes së autoimunitetit i përshkruhet shfaqja e kundërglobulinave të ngjashme me faktorin reumatoid (shih *më vonë*) gjatë shumë infeksioneve. Mendohet se në atë rast autoantigjenet e cakut (në shënjestër) janë imunoglobulina të zbërthyera ose të ndryshuara joplotësisht e që krijohen gjatë përgjigjes ndaj faktorëve infektiv.

bb) Shkëputja e autoantigjeneve të ndara

Teoria klasike e Burnetit për tolerancën imunologjike presuspozon se mosreagimi ndaj së vetës *mësohet*, d.m.th. është i mundshëm për arsye se limfocitet e papjekurë, neto të diferencuarë *shkatërrohen* (bëhen +të ndaluarë∗) nëse para kohe kontaktojnë me antigjenët për të cilët janë specifikë. Duke qenë se antigjenet e veta janë vazhdimisht të pranishme në organizëm, limfocitet që gjatë diferencimit fitojnë specificitet për antigjenet e organizmit të vetë sipas rregullës shkatërrohen prandaj organizmi ndaj të vetës nuk përgjigjet sepse nuk ka limfocite të specificitetit përkatës. Autoimuniteti, më vonë gjatë jetës, lind për arsye se gjatë diferencimit të limfociteve nuk janë menjanuar të gjitha limfocitet potencialisht autoreaktive. Në të vërtetë, disa antigjene në mënyrë të natyrshme, në mënyrë anatomike janë *të veçuarë* (sekuestruar) nga qelizat e gjakut prandaj gjatë krijimit të repertoarit të kloneve limfocitare limfocitet specifike për ato antigjene nuk mund të kontaktojnë me to dhe vazhdojnë të jetojnë. Gjatë jetës nuk do të ketë autoimunitet përderisa nuk dëmtohet pengesa që i ndan antigjenet dhe limfocitet (p.sh. perdja hematoencefalike); në qoftë se, megjithatë, dëmtohet kjo pritë, limfocitet kontaktojnë me antigjenet për të cilat janë specifike. Kjo bënë që të nxitet shumëzimi dhe përgjigjja e tyre ndaj antigjenit specifik pavarësisht nga lokalizimi i tyre në trup.

Me këtë mekanizëm shpjegohet fillimi i autoimunitetit ndaj antigjeneve të kristalinit të syrit (oftalmia simpatike, sëmundje te e cila pas dëmtimit të njërit sy ndodh dëmtimi autoimun edhe i syrit tjetër), proteina mielinike bazike (encefalomieliti autoimun) dhe antigjenet e spermës (orkiti autoimun pas parotitit). Mendohet se te të dy shembujt e fundit barierën midis antigjenit dhe qelizave të gjakut e dëmton infeksioni virusal. Duhet theksuar se mekanizmat autoimun te këta të sëmurë përfshijnë limfocitet T dhe B, gjë që qenësisht ndryshon prej sëmundjeve të tjera autoimune te të cilat aktivizohen vetëm limfocitet B. Kjo i kundërvihet teorisë që është ekspozuar: ndaj antigjeneve të veçuara nuk ekziston tolerancë imunologjike natyrore, limfocitet përkatëse (T dhe B) normalisht gjenden në gjak, dhe aktivizohen vetëm pas dëmtimit të barierës në mes të tyre dhe antigjeneve specifike për to. Normalisht ekzistimi i limfociteve specifike për antigjenet e numëruara vërtetohet nga e dhëna që limfocitet T dhe B të personave të shëndoshë mund t'i lidhin antigjenet e veçuara kur ju ofrohen. Limfocitet T nuk i lidhin autoantigjenet për të cilat ekzistojnë mekanizma të tjerë të tolerimit, gjë që tregon se limfocitet T autoreaktive nuk janë të pranishme në gjak.

c) Dështimi i imunorregullimit

Në bazë të të dhënave të fituara në shtazë eksperimentale mendohet se autoimuniteti mund të lind për shkak të dështimit të funksionit të limfociteve T supresore (CD8+) të cilat normalisht mbikëqyrin përgjigjën imunologjike ashtu që frenojnë veprimin stimulues të limfociteve T ndihmëse mbi limfocitet B dhe limfocitet T citotoksike. Kështu përgjigjja imune bëhet tepër e fuqishme dhe lehtë e kalon vinë ndarëse në mes të së vetës dhe të huajes. Këtë mekanizëm të autoimunitetit e propagojnë ata imunologë që konsiderojnë se edhe toleranca normale e së vetës ruhet me veprimin e limfociteve T supresore. Tash për tash argumentet e këtij mekanizmi janë përpjestimisht të mangëta. Te të sëmurët me lupus eritematoz sistemik shpesh konstatohet zvogëlim i numrit të limfociteve T supresore. Eshtë interesant se kjo e dhënë konstatohet shpesh edhe te të afërmit e tij të shëndosh; kjo sugjeron për atë se sëmundja autoimune rrallëherë shkakton një çrregullim të ndarë, mirëpo për ekzistimin e tij ka nevojë veprimi i përbashkët i shumë faktorëve etiopatogjenetikë. Numri i limfociteve T supresore në gjak është i zvogëluar te diabeti i tipit I, sëmundja e Basedowit, skleroza multiple, miastenia gravis, artriti reumatoid juvenil, anemia hemolitike autoimune e shkaktuar me metildopë dhe te ciroza biliare parësore. Te skleroza progresive sistemike dhe lupusi i shkaktuar me medikamentin prokainamid aktiviteti i limfociteve supresore është normal, mirëpo aktiviteti i limfociteve T ndihmëse është i fuqizuar.

Këtu ka nevojë të theksohet edhe një e dhënë interesante lidhur me limfocitet B. Në repertoarin imunologjik primar të kloneve, atij që krijohet gjatë jetës embrionale, para kontaktit me antigjenet e mjedisit rrethues, ka shumë *limfocite B autoreaktive*. Ato njohin DNA-në e vetë, tubulinën dhe përbërësit tjerë qelizorë gjerësisht të përhapur. Mendohet se klonet e tilla vazhdojnë të ekzistojnë edhe më në jetë, mirëpo mbahen si joaktive nën veprimin e limfociteve T supresore ose interaksioneve në rrjetën idiotipike të receptorëve limfocitarë. Kjo don të thotë se ka mundësi që për lindjen e autoimunitetit nuk është e domosdoshme futja në organizëm e antigjenit të huaj porse mjafton aktivizimi i limfociteve B të tilla autoreaktive ekzistuese.

2. Mekanizmat ekzekutiv të autoimunitetit

Në parim mekanizmat ekzekutiv të imunitetit përfshijnë katër mekanizma (përshkruar në pjesën C): lirimi i mediatorëve të anafilaksisë me ndihmën e kundërtrupave të klasës IgE, reaksionet citotoksike të ndërmjetësuara me kundërtrupa dhe të varshme nga komplementi, reaksionet imunokompleksformuese dhe reaksionet e tejndjeshmërisë së vonshme. Megjithatë, te sëmundjet autoimune ato katër reaksione nuk janë të përfaqësuara njësoj; mekanizmat e çrregullimeve kryesisht sikur iu përshkruhen dëmtimeve të cilat rrjedhin nga formimi i kompleksëve imune në mes të autokundërtrupave dhe antigjeneve të vet organizmit kundër të cilave janë drejtuar ata autokundërtrupa.

a) Dëmtimi i qelizave dhe i indeve

Edhe te njerëzit e shëndoshë vazhdimisht krijohen sasi të vogëla të imunokomplekseve që normalisht menjanohen nëpërmjet veshkave. Në përgjithësi, fati i imunokompleksëve varet nga madhësia e tyre, kurse ajo madhësi varet nga proporcioni i kundërtrupave dhe antigjeneve që i sajojnë ato komplekse. Në tepricë të kundërtrupave formohen komplekse të mëdha të cilat i menjanojnë fagocitet, në gjak ose në mezangium. Në tepricë të antigjeneve formohen komplekse me masë molekulare relative rreth 500.000; ato janë shumë të rrezikshme sepse fundërrojnë në membranën glomerulare. Komplekset e vogëla, ato që sajohen kur proporcioni në mes të kundërtrupave dhe antigjenëve është rreth 1, nuk janë të rrezikshme sepse filtrohen në urinë ose qarkullojnë në gjak. Problemi prandaj, qëndron në komplekset me madhësi mesatare.

Imunokomplekset e fundërruara nxisin ndërrime patologjike fillimisht me fiksimin dhe aktivizimin e komplementit. Komponentat e aktivizuara të komplementit tërheqin qelizat inflamatore, kurse ato krijojnë kundërtrupa, limfokina, komponenta të komplementit, enzime, prostaglandina dhe mediatorë të tjerë të reaksionit inflamator shih kap. 15. I. B). Inflamacioni dhe rrjedhimet e tij pastaj dëmtojnë strukturën dhe funksionin e indeve të prekura.

Ka mundësi që te sëmundjet autoimune të shfaqen edhe mekanizmat tjerë ekzekutiv, mirëpo roli i tyre nuk është aq i theksuar dhe i qart siç është roli patogjenetik i imunokompleksëve Nëpërmjet procedurave laboratorike është treguar mundësia e veprimit të limfociteve T citotoksike dhe roli i tyre në lindjen e sëmundjes autoimune të sheqerit si dhe roli i kundërtrupave citotoksikë në lindjen e tiroiditit të Hashimotos.

b) Çrregullimet e proceseve fiziologjike

Një pjesë e çrregullimeve që ndeshet te sëmundjet e ndryshme autoimune nuk rrjedh prej dëmtimit imunologjik të indeve ku ndërlidhen ndryshimet inflamatore, por nga se autokundërtrupat, duke u lidhur për antigjenin e cakut, prishin disa funksione të rëndësishme fiziologjike. Në qoftë se autokundërtrupat janë specifike për ndonjë receptor qelizor, lidhja e tyre mund të simulojë veprimin e ligandit fiziologjik të atij receptori në qelizë, dmth. të stimulojë qelizat (kundërtrupat stimuluse te sëmundja e Basedowit); megjithatë, të njëjtët kundërtrupa duke u lidhur për receptorë mund të pengojnë veprimin e ligandit fiziologjik në qelizë prandaj rrjedhim i autoimunitetit do të jetë mungesa e funksionit qelizor përkatës (kundërtrupat inhibuese te miastenia gravis).

ba) Kundërtrupat stimuluese

Autokundërtrupat lidhen për ndonjë receptor hormonal dhe kjo shkakton ngacmimin e qelizës që bart

atë receptor, ashtu sikur të jetë lidhur hormoni përkatës. Shembulli më i mirë është tirotoksikoza e cila lind për shkak të formimit të autokundërtrupave që lidhen për receptorin qelizor të TSH (sëmundja e Basedowit ose e Gravesit, shih kap. 9. VI. A2).

bb) Kundërtrupat inhibuese

Autokundërtrupat fiksohen për ndonjë lëndë fiziologjike a molekulë dhe pengojnë veprimin e saj. Shembull për këtë janë autokundërtrupat ndaj faktorit të brendshëm shumë të nevojshëm për absorbimin e vitaminës B_{12} nga zorra e hollë: duke u lidhur kundërtrupat për qendrën aktive të faktorit të brendshëm, për të cilën normalisht lidhet vitamina B_{12}, pamundësohet absorbimi i asaj vitamine prandaj zhvillohet anemia pernicioze (shih kap. 6. II. A2). Te disa forma të rralla të sterilitetit mashkullor autokundërtrupat ndaj spermatozoideve shkaktojnë ngjitshmërinë e tyre dhe lëvizshmëri të dobët ashtu që ato nuk mund të notojnë deri te veza. Kundërtrupat kundër receptorëve të acetilkolinës pamundësojnë veprimin e acetilkolinës (Ach) dhe transmetimin e ngacmimeve në sinapsën neuromuskulare prandaj zhvillohet sëmundja miastenia gravis (shih kap. 32. II. A2).

bc) Kundërtrupat kundëridiotip

Për rolin e kundërtrupave kundëridiotip në lindjen e autoimunitetit ekzistojnë shumë hipoteza por edhe të dhëna eksperimentale në shtazë, mirëpo shumë rrallë vihet në dukje rëndësia e tyre patogjenetike në klinikë. Një nga shembujtë e mundshëm më të shpeshtë që përmenden është shpjegimi i mundësisë së lindjes së lupusit eritematoz. Mendohet se infeksioni me virus-RNA provokon krijimin e kundërtrupave anti-RNA, mirëpo edhe autokundërtrupa ndaj atyre kundërtrupave: *anti-anti-RNA*. Këta kundërtrupa mund të lidhen jo vetëm për kundërtrupat anti-RNA por edhe për proteinat të cilat normalisht në qelizë lidhin RNA, e ato janë ribonukleoproteinat e ndryshme dhe polipeptidet e ngjashme me to (fig. 14-6). Këta kundërtrupa kundëridiotipikë, prandaj, veprojnë si autokundërtrupa kundër nukleoproteinave, që gjenden te lupusi eritematoz sistemik dhe sëmundje të ngjashme. Prodhimi i kundërtrupave kundëridiotipë ashtu do të mund të shpjegonte lindjen e disa sëmundjeve autoimune.

Te sëmundja e sheqerit, në atë mënyrë, mund të krijohen kundërtrupa kundër receptorëve insulinikë në membranën qelizore, të tillë që mimikrojnë veprimin e insulinës: fillimisht krijohen kundërtrupa kundër insulinës, e pastaj kundërtrupa kundëridiotipë që drejtohen kundër atyre kundërtrupave. Këta të fundit mund të veprojnë si insulina; duke u lidhur për receptorët insulinikë mund t'i ngacmojnë ata receptorë (sikurse insulina) ose t'i mbrojnë ata dhe të pamundësojnë veprimin e insulinës (fig. 14-6).

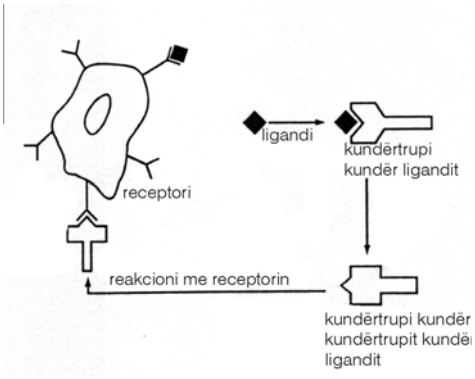


Figura 14-6. *Kundërtrupat kundëridiopatikë dhe veprimi i tyre kundërreceptorik. Së pari krijohen kundërtrupat në ligandin (ARN-virusi apo inzulina), kurse pastaj kundërtrupat kundër këtyre kundërtrupave (ligandi anti-anti). Këta kundërtrupa kundëridiopatikë për këtë arsye, në rast të infekcionit më virusin ARN, mund të veprojnë kundër proteinave trupore të cilat normalisht lidhin ARN (nukleoproteinat), ndërsa në rast të sëmundjes së sheqerit, mund të kenë veprim të ngjashëm me inzulinën.*

3. Faktorët gjenetikë të autoimunitetit

Shpeshtësia e autoimunitetit dhe e sëmundjeve autoimune padyshim është shpeshtuar në familje të caktuara. Eshtë gjithashtu e qartë se kjo dukuri lind për shkaqe gjenetike, dhe jo për arsye se anëtarët e familjes jetojnë së bashku, në kushte të njëjta ose të ngjashme. Incidenca e rritur e autoimunitetit tregon në këtë rast tipin e përputhshmërisë që e ndeshim edhe te disa persona: sëmundjet specifike për organ shfaqen kryesisht bashk me sëmundje të tjera organspecifike. Specificiteti aty shkon edhe më tej: kushërinjët e personave me anemi pernicioze më shpesh kanë autokundërtrupa kundër mukozës gastrike se sa ata kundër antigjeneve të gjëndrës tiroide: sikur faktori gjenetik i afinitetit për çrregullime autoimune vendos edhe për organin që do të sulmohet.

Grupi i dytë i argumenteve mbi bazën gjenetike të autoimunitetit rrjedh nga lidhshmëria e tyre me alelet e caktuara HLA. Në atë rast haplotipi B8, DR3 shfaq lidhshmëri me theksim të posaçëm me sëmundjet organspecifike (vetëm tiroiditi i Hashimotos lidhet më fuqishëm me DR5). Sëmundja e sheqerit e varshme nga insulina lidhet me antigjenet e grupit të dytë DR3 dhe DR4, e posaçërisht është e shpeshtë te personat që bartin të dy ato antigjene (heterozigotët).

Mekanizmat e mundshëm që do të vinin në lidhje lindjen e autoimunitetit me alelet e caktuara HLA janë shqyrtuar në pjesën I.B.1b.

4. Faktorët e mjedisit rrethues

Autoimunitetin e nxitin hormonet seksuale femrore, infeksioni dhe stresi. Estrogjenet stimulojnë transkriptimin e gjenit për interferonin-γ, kurse ky në

***Tabela 14-5**. Specificiteti i sëmundjeve autoimune*

SEMUNDJET ORGANSPECIFIKE	**Antigjeni** specifik për organin e caktuar
Tiroiditi i Hashimotos	**Dëmtimi** është i lidhur për antigjenin e cakut (dhe organin e cakut)
miksedema primare	**Shoqërimi** me sëmundjet tjera organ specifike
tirotoksikoza (Basedow)	
anemia pernicioze -	
gastriti atrofik autoimun	
sëmundja e Addisonit	
menopauza e parakohshme (rrallë)	
sëmundja e sheqerit e tipit I	
sindromi Goodpastur	
miastenia gravis	
steriliteti mashkullor (rrallë)	
pemphigus vulgaris	
pemfigoidi	
oftalmia simpatike	
uveiti fagogjen	
ethja reumatike	
skleroza multiple	
anemia hemolitike autoimune	
purpura trombocitopenike idiopatike	
leukopenia idiopatike	
ciroza bliare primare	
hepatitit aktiv kronik (HBs- negativ)	
ciroza kriptogjene (disa shembuj)	
koliti ulceroz	
sindromi Sjogren	
artriti reumatoid	
dermatomioziti	
sklerodermia	**Shoqërimi** me sëmundje tjera jo organspecifike
lupusi eritematoz diskoid	**Dëmtimet** lindin si rrjedhim i precipitimit kudo të imunokomplekseve,
lupusi eritematoz sistemik	sidomos në veshkë, nyja dhe lëkurë,
SEMUNDJET JO ORGANSPECIFIKE	**Antigjeni** i përhapur kudo në në organizëm

mënyrë konsekutive fuqizon ekspresionin e antigjeneve HLA si parakusht i përgjigjës së limfociteve T. Për shembull, kështu sulmit të sklerozës multiple i paraprin ekspresioni i molekulës HLA në qelizat e SNQ të cilat normalisht ato molekula nuk i kanë të pranishme. Në praktikë kjo është e lidhur me shfaqjen më të shpeshtë të sëmundjes te femrat si dhe keqësimin e saj gjatë stresit dhe infeksionit (shih më tutje). Në ekspresionin e molekulave HLA interferoni-ß ka veprim të kundërt nga interferoni-γ.

Infeksioni provokon tajimin e IL-1, TNF dhe të limfokinave tjera nga makrofagët ose qelizat trurore të glisë, kurse këta faktorë nxitin reaksione imune, e ashtu edhe autoimunitetin.

Stresi e keqëson autoimunitetin. Kjo shpjegohet me çrregullimin e rregullimit të përgjigjës stresore (shih kap. 1. II. F). Shkurtimisht, stresi e keqëson gjendjen, sepse pjesa imuno-inflamatore e përgjigjës stresore nuk frenohet njëkohësisht me përgjigjen përkatëse neuroendokrine. Njëherësh, nervat periferik të ngacmuar nga stresi mund të tajojnë në lëkurë neuropeptide duke e theksuar ashtu inflamacionin lokal - gjë që në jetën e të sëmurit manifestohet si keqësim i psoriazës - sëmundjes lëkurore me komponentë të fortë autoimuniteti.

5. Sëmundjet autoimune

Sëmundjet autoimune janë të shumëta dhe të nduarnduarshme, edhe përnga mekanizmi i lindjes edhe përnga mekanizmi i dëmtimeve indore, përkatësisht i çrregullimeve të proceseve fiziologjike që të sëmurit i shkaktojnë vuajtje. Te disa ndeshen çrregullime specifike, autokundërtrupa kundër autoantigjenit të caktuar dhe mekanizëm patogjenik të definuar mirë. Te të tjerët, megjithatë, çrregullimi fillestar është i fshehur, kushtet për zhvillimin e sëmundjes janë të shumëfishta, kurse autoantigjenët e atakuarë janë të shumtë ose aq të përhapur në inde a organe të ndryshme sa që mekanizmat dhe pasojat e reaksionit të sistemit imunologjik në to nuk ka mundësi të përshkruhen në mënyrë të njëjtë. Në mes të dy shembujve të skajshëm të shënuar në tabelën e mëposhtme ekzistojnë forma kalimtare dhe veçori të panumëruara prandaj në përshkrimin e mekanizmave fiziopatologjikë të sëmundjeve autoimune më të rëndësishme më së miri është të bëhet fjalë për secilën sëmundje veçmas. Para kësaj duhet thënë se sëmundjet autoimune përpjestimisht më shpesh shfaqen së bashku te i njëjti i sëmurë, mirëpo sëmundjet nga njeri skaj i radhës asnjëherë nuk shfaqen së bashku me ato të skajit tjetër.

Kështu autokundërtrupat ndaj antigjenëve të tiroidesë shpesh gjenden te të sëmurët me anemi pernicioze, kurse konturat e artritisit reumatoid janë më të shpeshta te të sëmurët me lupusin eritematoz sistemik; megjithatë, tiroiditi autoimun gati asnjëherë nuk shfaqet së bashku me lupusin eritematoz sistemik.

a) Autoimuniteti në gjëndrën tiroide

Përveç rëndësisë së madhe praktike që kanë, këto çrregullime janë dhe mjaft didaktike sepse zbulojnë qartë sesi entitete klinike shumë të ndryshme mund të lindin nga procese autoimune në të njëjtin organ.

aa) tiroiditi i Hashimotos

Është fjala për inflamacion kronik të gjëndrës tiroide e cila për shkak të dëmtimit fillimisht në mënyrë kompensatore zmadhohet, e pastaj kalon në hipotireozë të vërtetë (shih kap. 9. VI. B2a). Autoimuniteti është thelbësorë në patogjenezën e sëmundjes, mirëpo nuk është e sigurt nëse është faktor i saj shkaktues apo pasojë e lirimit të antigjeneve në gjak. Sido qoftë, te i sëmuri mund të gjenden kundërtrupa ndaj katër antigjeneve të gjëndrës së përmendur: tiroglobulinë (kundërtrupat IgG i prodhojnë plazmocitet të cilat infiltrojnë tiroidenë), antigjenet citoplazmatike mikrozomale (antigjeni i cakut është një lipoproteinë mikrozomale), antigjeni tjetër koloidal (shkurtesa angl. CA2) që gjendet në folikula dhe antigjeni tireocit që gjendet në membranën e tireociteve.

ab) Sëmundja e Basedowit (Gravesit)

I sëmuri prodhon kundërtrupa që në gjëndrën tiroide lidhen për receptorët membranor të TSH. Kjo lidhje aktivizon receptorin prandaj qeliza përgjigjet sikurse kur në të vepron TSH (liron tiroksinën në gjak). Duke qenë se ngacmimi i gjëndrës tiroide tashmë nuk mund të ndalet nëpërmjet lidhjes negative kthyese, zhvillohet tirotoksikoza (shih kap. 9. VI. A2). Sëmundja është në lidhshmëri me antigjenet HLA-A8 dhe HLA-Dw3.

Ka edhe kundërtrupa të tillë ndaj receptorëve të TSH në gjëndrën tiroide që stimulojnë rritjen e gjëndrës, mirëpo jo edhe lëshimin e tiroksinës, si dhe të tillë që vetëm lidhen për receptorët e TSH dhe e bllokojnë atë prandaj nuk kanë ndikim stimulues por frenues në gjëndër. Kundërtrupat stimuluese lidhen për pjesën gangliozi-de kurse ato frenuese për pjesën glukoproteinike të receptorit të TSH.

Burimi i kundërtrupave antireceptorë nuk është vërtetuar. Disa mendojnë se veprimet e kundërtrupave të tillë mund të kenë kundërtrupa antiidiotipë të krijuar kundër kundërtrupave ndaj tiroksinës (shih fig. 14-6). Nga ana tjetër, te bakteret *Yersinia enterocolitica* është e pranishme lënda e ngjashme me receptorin e TSH, prandaj infeksioni me atë baktere shpesh e shoqëron sëmundjen e Gravesit.

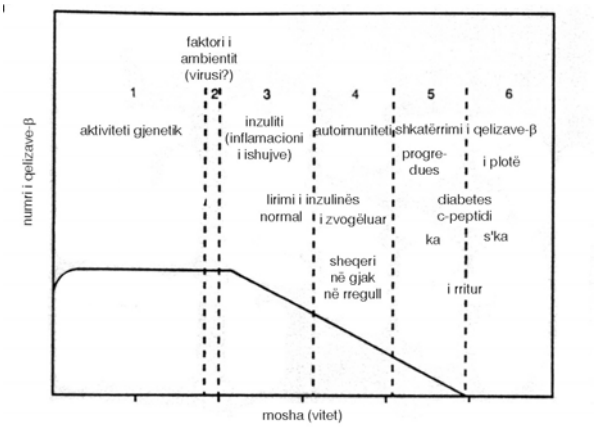


Figura 14-7. *Gjashtë faza të patogjenezës së sëmundjes autoimune të sheqerit (tipi I).*

b) Sëmundja e sheqerit

Sëmundja e sheqerit e tipit I shënon çrregullimin që bazohet në mungesë të insulinës; quhet edhe diabet i varshëm nga insulina (shih kap. 5. I. A1). Eshtë gati e sigurt se patogjeneza e saj në pjesën më të madhe bazohet në procesin autoimun i cili i shkatërron qelizat-ß të ishujve të Langerhansit. Ai proces mund të ndahet në disa tërësi patogjenetike që zbulojnë natyrën e saj të vërtetë dhe që mundësojnë kuptimin më të mirë të saj (fig. 14-7).

Së pari, duhet të ekzistojë predisponimi gjenetik për sëmundje. Ky predisponim është sigurisht vetëm permisiv (lejues), por jo edhe shkaktues, si dhe i paqartë në kuptimin mendeljev të njohjes së trashëgimit. Në përgjithësi, besueshmëria se fëmija do të sëmuhet kur është i sëmur dikush nga më të afërmit e tij është 5-10%. Sëmundja është në lidhje me alele të caktuara në regjionin e kompleksit-D të HLA (DR3, Dw3, DR4, Dw4); lidhshmëria me alelet e grupit I (B8 dhe B15) i përshkruhet trashëgimit në lidhshmëri të paekuilibruar të atyre aleleve me alelet e përmendura HLA-D/DR. Sëmundja është e theksuar posaçërisht kur është e lidhur njëherëshme dhe me praninë e aleleve DR3 dhe DR4 në heterozigotët për lokusin DR; nga nënregjioni DR posaçërisht lidhet me sëmundjen DQ. Duhet theksuar megjithatë, se një numër i madh i personave që bartin kombinim gjenetik me rrezikshmëri të lartë asnjëherë nuk zhvillojnë diabetin e tipit I.

Rëndësia patogjenetike e antigjeneve HLA të grupit II shihet nga ajo se zhvillimi i sëmundjes detyrimisht përfshin ekspresionin e tyre në qelizat endokrine të cakut, atje ku normalisht nuk gjenden (shih më vonë).

Ndikimi i mjedisit është kushtë tjetër i pashmangshëm i lindjes së sëmundjes. Mendohet se ky kusht ka të bëjë me infeksionin virusal të qelizave-ß. Megjithatë, nuk dihet se çfar virusi është në pyetje. Lidhshmëria më e mirë është vërtetuar te infeksioni kongjenital me virusin e rubeolës: 20% e fëmijve të tillë më vonë zhvillojnë sëmundjen e sheqerit të tipit autoimun.

Faktori i tretë i lindjes së sëmundjes autoimune të sheqerit është *inflamacioni i ishujve të Langerhansit*, me ç'rast aty gjendet infiltrim i fuqishëm limfocitar që parasëgjithash është në lidhje me limfocitet T të aktivizuara. (Infiltrimi limfocitar është karakteristikë e përbashkët e të gjitha endokrinopative autoimune!) Limfocitet T janë të aktivizuarë, gjë që shihet nga fakti se në membranë shfaqen antigjenet HLA-DR dhe receptori për interleukinën 2.

Faktori i katërt me radhë i rëndësishëm për lindjen e sëmundjes së sheqerit është *autoimuniteti*. Gjenden kundërtrupat si dhe qelizat vrasëse kundër qelizave-ß të ishujve të Langerhansit. Rritet raporti i limfociteve ndihmëse ndaj atyre supresore prandaj dyshohet në çrregullim të imunorregullimit, d.m.th. në dështimin e kontrollit suprimues fiziologjik të përgjigjes imunologjike. Në qelizat-ß shfaqen antigjenet-HLA të grupit të II, atje ku normalisht nuk gjenden. Mendohet se atë dukuri e nxitë veprimi i γ-interferonit i cili prodhohet në sasi të shtuar për shkak të reaksionit imunologjik. Lehtë mund të mendohet që shoqërimi i atyre antigjeneve të grupit të II dhe të ndonjë antigjeni në membranën qelizore (virale a të vetën) mund të ngacmojë limfocitet T ndihmëse dhe të aktivizojë drejtpërsëdrejti procesin autoimun. Duhet theksuar përsëri se neoekspresioni i antigjeneve të grupit II provokon më lehtë sëmundjen kur janë në pyetje antigjenet HLA-DR3 ose 4, dhe shumë vështirë nëse janë antigjenet HLA-DR2. Sigurisht, se cilat antigjene do të jenë të pranishme, varet nga struktura gjenetike e të sëmurit. Nuk dihet pse disa antigjene janë më të +rrezikshme∗ nga të tjerat.

Shkatërrimi i qelizave-ß të ishujve të Langerhansit rrjedh përpjestimisht ngadal, edhepse simptomat e sëmundjes te një pjesë e të sëmurëve shfaqen me vrull. Mekanizmat e shkatërrimit janë si duket humorale dhe qelizore, me vërejtje se në fillim mbizotërojnë kundërtrupat. Në membranë dhe citoplazmë mund të konstatohen kundërtrupat kundër antigjeneve; qe të dyja mund ta lidhin komplementin,mirëpo dihet se ato membranore pengojnë tajimin e insulinës edhe para dëmtimit të qelizave-ß. Limfocitet T citotoksike dhe qelizat vrasëse, që veprojnë të ndihmuara nga kundërtrupat, e përfundojnë procesin e shkatërrimit të indit gjëndror. Derisa qelizat-ß nuk janë zhdukur plotësisht, edhe te diabeti i theksuar mund të ndeshen sasi të vogëla të peptidit-C, mirëpo edhe ato shpejt humbin.

Kundërtrupat ndaj qelizave-ß humbin rreth një vit pas vënies së diagnozës, si duket atëherë zhduken edhe qelizat-ß që bartin antigjenin e atakuar.

c) Miastenia gravis

Të sëmurët krijojnë autokundërtrupa ndaj receptorëve të acetilkolinës në membranat e qelizave muskulare. Prandaj ata receptorë saturohen ose humbin nga membrana për pasojë acetilkolina nuk mund të veprojë he shkaktohet dobësia muskulare. Kunërtrupat kundërreceptorë prodhohen në timus prandaj menjanimi i tij e lehtëson sëmundjen. Si duket qelizat e timusit (epiteliale, mioide dhe limfoide) bartin në vete një antigjen që reagon në mënyrë të kryqëzuar me receptorin e acetilkolinës Shih kap. 32. II. A2). Shumica e autokundërtrupave lidhen për nënnjësinë-α të receptorit, atë për të cilen nuk fiksohet; megjithatë, edhe kjo mjafton për të ndryshuar strukturën alosterike të receptorit dhe aftësinë e tij për t'u lidhur me acetilkolinën.

ç) Ethja reumtike

Te disa persona pas, infeksionit (të grykës) me streptokok hemolitik të grupit A, krijohen kundër antigjeneve të tija kundërtrupa që ndërveprojnë në mënyrë të kryqëzuar me antigjenet e indit të amvisit (endokardit, miokardit, kërceve, muskujve të strijuar dhe të lëmuar si dhe membranës bazale të glomerulave), gjë që shkakton reaksion inflamator. Përveç dhimbjes, ethes dhe simptomave të tjera akute, inflamacioni, duke formuar granuloma dëmton funksionet e nyjave; posaçërisht janë të rrezikshme dëmtimet e valvulave të zemrës për shkak të rëndësisë që kanë ato formacione në punën e zemrës. Autokundërtrupat mund të reagojnë edhe kundër antigjeneve në lëkurë, prandaj lind eritema ose nyjat nënlëkurore, dhe kundër antigjeneve në indin nervor, që ka si rrjedhim korenë.

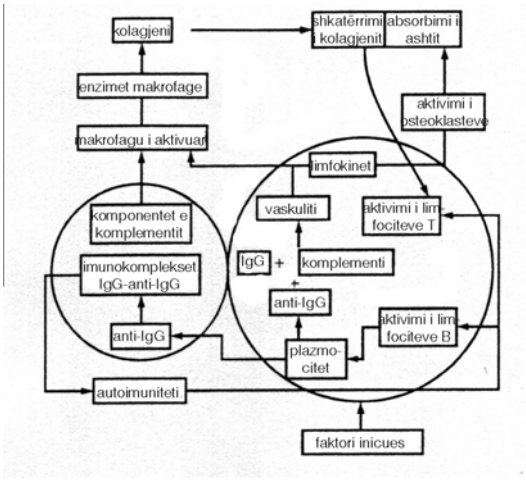


Figura 14-8. *Patogjeneza e artritit reumatoid. Me rrethin e majtë janë të prezentuar proceset në lëndun e nyjes, ndërsa me ate të djathtin proceset në mbështjellësen e inflamuar të nyjes.*

d) Anemitë hemolitike autoimune

Në organizëm krijohen autokundërtrupa që me më shumë a me më pak specificitet lidhen për eritrocite dhe i mbulojnë ato. Kunërtrupat e tillë pastaj aktivizojnë komplementin dhe eritrocitet shkatërrohen, gjë që manifestohet si anemi dhe hemoglobinuri. Te rastet e

Tabela 14-6. *Kundërtrupat që shfaqen te të sëmurët lupus eiritemaoz sistemik (LES)*

Kundërtrupi (frek.në % te LES)	Antigjeni i cakut	Rëndësia klinike
antinukleare (95%)	shumë antigjenë nuklearë e citoplazmikë -	ka shumë; nëse nuk zbulohen, diagnoza nuk mund të vihet
anti-DNA (70%)	DNA	Ata kundër dyzinxhirit janë specifike për LES,kurse ata kundër njëzinxhiri nuk janë; shkojnë me nefritis dhe aktivizim të sëmundjes
anti-SM (30%)	polipeptidet e lidhura për 6 tipe të RNA-së së vogël bërthamore	specifike për LES
anti-RNA(40%)	polipeptidet e lidhura për U1RNA	titer ilartë te shumë sëmundje joorganspe cifike -
anti-Ro(SSA)(30%)	RNA-polimeraza	te shumë sëmundje autoimune jospecifike; mund të shkaktojë nefritis
anti-LA(SSB)(10%)	proteinat e lidhura për RNA	kur ekzistojnë bashkë me SSA, rreziku nga nefritisi është i vogël
antihisto nike (70%)-	histonet	më shpesh te LES i shkaktuar me barëra
antikardiolipinë(50%)-	fosfolipidi	rrisin rrezikun nga trombozat dhe abortet spontane
antieritrocitare (60%)	antigjenet erit.- sipërfaqësore	numër i vogël i të sëmurëve pësojnë hemolizë të theksuar
antitrombocitare (e panjohur)	antigj. trombocitar -	lidhet me shfaqjen e trombocitopenisë
antilimfocitare(70%)	antigj.limfocitarë	ka të bëjë me leukopeninë e ndoshta edhe me çrregullimin e funksionit të limfociteve T
antineurale(60%)	antigj. neurale	titri i lartë në likuor shkon me dëmtime difuze (dhe jo fokale)

lehta kundërtrupat mbështjellës fiksojnë vetëm disa komponenta të komplementit prandaj ato nuk shkaktojnë lizën e eritrociteve, por mundësojnë fagocitimin e tyre (opsonizimi dhe imunoadherenca). Për anemitë hemolitike flitet hollësisht në kap. 4. I. A5b)

Kur anemitë hemolitike shkaktohen nga tejndjeshmëria imunologjike ndaj barërave, mekanizmi mund të fshehet në lidhjen e kompleksit medikament kundërtrup antimedikament në membranën eritrocitare dhe në aktivizimin pasues të komplementit. Anemitë e tilla (ose sëmundjet tjera), ku kundërtrupat nuk janë drejtuar kundër autoantigjenit, i quajmë *imune ose pseudoautoimune.*

e) Artriti reumatoid

Inflmacioni kronik përfshin nyjat, për bazë ka autoimunitetin, mirëpo mënyra se si lind sëmundja nuk është plotësisht e qartë (fig. 14-8). Pjesëmarrja e faktorëve gjenetikë në lindjen e sëmundjes është e madhe: shfaqet vetëm si familiare ose shumë shpesh familjare dhe e lidhur për antigjenet HLA-DRw4 dhe HLA-DRw3. Duke qenë se te të moshuarit është gati asimptomatike, gjithësesi në të ndikojnë edhe faktorët fiziologjikë.

Antigjeni që ngacmon sistemin imunologjik ndoshta vjen nga jasht me ndonjë agjent infektiv ose ka origjinë nga indi fibroz i nyjës. Ai e ngacmon vazhdimisht përgjigjen imune, posaçërisht limfocitet B që përgjigjen në mënyrë specifike a poliklonale. Kundërtrupat e krijuara janë të klasës IgG; ato bëhen autoantigjenë ndaj të cilit përgjigjet sistemi imunologjik duke krjiuar kundërtrupa antikundërtrupa, e këto i quajmë faktor reumatizmal (RF). Arsyet për këto procese nuk dihen; ka mundësi që për shkak të prodhimit të madh të kundërtrupave të parë zbërthehen sasi të konsiderueshme të tyre, kurse produktet e zbërthyera kanë epitope të përbashkëta me kundërtrupat e plotë nga janë formuar. Mundësia tjetër dhe më e besueshme është se faktori reumatizmal (kundërtrupi!) normalisht ekziston në gjak, kurse në rast sëmundje prodhohet së tepërmi për shkak të ngacmimit të vazhdueshëm me antigjen i cili e nxitë procesin.

Faktori reumatizmal më së shpeshti është kundërtrup i klasës IgM. Në kundërtrupin e fundit IgG ai njeh epitopin në regjionin Fc; ai epitop quhet Ga. Faktori reumatizmal shfaqet edhe në gjakun e personave me sëmundje të tjera, siç është tuberkulozi, zhduken, gjatë infeksioneve virale dhe te të sëmurët te të cilët është kryer transplantimi i veshkës (veçanërisht te ata që marrin shumë transfuzione gjaku).

Tabela 14-7. *Ndërmjetësuesit më të rëndësishëm të anafilaksës dhe reakcionit inflamator*

NDËRMJETËSUESI	FUNKSIONI
NDËRMJETËSUESI PARËSOR	
Histamina	Inflamator (H1) rritë përshkueshmërinë enore, kontrakcionet e muskulaturës së lëmuar dhe kemokinezinë e granuloziteve Kundërinflamator (H2) rritë krijimin e cAMP, stimulon limfocitet T supresive, frenon kemokinezinë e granulociteve
Faktori i kemotaksës së eozinofileve	Tërhjekja dhe inaktivimi i eozinofileve dhe neutrofileve, lirimi i enzimeve lizozomale
Faktori i kemotaksës së neutrofileve	Tërhjekja dhe inaktivi mi i neutrofileve
NDËRMJETËSUESIT DYTËSOR	
Prostaglandina D_2	Bronkokonstrikcioni, intensifikimi i veprimit të leukotrieneve
Prostaglandina $F_2\alpha$	Intensifikimi i inflamacionit
Leukotrienet C4, D4, E4 (gjegjësisht SRS-A, substanca me veprim të ngathtë në anafilaksë	Bronkokostrikcioni, përshkueshmëria e shtuar enore
Faktori i aktivimit të trombociteve (PAF)	Agregimi i trombociteve dhe neutrofileve, krijimi i tromboksanit A2, bronkokonstrikcioni

Patogjeneza e dëmtimit të nyjeve pas prodhimit të faktorit reaumatoid është përshkruar hollësisht në kap. 23. III. B.

f) Lupusi eritematoz sistemik

Faktori, mekanizmi a procesi me të cilin sëmundja nis nuk dihet. Disa mendojnë se te personat me predisponim gjenetik sëmundja nis në lëkurë, sigurisht ashtu që rrezet ultraviolete dëmtojnë dhe ndërrojnë DNA-në e qelizës; qelizat prandaj shkatërrohen, kurse DNA e ndryshuar bëhet antigjen që stimulon sistemin imunologjik. Këtë hipotezë e mbështesin dy argumente: ndjeshmëria e rritur ndaj rrezatimit ultraviolet dhe prania e kundërtrupave anti-DNA në gjak. Megjithatë, ka mundësi që sëmundja të fillojë edhe me aktivizimin e viruseve-RNA latente ose së paku nën ndikimin e hormoneve dhe barërave. Eshtë i mundshëm edhe roli i kundërtrupave kundëridiotip (shih fig. 14-6).

Duke qenë se DNA dyzinxhirore nuk është imunogjene, kurse ndaj njëzinxhirores lindin kundërtrupat monospecifikë (dhe jo polispecifikë si te lupusi), si duket autokundërtrupat ndaj DNA-së te kjo sëmundje nuk krijohen me anë të reaksioin të thjesht autoimun ndaj acideve nukleinike. Ka mundësi që autoimuniteti të fillojë me imunizim ndaj fragmenteve atipike të DNA-së ose ndaj ndonjë imunogjeni me reaktivitet të kryqëzuar (fosfolipid) ose madje me aktivizimin poliklonal të limfociteve B pa qenë të pranishme antigjenet. Sido qoftë, sistemi imunologjik ka mundësinë e natyrshme për të formuar autokundërtrupa ndaj DNA-së.

Karakteristikat kryesore fiziopatologjike të sëmundjes janë kundërtrupat qarkulluese anti-DNA. Këta kundërtrupa, megjithatë, janë shumë polispecifikë prandaj reagojnë me DNA native dyzinxhirore, por edhe me atë të denatyruar njëzinxhirore, si dhe kundër kompleksit DNA dhe histon (prandaj, kundër nukleoproteinave), madje edhe me fosfolipide (tabela 14-6). Kundërtrupat anti-DNA e ndoshta edhe kundërtrupat kundër antigjeneve të tjera, krijojnë me ato antigjene komplekse që fundërrojnë në pjesë të ndryshme të trupit. Ecuria e mëtejshme e sëmundjes ka të bëjë me pasojat e fundërrimit të atyre kompleksëve, sigurisht në varëshmëri nga vendi i precipitimit. Dëmtimi i veshkës me atë mekanizëm është më i shpeshti dhe më i rrezikshmi. Glomerulonefriti që zhvillohet mund të jetë **fokal** (imunokomplekset fundërrojnë në të gjitha glomerulat, por vetëm në mezangium, vetëm disa glomerula duken të çrregulluarë), *me proliferim difuz* (imunokomplekset fundërrojnë në të gjitha glomerulat, jo vetëm në mezangium por edhe në subendotel; të gjitha glomerulat pësojnë ndryshime patologjike) ose *membranoz* (përgjatë glomerulave imunokomplekset shkrihen në gërshetim granular difuz të hollë; membrana bazale hipertrofon, kurse qelizat mezangiale alterojnë).

Për shkak të precipitimit të imunokompleksëve në indet tjera zhvillohen (shfaqen) pengesat tjera të njohura të lupusit eritematoz sistemik: eflorescenca kutane, dhimbja e nyjave, ethja dhe çrregullimet e funksioneve cerebrale.

f. Sindromi Goodpasteur

Eshtë kjo sëmundje vdekjeprurëse të cilën e shkaktojnë autokundërtrupat citotoksike që lidhin komplementin (tipi II i tejndjeshmërisë). Autokundërtrupat ndaj kolagjenit të tipit IV lidhen për membranën bazale glomerulare dhe epitelin pulmonar. Pasojë e sëmundjes është glomerulonefriti dhe gjakderdhjet në mushkëri.

Autoantigjeni i cakut është peptidi prej 36 aminoacideve fragmenti C-terminal i të cilave është $\alpha 3$ (IV) të zinxhirit (tash vonë i zbuluar)kolagjeni i tipit IV. Aminoacidet qenësore të epitopit të cakut janë lizina dhe

cisteina. Në molekulën e mbështjellur të kolagjenit epitopi normalisht është i paarritshëm për sistemin imunologjik. Thuhet se zbulimi i epitopeve është parakusht i sindromit Goodpasteur. Kjo mund të ndodh pas veprimit të virusit (baktereve ose faktorëve të tjerë të dëmshëm, tretësve orgaik) të cilët i shkëpusin molekulat e kolagjenit.

C. TEJNDJESHMËRIA IMUNOLOGJIKE

Reaksionet alergjike (ose reaksionet e tejndjeshmërisë) shkaktojnë dëmtime të cilat mund të jenë lokale, të lehta dhe të riparueshme (psh. urtika) ose të rënda, pra të gjeneralizuara dhe vdekjeprurëse (psh. anafilaksia e gjeneralizuar).

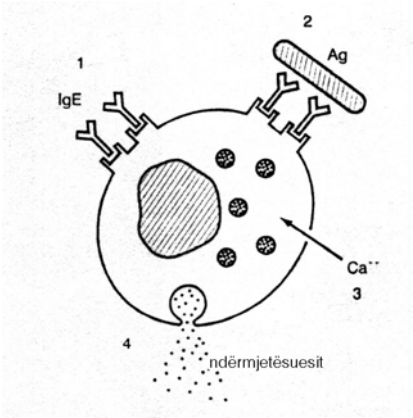


Figura 14-9. *Ecuria e ngjarjeve të shkaktuara me imunoglobulinën Eqë shkaktojnë lirimin e ndërmjetësuesve të reakcionit alergjik (tejndieshmëria e tipit I)Ç 1) kundërtrupat IgE lidhen për receptorin në membranën e mastocitit apo bazofilitç 2) antigjeni në mënyrë të kryqëzuar lidhet me dy apo më shumë molekula IgEç 3) pas kësaj rritet hyrja e Ca^{++} në qeliza kështu që fillojnë proceset biokimike që shkaktojnë 4) lirimin e histaminës dhe ndërmjetësuesve të tjerë.*

Të gjitha reaksionet alergjike janë pasojë e veprimit të faktorëve humoral (sistemit të komplementit, mediatorët nga mastocitet dhe bazofilet) dhe ekzekutorëve qelizorë (limfocitet T, fagocitet, qelizat-K). Dëmtimet lindin kur efektorët janë të aktivizuar tej masës ose kur rregullimi i aktivitetit të tyre është i çrregulluar. Dëmtimet alergjike krijohen: a) me aktivizimin e mastociteve dhe bazofileve nëpërmjet kundërtrupave IgE; b) me aktivizimin e sistemit të komplementit, fagociteve dhe qelizave-K me anë të kundërtrupave IgG dhe IgM dhe c) me aktivizimin e limfociteve T (limfocitet T citotoksike dhe limfokinat) dhe me anë të limfokinave për shkak të inflamacionit (tabela 14-7). Sipas klasifikimit klasik, mekanizmat **a** dh **b** iu takojnë reaksioneve të tejndjeshmërisë së hershme, kurse mekanizmi **c** tejndjeshmërisë së tipit të vonuar; sipas ndarjes së Coomsit dhe Gellit mekanizmi **a** është reaksioni i tipit I, mekanizmi **b** është reaksioni tipit II dhe III, kurse mekanizmi **c** është reaksioni i tipit IV (shih tabelën 14-8).

1. Alergjia e shkaktuar me imunoglobulinat E

Në membranat e mastociteve dhe të bazofileve ekzistojnë receptorë specifikë për fragmentin-Fc të IgE-së. Ata receptorë janë glykoproteina që, kur në mënyrë të kryqëzuar lidhen me antigjenin, e aktivizojnë qelizën. Roli i kundërtrupave IgE të lidhurë qëndron vetëm në lidhjen e alergjenit, kurse ai, nëse është dimer ose ka shumë epitope, nëpërmjet molekulave të IgE lidhen receptorët (urëzohen) për IgE (fig. 14-9). Kjo bën që të krijohet +kanali∗ nëpërmjet të cilit hyjnë jonet e kalciumit. Ashtu nxiten proceset biokimike të cilat pastaj shpien në degranulim dhe lirim të histaminës dhe të mediatorëve të tjerë tabela 14-7). Lirimi i mediatorëve është proces sekretues. Ka renëdësi të thuhet se, përveç, IgE, aktivizimi i mastociteve dhe bazofileve si dhe lirimi i mediatorëve mund të shkaktohet edhe nga shumë komponime kimike, helme, barna dhe faktorë fizikë, prandaj ashtu lindin të ashtuquajturat reaksione pseudoalergjike.

Në mastocit dhe bazofil disa mediatorë janë të pranishëm para aktivizimit të kompleksit antigjen dhe IgE. Ato janë të ashtuquajturit mediatorë *primarë* ose *të paraformuarë* të tjerët, të ashq. mediatorë sekundarë krijohen pas aktivizimit të qelizës. Veprimet kryesore të të gjithë mediatorëve janë:

- rritja e përshkueshmërisë vaskulare dhe tkurrja e muskujve të lëmuar,
- tërheqja (kemotaksa) dhe aktivizimi i qelizave që marrin pjesë në inflamacion dhe
- ndryshimi i masës së liruar dhe aktivitit të mediatorëve.

Në masën e mediatorërve të liruar nga qeliza dhe në reaktivitetin e organit ku ata veprojnë ndikon sistemi nervor autonom. Kjo realizohet nëpërmjet neurotransmiterëve të cilët ndryshojnë përqendrimin brendaqelizorë të **cAMP** dhe **cGMP**. Mediatorët lirohen në masë më të madhe kur përqendrimi i **cAMP** është i vogël ose kur përqendrimi i **cGMP** është i lartë.

Histologjikisht, në vendin e lindjes së reaksioneve të tilla alergjike janë të dukshme ndërrimet karakteristike në bazofile (degranulimi), kongjestioni i kapilarëve, edema, ndryshimet e endotelit vaskular, kontraksioni i muskulit të lëmuar dhe eozinofilia.

Mekanizmi i përshkruar shkakton reaksione anafilaktike (sistemike, lokale; aktive dhe pasive) dhe të ashtuquajturat sëmundje atopike (p.sh. ethja e polenit, astma bronkiale alergjike).

2. Alergjia e shkaktuar me imunoglobulina G dhe M

Kundërtrupat e klasës IgG dhe IgM mund të lidhen me antigjenet e membranave qelizore ose me ato që gjenden në lëngjet trupore (imunokomplekset). Në të dy

Tabela 14-8. *Reaksionet e tejndjeshmërisë*

KLASIFIKIMI SIPAS	MEKANIZMI I SHFAQJES		MANIFESTIMET E RËNDËSISHME
COOMBS DHE GELL	REAKSIONI IMUNOLOGJIK	EFEKTORËT	KLINIKE
Tipi I reaksionet anafilaktike	antigjeni me IgE në mastocit ose në bazofil	Mediatorët: histamina faktori kemotaktik i Eozinof. faktori kemotaktik i Neutrof. leukotrienet prostaglandinat etj	shoku anafilaktrik sëmundjet atopike -astma alergjike ekstrinzigoide -riniti alergjik -keratokonjunktiviti pranveror
Tipi II reaksionet citotoksike të tejndjeshmërisë së varshme nga kundërtrupat	IgG ose IgM me antigjen në sipërfaqe të qelizës	qelizat-K, komplementi, fagocitet	reaksionet pas transfuzionit sëmundja hemolitike e fetusit sëmundjet autoimune: -anemitë hemolitike -sindromi Goodpasteur -pemfigoidi etj. hudhja e organeve dhe qelizave të transplantuara
Tipi III reaksionet alergjike të shkaktuara me imunokomplekse	IgG ose IgM me antigjen në lëngjet trupore	komplementi fagocitet	reaksioni i Arthusit sëmundja e serumit bronkoalveoliti alergjik ekstrinzigoid - mushkëritë e farmerit - sëmundja e kultivuesit të zogjve Sëmundjet infektive -nefriti poststreptokokcik -hepatiti-B Sëmundjet autoimune -lupusi eritematoz sistemik -artriti reumatoid -tiroiditi i Hashimotos etj. hudhja e organeve dhe qelizave të transplantuara
Tipi IV tejndjeshmëria e vonshme	antigjeni me limfocitin T	limfocitet T citotoksike, komplementi	alergjia e vonshme (në baktere, virus, kërpudha, parazitë) alergjia e kontaktit inflamacionet granulomatoze hudhja e organeve dhe qelizave të shartuara sëmundjet autoimune

Janë përmendur shembujt e sëmundjeve të shkaktuara vetëm ose kryesisht nga një tip i caktuar i reaksioneve alergjike. Në realitet është fjala për sëmundjet që kryesisht shkaktohen njëkohësisht ose si dukuri pauese e dy a më shumë tipeve të tejndjeshmërisë.

rastet mund të lindin reaksione inflamatore dhe dëmtime indore për shkak të aktivizimit të efektorëve humoralë dhe qelizorë. Përjashtimisht, vet kundërtrupi i lidhur për sipërfaqën e qelizave mund të ndryshojë funksionin e saj duke penguar veprimin e receptorëve qelizorë specifikë për hormone, neurotransmiterë etj.

Nga efektorët humoral më i rëndësishmi është sistemi i komplementit (shih kap. 10. I. C), i cili njëherë i aktivizuar, shpreh shumë veprime biologjike dhe liron mediatorë nga mastocitet dhe bazofilet. Pas aktivizimit të sistemit të komplementit inflamacionin dhe dëmtimin parasëgjithash i shkaktojnë fragmentet e komponentave C3 dhe C5. Fragmentet e vogëla C3a dhe C5a janë *anafilatoksina*. Ato rrisin përshkueshmërinë e kapilarëve dhe kontraksionin e muskulaturës së lëmuar sepse nga mastocitet lirojnë histaminën dhe mediatorët e tjerë. Përveç kësaj, C5a tërheqë (kemotaksa) neutrofilet dhe monocitet. Aktivitet kemotaktik shpreh edhe kompleksi tremolekular C567 pastaj Bb, produkt i aktvizimit me rrugë alternative. Fragmenti më i madh i komponentës C3, C3b fuqizon fagocitozën duke vepruar ngjashëm me opsoninat (imunoadherenca). Kompleksi C5b6789 mund të shkatërrojë qelizat. Krahas sistemit të komplementit, si faktorë humoral, mund të veprojnë sistemi i koagulimit dhe sistemi fibrinolizues.

Në kuadër të efektorëve qelizor të inflamacionit dhe dëmtimit më të rëndësishmit janë fagocitet mononuklearë dhe polimorfonuklearë. Cilësitë e tyre themelore - aftësia për t'u adheruar, lëvizshmëria, endocitoza, sinteza dhe ekzocitoza ndryshojnë nën veprimin e IgG-së dhe IgM-së të lidhura me antigjen. Atëherë këto imunoglobulina veprojnë si opsonina (adherenca opsoninike) dhe

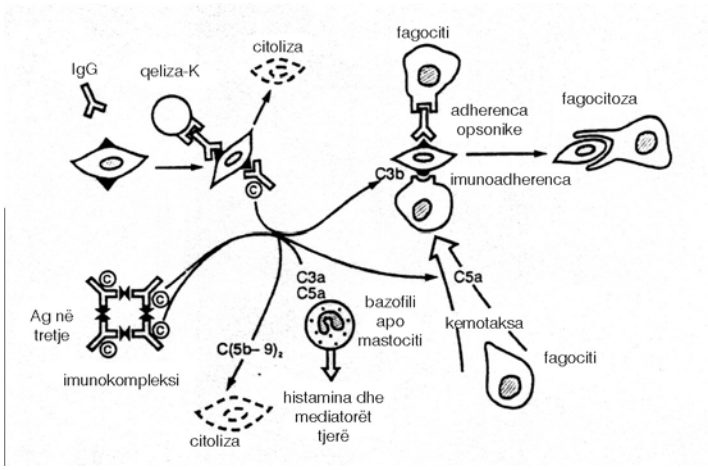


Figura 14-10. *Mekanizmi i zanafillës së reakcioneve alergjike të shkaktuara më imunoglobulinet G dhe M. Antigjeni mund të jetë në qelizë (tejndieshmëria e tipit II) apo është i tretur në lëbgjet e trupit (tejndieshmëria e tipit III). kundërtrupi që lidhet për antigjenin qelizor aktivizon sistemin e komplementit dhe qelizat K. Njëkohësisht aktivizohen fagocitet dhe lirohen ndërmjetësuesit nga mastocitet dhe bazofilet. Kur të krijohen imunokomplekset (lidhja midis antigjenit të tretshëm dhe kundërtrupi), aktivizohen mekanizmat e njëjtë efektorë kështu që shkaktojnë eliminimin e imunokomplekseve apo inflamacionin dhe dëmtimin e indit.*

aktivizojnë komplementin. Pastaj, vet ose me ndërmjetësimin e komplementit, shkaktojnë kemotaksën dhe fuqizimin e adherencës, endocitozës, digjestionit dhe ekzocitozës. Fragmenti-Fc i imunoglobulinave të lidhura aktivizon edhe qelizat-K. Komplekset e antigjeneve dhe kundërtrupave në tretje (imunokomplekset) mund të nxitin drejtpërsëdrejti agregimin e trombociteve (mikrotrombet) dhe lirimin e mediatorëve inflamatorë (parasëgjithash prostaglandinat, faktorët që fuqizojnë përshkueshmërinë, faktorët e koagulimit dhe të kemotaksës si dhe ata të hidrolizës) (fig. 14-10).

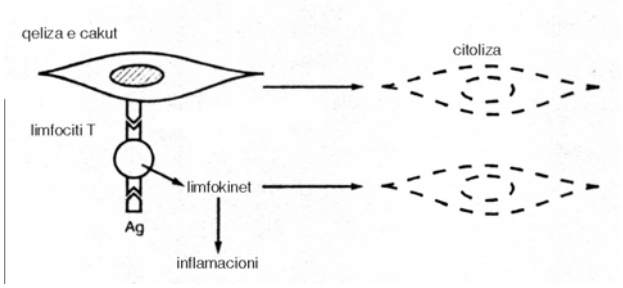


Figura 14-11. *Mekanizmi i zanafillës së reakcioneve alergjike të shkaktuara me limfocitet T (tejndieshmëria e tipit IV). Limfociti citotoksik T me kontaktin e drejtpërdrejt shkatërron qelizat që bartin antigjenin e huaj. pos kësaj, limfocitet T, të aktivizuar me antigjenin në tretje apo në qelizë, lirojnë limfokine që mund të shkatërrojnë qelizat dhe të shkaktojnë inflamacion.*

Imunokomplekset nga lëngjet trupore mund të absorbohen në qeliza (eritrocite, leukocite, trombocite) dhe duke aktivizuar mekanizmat efektorë t'i shkatërrojnë ato. Kështu tërthorazi pësojnë +vrotuesit e pafajshëm∗, qelizat të cilat nuk janë pjesëmarrëse të drejtëpërdrejta në përgjigjën imunologjike.

Duke qenë se krijimi i imunokomplekseve është dukuri fiziologjike, vetëm imunokomplekset me madhësi dhe cilësi fizikokimike të caktuar mund të dëmtojnë indet. Kjo ndodh kur nga qarkullimi i gjakut menjanohen shumë ngadalë imunokomplekset që kanë aftësi për të aktivizuar mirë komplementin dhe fagocitet. Reaksioni i Arthusit dhe sëmundja e serumit janë sëmundje tipike të shkaktuara me imunokomplekse; reaksioni i Arthusit lind gjatë tepricës së kundërtrupave kurse sëmundja e serumit kur antigjenet mbizotërojnë (janë me tepricë). Nga aspekti histologjik, në regjionin e *reaksionit të Arthusit* vihen re vazodilatimi, staza, tromboza, adherimi i trombociteve dhe leukociteve në endotelin e enës, gjakosje si dhe infiltrim i shprehur me neutrofile, krahas shkatërrimit të murit të enës dhe fundërrimit të fibrinoidit.

Te njeriu imunokomplekset i ndeshim te sëmundjet ngjitëse, te sëmundjet e veshkave, të mushkërive, të lëkurës, të sistemit nervor dhe atij endokrin, te kolagjenozat, në rast të tumoreve malinje etj. Prania e imunokomplekseve në gjakun qarkullues nuk don të thotë se ato janë shkaktarë të sëmundjes. Ndërveprimi i IgG-së dhe IgM-së me antigjenet e lidhura për qeliza janë shkak i reaksioneve pastransfuzionale, sëmundjes hemolitike të fetusit dhe të disa sëmundjeve autoimune (p.sh. sindromi Goodpasteur, anemitë hemolitike autoimune).

3. Alergjia e shkaktuar me limfocite T

Limfocitet T mund të shkaktojnë inflamacion dhe dëmtim indor në dy mënyra. Mënyra e parë ka të bëjë me veprimin e drejtpërdrejtë citotoksik të limfociteve T të cilat shkaktojnë lizën e qelizave të cakut. Ky proces është plotësisht specifik për antigjen. Mundësia tjetër ka të bëjë

me krijimin e limfokinave indukuar me antigjene. Inuktimi i këtij procesi ka karakter rreptësisht specifik për antigjen, ndërkaq vet limfokinat veprojnë në mënyrë jospecifike (shih kap. 10. VI). Ato mund të shprehin veprim citotoksik ose mund të aktivizojnë shumë mekanizma të tjerë efektorë (p.sh. fagocitet) që shkaktojnë inflamacion dhe dëmtim të indeve (fig. 14-11).

Përfaqësuesi klasik i reaksioneve të tilla alergjike është tejndjeshmëria tuberkulinike. Histologjikisht për këtë reaksion është karakteristike infiltrimi me qeliza mononukleare dhe proteina plazmike (fibrinë). Në të njëjtën mënyrë lindin reaksionet alergjike ndaj agjentëve të tjerë brendaqelizorë (virusët, disa baktere, kërpudhat dhe parazitët), tejndjeshmëria e kontaktit si dhe inflamacionet granulomatoze, por edhe reaksionet ndaj antigjenëve të transplantatit dhe të tumoreve si dhe disa reaksione autoimune. Në rrethana të favorshme të senzibilizimit të njëjtat reaksione mund të nxiten me të gjitha antigjenet proteinike.

Në përmbyllje, në tabelën 14-8, janë dhënë të dhënat themelore për klasifikimin e reaksioneve alergjike, mekanizmat e shfaqjes së tyre si dhe sëmundjet e rëndësishme të shkaktuara nga reaksionet alergjike.

III. Transplantimi (shartimi) i indeve dhe i organeve

Pa i marrë në konsiderim shembujt e pakët kur indet dhe organet shartohen në bineqë njëvezorë, transplantimi gjithmonë ka të bëjë me futjen e indit antigjenikisht të papërputhshëm në organizmin e marrësit. Pa marrë parasysh shkallën e papërputhshmërisë antigjenike me shartin, marrësi do të përgjigjet ndaj secilit antigjen të shartit që i është i huaj, kurse na tash për tash nuk dimë sesi t'i shmangemi këtij reaksioni, por i kundërvihemi me procedura të rrezikshme e të pakëndshme imunosupresive. Megjithatë indet dhe organet duhet të shartohen sepse nga kjo kanë interes si të sëmurët ashtu edhe shoqëria.

Së pari, kur krahasohet përfundimi i mundshëm i gjendjes së të sëmurëve te të cilët bëhet shartimi përkatësisht nuk bëhet, shihet qart se i sëmuri me transplantat jeton më gjatë. Për shembull, vdekshmëria e të sëmurëve në dializë brenda vitit është e barabartë me vdekshmërinë e të sëmurëve me veshkë të shartuar gjatë vitit të parë pas transplantimit (periudhë kjo gjatë së cilës hudhen më së shumti veshkë).

E dyta, *kualiteti jetësor* i të sëmurit me organ të shartuar është shumë më i mirë se sa po të ishte mjekuar në mënyrë konverzive. Nuk guxojmë të harrojmë se i sëmuri i dializuar nuk urinon kurr dhe se përfundimisht është i lidhur për aparaturë, se duhet të ketë anastomozën a-v etj. E treta, *çmimi i mjekimit* është shumë më i ulët kur bëhet transplantimi. Sado që nuk duket simpatik, ky argument nuk bën të mospërfillet edhe në shoqëritë më të pasura sepse asnjë shoqëri me anë të dializës nuk mund t'i përfshijë në përkujdesje të gjithë të sëmurët renal, kurse çmimi i mijëra e mijëra dializave të shtrenjta rëndon së tepërmi mundësinë e kujdesit shëndetësor. Prandaj, edhe përkundër faktit se për asnjë transplantat nuk mund të themi me siguri se do të pranohet, përkundër rrezikut për jetën e të sëmurit dhe vështirësive për të gjetur dhuruesë, transplantimi i indeve dhe organeve nuk do të pushojë, por në mjekësinë klinike do të realizohet gjithnjë e më shpesh. Për këtë arsye vlen të njihen parimet themelore të tij.

Te transplantimi i indeve dhe organeve problemin më konstant dhe më të madh e paraqet përgjigjja imunologjike e nikoqirit ndaj shartit.

A. MEKANIZMAT IMUNOLOGJIKË TË REAKSIONIT NDAJ INDIT ALOGJENIK

Sipas numrit të qelizave që reagojnë gjatë kontaktit të parë me antigjenin, reaksioni ndaj aloantigjeneve është rreth 1000 herë më i fuqishëm sesa ndaj antigjeneve të zakonshme natyrore, duke përfshirë edhe ksenoantigjenet. Përveç kësaj, reaksioni ndaj aloantigjeneve dallon edhe për atë se nuk është e kufizuar (detyryar) në njohjen e njëhershme edhe të antigjeneve të veta. Në të vërtetë, përveç aloantigjeneve, limfocitet T njohin të gjitha antigjenet tjera ashtu që njëherësh njohin (dallojnë) antigjenin e huaj dhe një nga antigjenet e forta të pajtueshmërisë indore të organizmit të vet. Kompleksi i antigjenit të huaj dhe antigjenit të vet njihet në qelizë (rendom në makrofagë) e cila e paraqet (prezenton) antigjenin e huaj (fig. 14-12). Makrofagu e pranon dhe përpunon antigjenin e huaj dhe e eksponon në membranën e vet, kurse limfociti T dallon kompleksin e atij antigjeni dhe të antigjenit indor në membranën e makrofagut (fig. 14-12).

1. Aloreaktiviteti

Njohja e aloantigjeneve nuk kërkon njohjen e antigjeneve të veta HLA. Limfocitet T njohin aloantigjenet e forta si të tilla në qelizat e transplantatit alogjen. Në atë rast një limfocit T me receptorin e vet mund të njeh aloantigjenin, por gjithashtu edhe kompleksin e antigjenit të vet të fortë të përputhshmërisë indore dhe të antigjenit të huaj nga mjedisi rrethues (fig. 14-12). Ky reaktivitet i kryqëzuar e ka burim në atë që aloantigjenet e ndryshme përputhen në rreth 70%, dhe dallojnë në rreth 30% të aminoacideve; kjo bënë të mundur që limfociti T ndonjë aloantigjen ta +sheh∗ si antigjen të vet organizmit (pjesë identike të molekulës të aloantigjenit). Me fjalë të tjera, limfocitet T që njohin kompleksin antigjen i huaj nga mjedisi rrethues dhe antigjen i vet HLA e *gjithashtu* mund të njohin edhe ndonjë aloantigjen (dmth. MHC + antigjeni x = aloantigjeni). Këtu qëndron edhe shpjegimi i përgjigjes imunologjike të fuqishme ndaj aloantigjeneve: repertoari

i tërësishëm i limfociteve T është sortuar në timus, ashtu limfocitet T njohin antigjenet e mjedisit në kompleks të antigjeneve të veta MHC prandaj ato lidhen lehtë edhe pë aloantigjene, sepse aloantigjenet iu +duken∗ pikërisht si ai kompleks antigjenik. Duke qenë se receptorët për njohjen e antigjeneve te të gjithë limfocitet T janë të ndërtuar sipas një parimi të njëjt. është e qartë se shumë nga ata reagojnë me secilin aloantigjen.

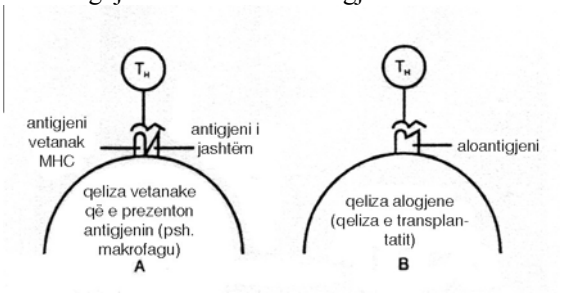


Figura 14-12. *Dallimi i mekanizmit të njohjes së antigjenit të huaj konvencional (A) dhe aloantigjenit (B) me limfocitet T.*
(A) antigjenin e huaj konvencional limfociti ndihmës T (T_H) e njeh në makrogagun vetanak ashtu që e njeh lidhjen e antigjenit të huaj dhe antigjenit të përputhshmërisë indore të grupit II të makrofagut (limfocitet citotoksike njohin antigjenet vetanakë të grupit I).
(B) T_H alloreaktiv nuk njeh antigjenet indorë të organizmit të vet por vetëm alloantigjenin në qelizën aloantigjene. limfocitet citotoksike aloreaktive njohin kryesisht aloantigjenet e grupit I.

Limfocitet ndihmëse të stimuluara prodhojnë limfokina me të cilat nxitin funksionet e limfociteve T citotoksike, limfociteve B dhe makrofagëve, ndërkaq stimulimi i limfcociteve T citotoksike (me interleukinën 2) bën që ato t'i vrasin qelizat e cakut duke njohur antigjenet indore të grupit I. Prandaj, reaksioni ndaj shartit, duke përfshirë edhe antigjenet e grupit I, do të jetë shumë më i fuqishëm nëse ai (sharti) përmban edhe antigjene indore të grupit II. Në atë rast aktivizimi i limfociteve ndihmëse do të fuqizojë vrasjen e qelizave të cakut që bartin aloantigjenë të grupit I. Duke qenë se gati të gjitha qelizat somatike bartin antigjene indo-re të grupit I, dhe vetëm disa antigjene të grupit II prania e këtyre të fundit në transplantat i jep rëndësi të pallogaritshme fiziopatologjike. Duke qenë se në reaksionin ndaj aloantigjeneve limfocitet T në qelizën e cakut njohin vetëm një antigjen (aloantigjen), për aktivizim veprues të reaksionit të tërësishëm aloantigjenët e grupit I dhe II mund të jenë në qeliza të ndryshme. Përzierja e qelizave në transplantat, ku disa bartin antigjene të gripit I, e disa të grupit II, do të shkaktojë reaksion të fuqishëm dhe hudhje të shpejtë. Këtu e gjejmë shpjegimin e ndikimit të të ashq. *leukocite udhëtare*. Është bërë e ditur se prania e leukociteve në shartin e ndonjë organi (p.sh. veshkës) e shpejton hudhjen e atij organi. Leukocitet janë shumë të begatshme me aloantigjene të grupit II (kurse veshka jo), prandaj ato antigjene leukocitare duke ngacmuar limfocitet T ndihmëse të nikoqirit e theksojnë reaksionin ndaj aloantigjeneve të grupit I të veshkës. Në pajtueshmëri me këtë, veshka e rrezatuar ose e kultivuar pak (për t'i humbur leukocitet) pranohet më mirë nga ajo e papërpunuar.

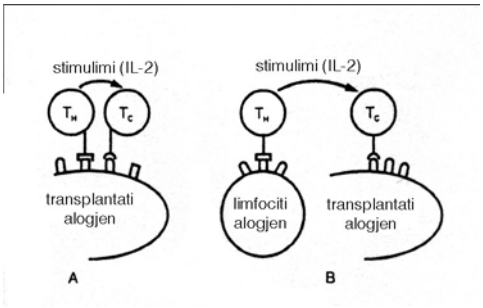


Figura 14-13. *Aktivizimi i limfociteve aloreaktive të marrësit me antigjenet alogjenë të transplantatit.*
(A) kur transplantati bartë antigjenet indorë të grupit I dhe grupit II, këta të fundit stimulojnë limfocitet ndihmëse T (T_H), ndërsa T_H pastaj stimulojnë limfocitet citotoksike T (T_C). Mirëpo, qelizat e transplantateve të rëndomtë jolimfocitare (p.sh. veshka, zemra, etj.) bartin vetëm antigjenet e grupit I, kështu që stimulojnë shumë dobët T_H; kështu, reakcioni i hudhjes do të ishte shumë i dobët.
(B) T_H mund të i stimulojnë edhe ata aloantigjene të grupit I që nuk gjenden në qelizat e transplantatit, por p.sh. në qelizat e dhënësit që rastësisht janë gjetur në transplantat (leukocitet). Edhe atëherë do të shkaktohet reakcion i fortë i T_C ndaj aloantigjeneve të grupit I.

Me antigjene indore të grupit II janë të pasura veçanërisht limfocitet B dhe makrofagët (së bashku me qelizat tjera që bëjnë paraqitjen e antigjeneve limfociteve T). Shumica e qelizave të tjera përmbajnë vetëm antigjenë të grupit I. Përveç në leukocitet bashkëudhëtare, antigjenë të grupit II gjejmë në organe vetëm edhe qelizat endoteliale (tabela 14-9).

2. Rrugët e imunizimit të nikoqirit (marrësit të transplantatit)

Para transplantimit me reaksione të kryqëzuara duhet të dëshmohet se pranuesi dhe dhuruesi nuk janë të imunizuar (zakonisht nëpërmjet të transfuzionit) në njeri tjetrin, nëse përgjigjja është pozitive, kërkohet dhurues tjeter. Prandaj, në kohën e transplantimit nikoqiri nuk është imun ndaj antigjeneve indore të dhuruesit.

Pranuesi në antigjenët inkompatibilë të dhuruesit mund të imunizohet në katër mënyra. Së pari, limfocitet e nikoqirit, pas krijimit të lidhjeve të gjakut dhe limfës, mund të hyjnë në shart dhe ashtu të ngacmohen. Së dyti, qelizat e transplantatit të dëmtuara gjatë operacionit mund të lëshojnë antigjene në gjakun qarkullues dhe të

***Tabela 14-9**. Shpërndarja e antigjeneve të forta të përputhshmërisë indore të grupit të II në endotelin enorë të organeve të njeriut që më së shpesht transplantohen*

ORGANI.	ARTERIET E MEDHA	VENAT E MEDHA	ARTERIET DHE VENAT E VOGELA	KAPILARET	ENDOTELI I SPECIALIZUAR[a]
veshka	+	+	++	+++	+++
mëlçia	-	-	-	b	+
pankreasi	-	-	++	++	b
zemra	+	+	++	+	++

a: te veshka kjo ka të bëjë me membranën glomerulare, te mëlçia me endotelin sinusal, kurse te zemra me endotelin e zgavrave të zemrës

b: nuk ka struktura të tilla.

shkaktojnë imunizim sistemik. Së treti, qeliza fiziologjikisht e ndërruar mund të shpjerë në lëshimin e antigjeneve membranore në qarkullimin e pranuesit. Dhe së katërti, në qarkullimin e nikoqirit mund të shkojnë qelizat limfatike të dhuruesit të cilat në shart janë gjendur për arsye se ato normalisht udhëtojnë nëpër inde. Si është thënë tashmë, këto leukocite +bashkëudhëare∗ janë posaçërisht shumë imunogjenike. Si duket në kuadër të tyre vendin më të rëndësishëm e zën qeliza dendritike e cila, si dhe makrofagu, bart shumë antigjene të grupit II dhe mund t'iu paraqesë limfociteve T antigjenet e huaja.

3. Mekanizmat qelizor të hudhjes së transplantatit alogjenik

Antigjenet dhe përbërësit tjerë të shartit alogjenik stimulojnë limfocitet dhe makrofagët fillimisht drejtpërsëdrejti dhe veçanërisht, e pastaj ato qeliza limfatike ngacmohen në mënyrë të ndërsjellë (reciprokisht) me anë të limfokinave dhe ashtu deri në fund fuqizohet reaksioni ndaj transplantatit. Posaçërisht limfocitet ndihmëse (T_H, T4+, CD4+) ngacmohen nëpërmjet njohjes specifike të aloantigjeneve të grupit II, kurse limfocitet T citotoksike (T_c, T8+, CD8+) stimulohen duke njohur në mënyrë specifike aloantigjenet e grupit I, ndërkaq makrofagët gjatë kontaktit me produktet e shkatërruara të qelizave aloantigjenik të dëmtuara nga iskiemia dhe ndërhyrja operative. Në mes tyre T_H dhe makrofagët stimulohen ashtu që T_H tajojnë limfokina që bëjnë të mundur grumbullimin e shtuar dhe aktivizimin e fuqizuar të makrofagëve, kurse makrofagët nga ana e tyre tajojnë interleukinën 1 (**IL-1**) e cila aktivizon të gjitha funksionet limfocitare.

Stimulimi i limfociteve ndihmëse (T_H) bënë që në to të ekspresionohen (shprehen) disa funksione: përveç tajimit të lëndës që i ngacmon makrofagët, ndodh ekspresionimi i receptorëve për insulinë, transferin dhe interleukinë 2 (**IL-2**). Stimulimi i limfociteve T citotoksike (T_c) me antigjen bënë që te ai të ekspresionohen receptorët për IL-2; kështu IL-2 i liruar prej T_H bëhet vepruese. IL-2 nxitë te T_c tajimin e interferonit-γ, kurse te T_H tajimin e lëndëve që shkaktojnë shumëzimin dhe diferencimin e limfociteve B. Kështu lirimi i limfokinave të nxitura nga IL-2 shkakton aktivizimin e qelizave limfocitare. Pjesët eferente (ekzekutive) të reaksionit sajohen nga kundërtrupat citotoksike (e të tjerë) specifike për të gjitha aloantigjenet e shartuara jokompatibile, nga T_c të aktivizuara të cilat bëjnë vrasjen e qelizave të shartit nëpërmjet reaksionit me aloantigjenët e grupit I (mund të zhvillohen edhe T_c specifike për aloantigjenët e grupit II) dhe makrofagët. Veç tjerash, makrofagët i ngacmonë edhe interferoni-γ i tajuar.

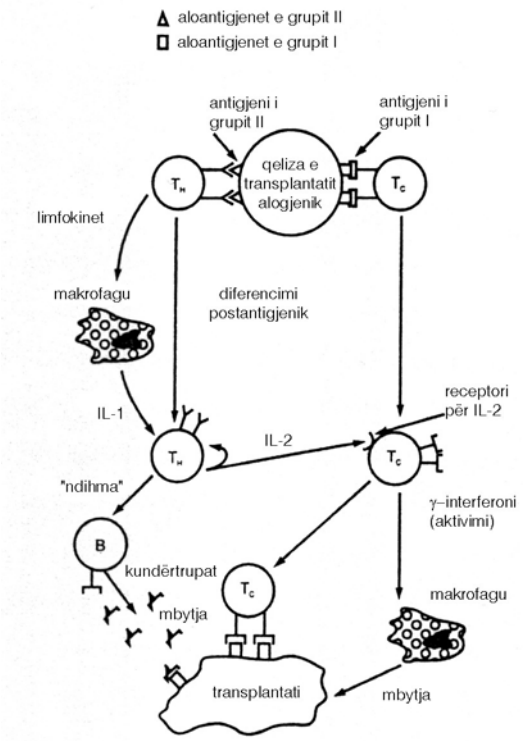


***Figura 14-14.** Mekanizmat qelizorë të hudhjes së transplantatit alogjen. Qeliza alogjene me antigjenet e veta indore të grupit Iistimulon limfocitin citotoksik T (T_C). Atëherë T_H tajon limfokinet e shumta që e stimulojnë vet ate, T_C, limfocitet B dhe makrofagët, kështu që shkaktohet shkatërrimi i transplantatit.*

Makrofagët e aktivizuar janë posaçërisht aktiv në shkatërrimin e shartit. Këto qeliza shkaktojnë koagulim intravaskular (psh. në kapilarët peritubularë renal) dhe fundërrim ekstravazal të fibrinës, gjë që tërthorazi e dëmton transplantatin. Kë aj i kontribuon edhe arginaza e etj.

4. Tipet e hudhjes së shartit alogjenik

Më së lehti është të përshkruhen duke u bazuar në atë kur fillon hudhja e transplantatit. Kjo për të sëmurin është jetike, kurse hollësitë qelizore dhe biokimike nuk janë mjaft të qarta në mënyrë që në bazë të tyre të bëhet tipizimi i hudhjes.

a) Hudhja hiperakute

Ka të bëjë me hudhjen e menjëhershme pas operacionit të transplantimit. Ndodh te 80% të marrësve (nikoqirëve) të cilët para transplantimit në serum kanë pasur kundërtrupa kundër antigjeneve të shartit. Në veshkë, në muret e kapilarëve glomerularë dhe peritubularë, vërehen sedimente të IgG-së dhe C3, në afërsi polimorfonuklearë dhe agregate trombocitesh.Për shkak të mikrotrombeve ndodh nekroza kortikale. Imunosupresioni nuk ndihmon.

b) Hudhja akute

Ngjan 1 deri 3 javë pas transplantimit. Përcillet me ethe dhe dridhje, pastaj ënjtje të shartit (gjatë shartimit të veshkës zhvillohet oliguria). Qeliza përgjegjëse për hudhje është limfociti T citotoksik, mirëpo në shkatërrimin përfundimtar të shartit merr pjesë edhe reaksioni qelizor i tejndjeshmërisë së vonshme, e ndoshta edhe kundërtrupat. Infiltrimi është mononuklear. Imunosupresioni (sidomos kortikosteroidet) është shumë i dobishëm.

c) Hudhja kronike

Disa muaj a vite pas transplantimit, funksioni i organit të shartuar nis e dobësohet, pa shenja të qarta të reaksionit hudhës. Ngushtohen enët e gjakut sepse u mufatet intima dhe pëlcet shtresa e brendshme elastike. Endoteli është i padëmtuar, mirëpo në disa pjesë të murit ngjiten grumbuj trombocitesh dhe fibrina. Shpesh kjo masë përmban IgM dhe komplement. Kjo shtresë shpejt e mbulon endotelin duke u inkorporuar në intimë. Imunosupresioni nuk ndihmon prandaj nuk duhet aplikuar sepse ai vetvetiu është i rrezikshëm.

B. PARIMET E PËRGJITHSHME TË TRANSPLANTIMIT KLINIK

Për transplantimin klinik të indeve dhe organeve më së shumëti përvojë është fituar prej shartimit të veshkave. Numri i veshkave të transplantuara është aq i madh sa nga rezultatet mund të nxirren përfundime të dobishme të aplikueshme edhe për organet tjera që shartohen.

1. Zgjedhja e dhuruesve - rëndësia e përputhshmërisë indore

Përputhshmëria e grupeve të gjakut të dhuruesit dhe pranuesit është kusht i pashmangshëm për transplantim. Pa atë përputhshmëri shartimi nuk bëhet.

Rëndësinë shumë të madhe të përputhshmërisë në mes të dhuruesit dhe nikoqirit në antigjenet HLA te shembulli i shartimit të veshkës e tregon tabela e mëposhtme.

Përputhshmëria në antigjenet HLA është treguar shumë e rëndësishme gjatë transplantimit të palcës eshtërore; për organet tjera të dhënat janë shumë të varfëra për arsye se dhuruesit gjenden vështirë (d.m.th. shartohen pa u seleksionuar dhuruesit kompatibil).

Te shembujt e dhuruesve pa afërsi gjaku pajtueshmëria në antigjenet HLA-A, B dhe C lejon krejt pak përmirësim (10%) të jetueshmërisë së transplantatit. Përputhshmëria në antigjenet e grupit II (HLA-D) duket më e rëndësishme sepse lejon përmirësim më se 15%. Kjo i përshkruhet aftësisë së antigjeneve të grupit II që të ngacmojnë fuqishëm limfocitet T ndihmëse, vendimtare në rregullimin e intenzitetit të përgjigjes imunologjike. Përputhshmëria në HLA-A, B, C bëhet më vepruese krahas përputhshmërisë në HLA-D. Për këtë arsye sot si parim strategjik merret përputhshmëria në HLA-D krahas përputhshmërisë sa më të mirë në HLA-A, B dhe C.

2. Marrja e shartit

Pasja e transplantatit fiziologjikisht cilësor paraqet problemin kyç organizativ, teknik dhe juridik të transplantimit. Iskiemia e dëmton shpejt shartin prandaj bëhen orvatje që iskiemitë e nxehta (në temperaturë trupore) dhe të ftohta (nën 32EC) të zgjasin sa më pak. Kjo paraqet vështirësinë më të madhe kur sharti merret nga kadavra.

Në parim, iskiemia e nxehtë nuk guxon të zgjat më shumë se 1 deri 3 minuta (për veshka pranohet si maksimum koha prej 45 minutave). Kur me infuzion të tretjeve fiziologjike të ftohta (të pasura me kalium) arrihet kufiri prej 32EC, iskiemia guxon të zgjasë disa orë; në +4E veshka e infunduar përjashtimisht mbahet edhe deri në 100 orë. Duke qenë se në atë fazë të transplantimit nuk ekzistojnë teste të shpejta dhe të mira për vlerësimin e shartit, pas iskiemisë së zgjatur ndonjëherë shartohet organi i dëmtuar a madje edhe i shkatërruar.

Nga dhënësi kadaverik, i vdekur nga shkaqe trurore nën kontrollin mjekësor do të duhej të merren më shumë organe. Në parim, me tretje të ftohtë infundohet arteria prurëse, krahas ligaturës së aortës. Mëlçia dhe veshkat mund të merren edhe nga dhurues që kanë vdekur nga infeksioni; megjithëse ato organe merren nga të sëmurët kardiak ose prej dhënësve nga të cilët më parë janë marrë zemra dhe mushkëritë.

3. Vlerësimi i procesit të hudhjes

Për sistemin imunologjik ind caku në transplantatin e veshkës janë enët e gjakut, në shartin e lëkurës mikrovazat, kurse në zemër fijet muskulare dhe qelizat jokontraktile (shih tabelën 14-9).

Në vlerësimin e procesit të hudhjes së transplantatit më së shpeshti shfrytëzohen shenjat e pamjaftueshmërisë së organit të shartuar. Fatëkeqësisht, këto shenja shfaqen vetëm pasi që procesi i hudhjes ka përparuar. Prandaj për zbulimin me kohë të reaksionit imunologjik duhet shërbyer me teste imunologjike. Ekzistojnë dy grupe të testeve të tilla: me njerin zbulohet imuniteti specifik i nikoqirit ndaj antigjenëve të dhënësit, kurse me tjetrin kërkohet aktivizimi imunologjik jospecifik i nikoqirit. Në grupin e parë përcaktohen kundërtrupat e nikoqirit ose limfocitet T citotoksike specifike për antigjenet e dhuruesit, kurse në të dytin matet inkorporimi i izotopeve në mononuklearët e gjakut periferikë (si masë e ngacmimit të tyre) dhe gjendja e përgjithshme e limfociteve rregullatore (shih pjesën V.). Prania e titrit të kundërtrupave ndaj antigjeneve të dhuruesit paraqet shenjë të keqe prognostike, madje edhe kur

pas mjekimit funksioni i oraganit përmirësohet. Raporti normal (2:1) i limfociteve ndihmëse kundrejtë atyre supresore krahas mjekimit imunosupresiv tregon për hudhjekurse përpjestimi i zvogëluar për qetësim klinik të procesit.

4. Imunosupresioni

Sa herë që dhuruesi dhe pranuesi i transplantatit nuk janë antigjenikisht të përputhshëm, për të jetuar sharti ka nevojë të aplikohet imunosupresioni. Për këtë qellim përdoren procedura jospecifike siç është rrezatimi i organeve limfatike dhe administrimi i serumit kundërlimfocitar, citostatikëve ose i kortikosteroideve. Mjekimi i tillë e zvogëlon reaktivitetin imunologjik ndaj të gjitha antigjeneve, prandaj edhe infeksioni normalisht i parrezikshëm mund të bëhet fatal.Te personat e imunosuprimuar shtohet numri i tumoreve malinje, shfaqja dhe rritja e të cilëve ka lidhje me infeksionet virale: citomegalovirusi me sarkomë multifokale të Kaposit, herpesi simpleks me karcinomë të qafës së mitrës dhe të buzëve, virusët papillomatozë me ndërrime malinje në lëkurë dhe virusi Epstein-Barr me sëmundje limfoproliferative (limfoma-B poliklonale). Kundër këtyre tumoreve ndihmojnë barërat antivirale të cilat zakonisht nuk veprojnë në qelizat tumorale.

Në parim imunosupresioni nuk menjanohet asnjëherë plotësisht, edhe pse te disa të sëmurë transplatati ka jetuar edhe pas ndërprerjes së imunosupresionit. Përfundimet e tilla fatlume sigurisht duhet të falenderojnë zhvillimin e qelizave supresore të nikoqirit, specifike për antigjenet e dhuruesit.

Efikasitetin e imunosupresionit e ka rritur ndjeshëm ciklosporina A.

C. TRANSPLANTIMI I INDEVE DHE ORGANEVE TË VEÇANTA

Përvoja dhe sukseset më të mira janë arritur me transplantimin e veshkave dhe palcës eshtërore. Gjithnje e më shumë po shartohen edhe organet tjera Transplatimi i indeve jolimfatike nga pikëpamja biomedicinale dallon qenësisht nga shartimi i indeve limfatike.

1. Transplantimi i indeve jolimfatike

Transplantohen veshka, zemra, zemra dhe mushkëritë, pankreasi, lëkura dhe kornea, si dhe lëndet jobiologjike, më shpesh në formë protezash.

***Tabela 14-10**. Jetueshmëria e transplantatit të veshkës varësisht nga përputhshmëria në antigjenet HLA në mes të dhuruesi dhe nikoqirit (marrësit)*

	JETUESHMERIA E SHARTIT (VITET)		
DHURUESI	1	5	gjysëmkoha e jetueshmërisë[a]
HLA-identike	85-90%	75-80%	34
HLA-gjysëmidentike (prind-fëmijë)	70-75%	50-55%	11
paafërsi (shart nga i vdekuri)	rreth 55%	30-35%	7,5

[a]Vlerësuar nga lakorja e humbjes së sharteve pas vitit të dytë

a) Veshka

Në tabelën 14-10 janë paraqitur rezultatet e bashkuara për transplantimin e veshkës në botë. Ato janë shumë inkurajuese bazuar në sukseset e arritura në vitet e gjashtëdhjeta, kur shartimi ka filluar dhe kur numri më i madh i sharteve është hudhur brenda dy viteve.

Në rezultatin e transplantatimit të veshkës ndikon përputhshmëria-HLA e dhuruesit dhe pranuesit, gjinia dhe mosha e tyre, tranplantimi i mëparshëm (i dyti është më pak i sukseshëm), transfuzionet e mëparshme të gjakut dhe prania e kundërtrupave.

Rezultatet dallojnë edhe nga spitali në spital.

Ndikimi i transfuzioneve është zbuluar te të sëmurët në dializë të cilët marrin shumë transfuzione (e disave pastaj iu transplantohet veshka). Tri deri dhjetë transfuzione të mëparshme ndikojnë mirë në jetueshmërinë e shartit. Kjo iu përshkruhet dy faktorëve: a) pranuesi potencial krijon kundërtrupa ndaj antigjeneve HLA ndaj të cilave (sipas parimit të kontrollit-Ir) është reaktiv. Duke qenë se para transplantimit gjithnjë bëhet reaksioni i kryqëzuar, bartësit e atyre antigjeneve përjashtohen në kuadër të dhuruesve, prandaj transplantohet veshka e dhuruesit i cili +tërthorazi∗ seleksionohet si ai që bart antigjene ndaj të cilave pranuesi reagon dobët; b) imunizimi në antigjenet HLA mund të ngacmojë limfocitet supresore ose të nxisë prodhimin e kundërtrupave mbrojtëse (+facilituese∗). Posaçërisht në këtë drejtim janë vepruese kundërtrupat kundër antigjeneve të grupit II: duke mbuluar ato antigjene pamundësojnë aktivizimin e limfociteve ndihmëse të nikoqirit, e më këtë edhe hudhjen e tranplantatit (fig. 14-15).

As pas 20 vitesh dhuruesit e veshkës nuk e kanë të dëmtuar funksionin e veshkës. Si duket ka diçka më shumë hipertensione te personat me predispozicion. Gratë me veshkë të shartuar mund të lindin normalisht.

b) Zemra

Në disa vitet e fundit jetueshmëria e të sëmurëve me zemër të transplantuar është përmirësuar shumë, prandaj sillet rreth 80% në vitin e parë, ashtu që gjysma e tyre mund të presin pesë vjetorin e jetueshmërisë.

Zemra ju shartohet të sëmurëve me insuficiencë të zemrës të shkallës IV që më nuk mund të mbahet me mjekim konzervativ. Pjesa më e madhe e të sëmurëve ka kardiomiopati, idiopatike, virale a iskiemike. Eshtë i kundërindikuar operacioni në rast infeksioni, kanceri, infarkti i mushkërive, hipertensioni pulmonar dhe mosha mbi 50 vjet.

Bëhen përpjekje që fillimi i hudhjes të zbulohet nëpërmjet regjistrimeve të vazhdueshme të EKG-së, ekzaminimeve dhe biopsive të sharteve. Biopsia bëhet njëherë në javë, endomiokardialisht, nëpër venë.

Hudhja akute përfshin infiltrimin mononuklear intersticial dhe zvogëlimin e voltazhës në disa derivacione të EKG-së. Hudhja kronike karakterizohet si aterosklerozë e shartit, sigurisht si pasojë e dëmtimit imunologjik të endotelit të artereve koronare në transplantat. Imunosupresioni ndihmon te hudhja akute por jo edhe te hudhja kronike.

c) Zemra dhe mushkëritë

Deri tash janë kryer disa dhjetra ndërhyrje, me jetueshmëri prej dy javësh deri 3,5 vite. Aplikohet në rast të hipertensionit të rëndë pulmonal (sindroma Eisenmenger, shih kap. 25. VI). Mushkëritë dhe zemra nxirren dhe shartohen veçmas

Trasnplantati nuk ka nerva, enë limfatike dhe vaza bronkiale, mirëpo kjo pak ndikon në funksionin e tyre. Frymëmarrja është normale e në të ndikojnë krejt pak PO_2 dhe PCO_2 në gjakun arterial. Lidhjet limfatike vendosen për dy javë. Deri atëherë jepen diuretikë në mënyrë që të evitohet edema e mushkërive.

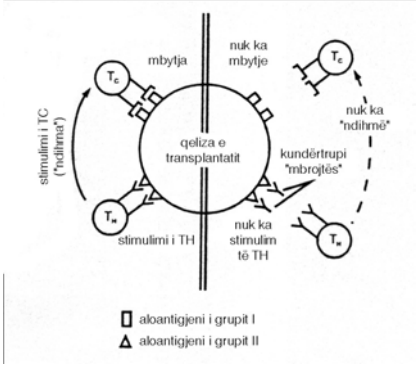


Figura 14-15. *Mekanizmi i veprimit të kundërtrupave mbrojtës.*
Majtas: në shembullin ku nuk ka kundërtrupa mbrojtës aloantigjeni i grupit II stimulon T_H (limfocitin ndihmës T), ky stimulon ("ndihmon") T_C (limfociti citotoksik T)i cili pastaj mbyt qelizat e transplantatitme njohjen e antigjeneve të grupit I.
Djathtas: kundërtrupat kundër antigjeneve të grupit II pengojnë stimulimin e T_H, e me këtë edhe të gjitha reakcionet e mëtejme, kështu që transplantati nuk hudhet.

Pas dhjetë ditësh konstatohet insuficiencë e lehtë respiratore, ethe dhe hijesim i grafisë së rentgenit. Simptomat tërhiqen pas dhënies së kortikosteroideve, prandaj mendohet se janë pasojë e fillimit të hudhjes. Hudhja kronike përfshin bronkiolitin obliterues dhe mbylljen e enëve të gjakut. Simptomat e shpeshta bronkitike të mëvonshme rrjedhin nga denervimi: i sëmuri nuk është i vetëdijshëm për sekretin në rrugët e frymëmarrjes, por e ka të dëmtuar edhe funksionin ciliar të tyre. Në përgjithësi mushkëritë hudhen para zemrës.

ç) Mëlçia

Transplantimi i mëlçisë më së shpeshti bëhet në rast të hepatitit kronik aktiv, cirozës alkoolike, atrezionit biliar ose tumoreve. Në rastet kur është kryer për shkak të metastazave në mëlçi, ato shpesh janë shfaqur shpejt përsëri.

Në vitin e parë jetueshmëria është 68%. Për imunosuprimim parapelqehen ciklosporina A dhe kortikosteroidet. Hipoksia para shartimit ka ndikim të ndjeshëm në sukse; qelizat endoteliale janë me të ndjeshme se ato parenkimale. Vështirësi të madhe teknike paraqet rikonstruksioni i sistemit biliar.

d) Pankreasi

Më së shpeshti ju transplanohet diabetikëve uremikë, te të cilët transplantohet edhe veshka. Sukseset janë më të vogëla se për organet tjera: jetueshmëria e shartit në vitin e parë është 25%. Gjthsej, deri në fund të vitit 1983. janë bërë 400 transplantime, kurse deri në fund të vitit 1985. kanë jetuar 85 transplantate.

Rrezikun më të madh e paraqet tromboza vaskulare; pankreasi lidhet për qarkullimin e gjakut ne vend te shpretkës së menjanuar, e kjo pankreasit nuk i përgjigjet per nga madhësia. Transplantohet i tërë organi ose ishujtë e izoluar të Langerhansit. Organi mund të ruhet në të ftohët deri në 10 orë. Pas shartimit, glukoza në gjak normalizohet brenda disa orësh. Hiperglikemia nuk është shenjë e sigurt për hudhjen e transplantatit sepse vonon pas hudhjes.

Ishujt e Langerhansit shartohen në mëlçi, shpretkë ose nën kapsulën e veshkave. Procedura teknike është më e lehtë, mirëpo përmirësimi i funksionit endokrin është më i dobët. Ishujt izolohen duke lidhur kanalin kryesor ekskretues të pankreasit ose duke injektuar në të lëndë që menjëherë forcohet (ndonjë polimer).

Qellimi i transplantimit është normoglikemia, dhe jo vetëm pavarësia nga insulina. Procedura do të jetë gjithnjë e më e rëndësishme sepse brenda vitit në një milion njerëz zbulohen 50 diabetikë të varshëm nga insulina.

e) Lëkura

Transplantimi i lëkurës bëhet si masë e përkohshme te njerëzitë që kanë pësuar djegie të rënda (fëmijët) në mënyrë që të pengohet humbja e lëngjeve deri në kohën e kalimit të shartit autolog. Pranimi është shumë i dobët sepse lëkura është e pasur me antigjene indore të grupit të II. Imunosupresioni nuk ndihmon.

ë) Shartimi i lëndëve joantigjenike

Kornea i ka të shprehura dobët antigjenet e grupit I, por nuk ka antigjene të grupit II. Edhe nëse ndodh imunizimi, zhvillohet supresioni, dhe jo aktivizimi i sistemit imun. Në të kundërten ndihmon imunosupresioni me kortikosteroide. Reaksioni do tëjetë më i dobët sa më drejtë qendrës së kornes së nikoqirit të ketë vendosje sharti. Sukseset janë të mëdha edhe për shkak të reaksionit të dobët imunologjik, si dhe për arsye të gjetjes dhe ruajtjes së lehtë te transplantatit.

Protezat prej lëndëve jobiologjike më shpesh shfrytëzohen për të zëvendësuar nyjëzimet e sëmura. Duke mos llogaritur prishjen e protezës për shkak të infeksionit të thellë dhe sepsës pasuese (0,5 deri 20%), lirimet e mëvonshme të protezës i përshkruhen lidhjes së dobët të çimentos dhe të ashtit, por edhe alergjis ndaj metaleve. Nga fërkimi ndodh që metalet e protezës (Cr, Co, Mn, Zn) të lirohen në gjakun qarkullues, prandaj në to lind reaksioni alergjik i cili e shliron protezën. Njëmend, janë më të mira protezat ku metali nuk fërkohet për metal por për plastikë.

2. Transplantimi i indeve limfatike (palca eshtërore)

Duke qenë se organet tjera limfatike tash për tash te njerëzit nuk shartohen (do të vinte në konsiderim transplantimi i timusit te imunodeficiencat përkatëse), shartimi i organeve limfatike ka të bëjë me transplantimin e palcës eshtërore.

Transplantimi i indeve limfatike dallon qenësisht nga shartimi i indeve tjera: deri sa gjatë transplantimit të indeve jolimfatike kujdesemi vetëm për funksionin e transplantatit dhe për atë që nikoqiri të mos e hudhë. gjatë transplantimit të indeve limfatike kërcnohet edhe

rreziku plotësues nga reaksioni i qelizave imunokompetente të shartit ndaj antigjeneve të nikoqirit. Njëmend. kjo shpesh ndodh te transplantimi i palcës eshtërore, kurse reaksioni kundër pranuesit manifestohet si *sëmundje e transplantatit*: sëmundje të cilën njeriu e ka shkaktuar me ndërhyrjen e tij në proceset natyrore.

a) Procedura dhe rezultatet e shartimit të palcës eshtërore

Palca eshtërore, parimisht merret nga vëllezërit dhe motrat e nikoqirit i cili me ata i ndanë të dy kromozomet e gjashta homologe (që bartin kompleksin e gjeneve HLA). Dhurues të tillë teorikisht janë 25% në një familje. Pranuesi dhe dhuruesi janë, prandaj, të përputhshëm në të gjitha antigjenet HLA.

Palca eshtërore merret duke aspiruar me gjylpër injketimi në shumë pika të kristes iliaka. Qelizat kalohen në tretje fiziologjike, nga suspensioni menjanohen topthat yndyrorë të rrezikshëm, dhe pastaj jepen në infuzion. Bëhen përpjekje që të jepen së paku $3x10^8$ qeliza/kg të peshës trupore.

Palca eshtërore ju transplantohet të sëmurëve me anemi aplastike të rëndë ose me imunodeficiencë të rëndë të kombinuar (T dhe B). Kohëve të fundit kombinohet me terapi të rëndë citostatike dhe radiologjike të disa lloje dhe forma të leukemive.

Para transplantimit pranuesi (nikoqiri) merr doza të mëdha citostatikësh (ciklofosfamid, prokarbazin) si dhe dozë të lartë të rrezeve rentgen në gjithë trupin, krahas mrojtjes së gjëndrrave seksuale dhe mushkërive. Me këtë për shkak të shkatërrimit të qelizave limfatike të marrsit mundësohet pranimi i shartit, e te leukemitë edhe shkatërrimi i qelizave tumorale. Për shkak të imunosupresionit të rëndë i sëmuri mbahet në kushte plotësisht sterile. Riaktivizimi i hematopoezës nis pas 2 deri 4 javësh, kurse ringjallja imunologjike shumë më vonë.

Besueshmëria për jetueshmëri të gjatë (pas dy deri tri vitesh arrihet pjesa e rrafshët e lakorës së jetueshmërisë) e të sëmurëve pa proliferim malinj është në 50 deri 80%, kurse për ata me leukemi më pak, varësisht nga besueshmëria për t'u rikthyer sëmundja.

Mos pranimi i transplantatit njihet në bazë të mospërmirësimit të limfohematopoezës. Shkaku kryesor i vdekjes është pneumonia intersticiale (e shkaktuar nga citomegalovirusi më shpesh krahas sëmundjes së transplantimit). Zhvillohen edhe steriliteti, katarakta, kardiomiopatia, cistiti hemoragjik dhe leukoencefalopatia. Komplikimi kryesor është sëmundja e transplantimit.

b) Sëmundja e transplantimit

Sëmundja e transplantimit parasëgjithash lind për shkak të reaksionit të shartit kundër nikoqirit (angl. graft-versus-host reaction, GVHR), përkatësisht për shkak të reaksionit të qelizave limfatike të pjekura të kaluara në pranuesin e imunosuprimuar. Pranuesi është i imunosuprimuar në mënyrë që sistemi i tij imunologjik (ose mbetjet e tij) të mos e hudhin shartin dhe që në organet limfohematopoetike të bëhet vend për qelizat e transplantatit. Pranimi i transplantatit është qellimi i secilit transplantim prandaj ndërmirret gjithçka që ai të ketë sukses.

Qelizat mëmë nga palca eshtërore dhe pasardhët e tyre pavarësisht nga shkalla e paafërsisë antigjenike me nikoqirin, nuk do të reagojë kundër antigjeneve të tij. Qelizat mëmë nuk përgjigjen sepse nuk janë të afta, kurse pasardhset e tyre të pjekura nuk përgjigjen sepse janë tolerante ndaj antigjeneve të pranuesit. Në të vërtet, toleranca imunologjike është dukuri që mësohet, ku sistemi imunologjik si të veten nuk njeh atoantigjene që i janë të koduara gjenetikisht, por ato me të cilat vjen në kontakt gjatë kohës së pjekshmërisë së tyre. GVRH e shkaktojnë limfocitet e *pjekura* të dhuruesit që gjenden në transplantat në kohën e marrjes së palcës eshtërore. Menjanimi i tyre nga sharti do ta evitonte shfaqjen e GVRH; fatkeqësisht, duket se në ato raste transplantati pranohet më vështirë dhe se leukemia përsëri shperthen. Limfocitet T nga popullata e qelizave të palcës eshtërore ka mundësi të menjanohen me ndihmën e kundërtrupave specifike, nëpermjet centrifugimit special, lëshimit të qelizave nëpër kolonat e përgatitura posaçërisht të cilat bëjnë që limfocitet T të ngelin aty. etj.

Në thelb të patogjenezës së sëmundjes së transplantimit gjendet sulmi i limfociteve T të dhuruesit në indet e pranuesit. Në përgjithësi, intenziteti dhe natyra e këtij reaksioni varen nga tri grupe faktorësh: a) tipi dhe renditja e antigjeneve të sulmuara ndikon në patogjenezën e GVHR, kurse varet prej dallimeve gjenetike në mes të dhuruesit dhe pranuesit. Dallimet në antigjenet e grupit II e fuqizojnë reaksionin, kurse antigjenet e cakut në parim janë antigjene të dobëta të pajtueshmërisë indore sepse gjithmonë zgjedhet dhuruesi i palcës eshtërore me HLA-identik; b) Vetë GVHR e fuqizon imunosupresionin e shkaktuar më parë, kurse thellësia e imunosupresionit ndikon vesndosmërisht në ecurinë e sëmundjes (imunosupresioni më i fortë nënkupton edhe formë më të rëndë të sëmundjes). Imunosupresioni mund të çrregulloj imunorregullimin deri në nivelin e proliferimit të pakontrolluar të limfociteve B. Imunosupresioni i pjesshëm zakonisht zgjatë 300 deri 400 ditë pas shartimit, kurse te reaktiviteti normal imunologjik shpesh duhet të pritet edhe deri në katër vjet, sidomos te personat që e kanë perjetuar GVHR. Janë të dobësuara të gjitha funksionet imunologjike, më shpesh konstatohet pakësim i numrit të limfociteve T ndihmëse (CD4+), pastaj rritje të numrit të limfociteve supresore (CD8+); c) infeksionet pshoqëruese (për shkak të imunosupresionit) e profilizojnë ecurinë e sëmundjes dhe zakonisht shpien në vdekje. Infeksioni me citomegalovirus (që është i shpesht dhe shumë i rëndë) mund të nxit atakun e limfociteve T ndaj qelizave të infektuara, e ashtu edhe dëmtime të tjera imunopatologjike. Janë të rrezikshme edhe infeksionet me adenovirus dhe *Pneumocystis carinii.*

Sëmundja e transplantimit shfaqet në dy forma klinike. Ajo *akute* zhvillohet brenda 100 ditëve as shartimit, dhe përcillet me prushimë lëkurore, hepatit, barkqitje dhe përmirësim të vonuar të hematopoezës dhe limfopoezës. Forma *kronike* zhvillohet nga 70 deri në 400 ditë pas shartimit dhe ka

pamje klinike të qartë. Ndërrimet lëkurore fillimisht janë inflamatore, e më vonë kalojnë në fibrozë subakute, me teleangioektazi dhe kontraktura të nyjave. Zhvillohen edhe ndërrime në buzë (të ngjashme me ato të sëmundjes *lichen planus*) me humbje të pështymës, ngushtim të ezofagut dhe të rrugëve të frymëmarrjes, e ndonjëherë dhe miozit e serozit. Sëmundja njëmend i ngjason *sklerodermisë*, mirëpo nuk ka dëmtime tipike renale. Histologjikisht zbulohet infiltrim i theksuar qelizor dhe reaksion enorë, ngjashëm me atë te sëmundjet e indit lidhor.

Sëmundja e transplantimit mjekohet me imunosupresion farmakologjik (!) dhe duke e mbrojtur të sëmurin nga infeksionet (izolim, antibiotikë). Varësisht nga qendra e transplantimeve, GVHR kronike shfaqet në 15 deri 40% të të sëmurëve. Imunosupresioni (me kortikosteroide, azatioprim dhe ciklosporinë A) e ndalon sëmundjen te 1/3 e të sëmurëve, por te 3 e shpejton vdekjen si pasojë e infeksionit.

c) Shartimi i palcës eshtërore autologe

Bëhet fjalë për mjekimin e leukemive, limfomës por edhe të tumoreve solide. Në thelb mundësonaplikimin në realitet të dozave vdekjeprurëse të citostatikëve ose të rrezatimeve të cilat më mirë i shkatërrojnë qelizat tumorale por që edhe e dëmtojnë më fort palcën eshtërore të të sëmurit.

Palca eshtërore e të sëmurit merret në fazën e remisionit të tumorit dhe i nënshtrohet ngrirjes së thellë. Të sëmurit pastaj i jepen doza të mëdha të citostatikëve ose të rreatimit dhe menjherë pastaj i këthehet palca eshtërore e tij e deponuar, e cila e shpeton nga vdekja limfohemapoetike.

Ndonëse ecurinë e përcjellin shumë probleme (imunodeficienca e rëndë e rrezikshme, sanimi i ngadalshëm imunohematologjik, këthimi i tumoreve), Merret gjithnjë e më shumë sepse është mjaft i thjeshtë dhe zgjedhje e vetme në mjekimin e tumoreve që nuk reagojnë në protokolet e rendomta të mjekimit.

IV. Testet e reaktivitetit imunologjikë

Ekzistojnë shumë teste nëpërmjet të cilave maten funksionet imunologjike dhe çrregullimet e tyre. Ato kryesisht realizohen në laboratore të specializuara dhe shërbejnë për vënien e diagnozës, prognozimin e sëmundjeve imunologjike dhe përcjelljen e mjekimit të tyre. Me anë të këtyre testeve përpiqemi të japim përgjigje në këto pyetje:

1. A janë funksionet imunologjike normale (statusi imunologjik),
2. A ekziston përgjigjja imunologjike e pritur ndaj shkaktarëve të sëmundjeve infektive
3. A i dëmton indet dhe organetreaksioni imunologjik ndaj antigjeneve ubikuitare (të rendomta) a antigjeneve të tjera të jashtme (alergjia),
4. A ekziston reaksioni imunologjik kundër antigjeneve të veta (sëmundjet autoimune),
5. A ekziston reaksioni imunologjik kundër antigjeneve indore të huaja (transplantimi i organeve) dhe
6. A ekziston përgjigjja imunologjike ndaj antigjeneve tumorale (tumoret malinje).

Në bazë të rezultateve të testeve të zgjedhura drejt mund të fitohen përgjigjet e nevojshme në pyetjet e vëna.

A. STATUSI IMUNOLOGJIK

Me përcaktimin e statusit imunologjik mësojmë se a janë të pranishëm të gjithë pjesëmarrësit e përgjigjes imunologjike (qelizat imunokompetente, sistemet efektore) dhe a janë funksionalisht aktiv. Përcaktimi i gjendjes imunologjike është i dobishëm te të gjitha sëmundjet imunologjike, e veçanërisht te imunodeficiencat.

1. Të dhënat hematologjike

Të dhënat për numrin e limfociteve, (**qelizat imunokompetente**) monociteve dhe granulociteve fitohen me numrimin e leukociteve dhe me pasqyrën diferenciale të gjakut. Gjatë imunodeficiencave të rënda e primare numri i limfociteve paraqitet i zvogëluar përgjithmonë ($<1x10^9/L$), mirëpo limfopenia shfaqet edhe te sëmundjet tjera (psh. virozat, sëmundjet autoimune, malnutricioni etj). Imunodeficiencat e rënda mund të shfaqen edhe pa pasur zvogëlim të numrit të limfociteve.

a) Limfocitet B

Limfocitet B të gjakut periferik në membranën e tyre kanë të lidhura imunoglobulina, receptorë për C_3 dhe fragmentin Fc të IgG (këta receptorë gjenden edhe në membranën e monociteve dhe të disa limfociteve T) Imunoglobulinat membranore vihen në dukje me anë të kundërtrupave kundërimunoglobulinikë të shënuara me ngjyrë fluoreshente. Me ndihmën e kundërtrupave kundër imunoglobulinave të caktuara mund të diferencohen limfocitet B me imunoglobulina të klasës përkatëse në sipërfaqe. Pastaj, mundësi tjetër paraqesin kundërtrupat monoklonalë kundër antigjeneve karakteristike për limfocitet B të gjithëmbarshme a për prekursorët (paraardhësit) e tyre (format e papjekura). Mund të shfrytëzohen edhe testet për të ashtuquajturat rozeta të induktuara ku limfociti B i lidhë eritrocitet e dashit (E) në të cilat janë të lidhura kundërtrupat (kt) e klasës IgG (rozeta-EA) a të klasës IgM dhe komplementi (rozeta-EAC).

b) Limfocitet T

Limfocitet T kanë receptorë membranorë karakteristikë dhe receptorë për eritrocitet e dashit. Ato antigjene mund të detektohen me ndihmën e kundërtrupave monoklonale. Vazhdon të shfrytëzohet ende edhe teknika e të ashtuquajturave rozeta spontane e cila bazohet në li-dhjen e eritrociteve të dashit (E) për receptorët e membranës së limfocitit T (rozeta-E). Nënklasat e limfociteve T (limfocitet T-ndihmëse, T-supresore) mund të dallohen në bazë të receptorëve për fragmentin Fc të IgM-së (T-ndihmëse) ose të IgG (T-supresore) me ndihmën e teknikave me rozeta a me kundërtrupa monoklonale specifike për antigjenet e limfociteve T-ndihmëse përkatësisht T-supresore.

c) Aftësia e limfociteve për t'u ndarë

Limfocitet normale në kulturë ndahen nën ndikimin e mitogjenëve (substancave që në mënyrë jospecifike, joimunologjike, shkaktojnë shumëzimin e të gjitha kloneve limfocitare pavarësisht nga specificiteti antigjenik). Disa mitogjenë, si psh. fitohemaglutinina (PHA) dhe konkanavalina

Tabela 14-11. *Vlerësimi i reaktivitetit imunologjik*

LËMIA E EKZAMINIMIT	ÇKA EKZAMINOHET	TESTI
I. STATUSI IMUNOLOGJIK		
qelizat imunokompetente	numri i limfociteve	numri i leukociteve dhe pasqyra
	numri i monociteve	diferenciale e gjakut
	numri i granulociteve	
	limfocitet B	imunofluerscenca me kt antiimunoglobulinik poliklonal, kt^p monoklonale rozetat-EA rozetat-EAC
	limfocitet B imaturë	imunofluor. me kt monoklonalë, rozetat-m
	limfocitet T	imunofluor. me kt monoklonalë, rozetat-E
	limfocitet T supresore	imunofluor. me kt monoklonalë, rozetat-EA(IgG)
	limfocitet T ndihmëse	munofluor. me kt monoklonalë, rozetat-EA(IgM)
	limfociti T aktiv	rozetat-E aktive
	aftësia e Ly për t'u ndarë	Transformimi limfocitar me mitogjenik
imuniteti humoral	koncentrimi i imunoglobulinave totale (në serum ose në lëngjet tjera trupore)	difuzioni radial i njëkahshëm, nefelometria, difuzioni i dy anshëm në gel, imunoelektroforeza, radioimunotesti, enzimoimunotesti etj.
aftësia e formimit të kundërtrupave	+kundërtrupat natyror*	hemaglutinimi (antigjenet-ABO)
	kundërtrupat e induktuar (pas vaksinimit)	precipitimi, aglutinimi, radioimunotesti, enzimoimunotesti etj.
imuniteti qelizor	reaksioni parësor (in vivo)	testi lëkuror me DNBC
	reaksioni dytësor (in vivo)	testi lëkuror me Ag ubikuitare (PPD, kandidinë)
	prodhimi i limfokinave	testi i frenimit të migrimit të leukociteve me Antigjenet ubikuitarë
	citotoksiciteti i limfociteve T	testi i citotoksicitetit limfocitar direkt
mekanizmat efektor të funksionit	aftësia e adherimit	testi i adherimit të monociteve
	aftësia e përhapjes	testi i përhapjes së monociteve
	lëvizshmëria e paorientuar	testi i migrimit nga kapilarit
	lëvizshmëria e orientuar	testi i kemotaksës nëpër membranë
		testi fagocitozës së mikroorganizmave, ose i grimcave inerte (lateks)
	aftësia e ingjest. dhe digjest.	eritrocitet e shenuara me ^{51}Cr, matja e H_2O_2, superoksidit, testi-NBT
	aftësia e citotoksicitetit ekstracelular	testi i citotoksicitetit të varshëm nga kundërtrupat (ADCC)
funksioni i qelizave K	aktiviteti citolitik	testi i citotoksicitetit të varshëm nga kundërtrupat (ADCC)
funksioni i qelizave NK	aktiviteti citolitik	testi i citotoksicitetit në kulturat qelizore
sistemi i komplementit	funksioni në serum	testi i aktivitetit të tërësishëm hemolitik
	koncentrimi në serum (p.sh. C3, C4, C1q,inkibitori i C1-esterazes, faktori B)	të komplementit (CH50) testet imunokimike si për imunoglobulina, (imunodifuzioni radial i njëkahshëm, nefelometria)
II. REAKSIONET KUNDËR SHKAKTARËVE TË SËMUNDJEVE INFEKTIVE		
Krijimi i kundërtrupave specifikë	titri i kundërtrupave në serum	ekzaminimet serologjike
Shfaqja e imunitetit qelizor	reaksioni qelizor ndaj antigjeneve specifike	shih testet për vënien në dukje të imunitetit qelizor
III. REAKSIONET ALERGJIKE		
Reaksionet anafilaktike dhe atopike (tipi I)	reaktiviteti in vivo	testet lëkurore
	Ig totale	radioimunotesti (RIST), enzimoimunotesti
	IgE specifike	radioimunotesti (RIST), enzimoimunotesti
Reaksionet citotoksike të shkaktuara me kundërtrupa (tipi II)	kundërtrupat e lidhur për qelizat-K	imunofluorescenca shih testet e funksionit të qelizave-K

Tabela 14-11. *Vlerësimi i reaktivitetit imunologjik (vazhdim)*

LËMIA E EKZAMINIMIT	ÇKA EKZAMINOHET	TESTI
Reaksionet e shkaktuara me imunokomplekse	imunokomplekset qarkulluese	testet e fiksimit të C1q, testi i frenimit të faktorëve reumatoid monoklonal, testi në qelizat Raji
IV. REAKSIONET IMUNOLOGJIKE KUNDËR ANTIGJENEVE TË VETA		
	kundërtrupat kundër ag të veta	shih testet për zbulimin e kundërtrupave
	reaksionet imunologjike qelizore	shih testet për zbulimin e imunitetit qelizor
	imunokomplekset qarkulluese	shih testet për zbulimin e imunokomplekseve qarkulluese
V. REAKSIONET IMUNOLOGJIKE KUNDËR ANTIGJENEVE TË HUAJA		
	prania e antigjeneve të caktuara të pajtueshmëris indore	testet serologjike, testi i lmfociteve të përziera, testi i limfolizës qelizore.
VI. REAKSIONET IMUNOLOGJIKE KUNDËR ANTIGJENEVE TUMORALE		
	prania e antigjeneve tumorale solubile	radioimunotesti, enzimoimunotesti, precipitimi në gel
reaksionet imunologjike qelizore		shih testet për zbulimin e imunitetit qelizor

[a] Kundërtrupat monoklonal ndaj markerëve karakteristik (antigjenëve). Shkurtesat: Ag - antigjeni; Kt - kundërtrupi; DNCB - dinitro-klor-benzen; NBT - nitroblu tetrazolium.

A (Con A), shkaktojnë ndarjen (mitozën) kryesisht të limfociteve T, kurse të tjerët, psh. lipopolisakaridi i E. coli (LPS) të limfociteve B.

Duke kultivuar limfocitet në prani të mitogjeneve mund të vlerësojmë aftësinë e tyre për t'u ndarë. Kjo e dhënë është me shumë rëndësi sepse pa ndarje të limfociteve nuk ka reaksion imunologjik specifik. Aftësinë e limfociteve për t'u ndarë e caktojmë me testin e transformimit blastik të limfociteve, nëpërmjet analizës morfologjike të qelizave të kultivuara (blastociteve) ose së paku në bazë të inkorporimit të timidinës së shënuar me izotop radioaktiv në DNA.

2. Imuniteti humoral

Imunoglobulinat, prodhim i limfociteve B (plazmociteve), gjenden në serum dhe në lëngjet tjera trupore (qumësht, pështymë, lotë). Imunitetin humoral e ekzaminojmë duke përcaktuar aftësinë e krijimit të klasave të caktuara të imunoglobulinave si dhe me matjen e titrit të tyre në lëngjet trupore.

a) Imunoglobulinat

Përqendrimi i tërësishëm i imunoglobulinave më së shpeshti përcaktohet në serum dhe në lëngjet tjera trupore. Realizohet me ndihmën e metodave të ndryshme: difuzion radial të njëkahshëm, difuzion të dykahshëm në agar, imunoelektroforezë, radioimunotest, enzimoimunotest dhe nefelometri të automatizuar me lazer. Këshillohet imunodifuzioni radial i njëkahshëm ose nefelometria. Përqendrimi i imunoglobulinave të serumit varet nga mosha, gjinia dhe regjioni i caktuar gjeografik nga vjen i ekzaminuari. Përqendrimet normale të imunoglobulinave nuk përjashtojnë mundësinë e çrregullimit të prodhimit të kundërtrupave të caktuara specifike.

Përcaktimi i përqendrimit të imunoglobulinave të serumit ka rëndësi qenësore në rast dyshimi në imunodeficiencë parësore a dytësore dhe gjatë përcjelljes së atyre të sëmurëve me hipogamaglobulinemi të rëndë që trajtohen me terapi zëvendësuese. Mund të ndihmojë edhe gjatë dallimit të gamapative +beningne∗ monoklonale e idiopatike nga paraproteinemitë e shkaktuara me mielomë.

b) Aftësia e prodhimit të kundërtrupave

Prodhimi i kundërtrupave paraqet treguesin themelor të ekzistimit të imunitetit humoral normal. Aftësinë e krijimit të kundërtrupave mund ta vlerësojmë në dy mënyra: tërthorazi, duke caktuar titrin e të ashq. kundërtrupa natyrorë (psh. izohemaglutininave kundër antigjeneve A dhe B të eritrociteve), duke caktuar rritjen e titrit të kundërtrupave specifike pas imunizimit (psh. me vaksinë difteri/tetanos, polisakarid pneumokokcik, hemocianinë etj. Titri më shpesh caktohet me ndihmën e testeve të precipitimit, aglutinimit dhe me ndihmën e kundërtrupave të shënuara me izotope radioaktive, enzim a ngjyrë fluoreshente.

3. Imuniteti qelizor

Imuniteti qelizor mund të caktohet duke testuar reaksionet e vonshme në lëkurë, ose nëpërmjet testeve in vitro të imunitetit qelizor ndaj antigjeneve ubikuitare, a ndaj mikrobeve të caktuara specifike, antigjeneve të transplantimit, antigjeneve tumorale ose të atyre sintetike.

a) Testet lëkurore

Reaksioni lëkuror i vonuar ndaj tuberkulinës, kandidinës, streptokinazës/streptodornazës, trikofitinës etj. shërben si tregues i reaksionit dytësor normal i tipit qelizor. Të gjitha këto teste kutane bëhen duke injektuar antigjenin në lëkurë (intradermal), kurse reaksioni (indurimi) lexohet pas 48-72 orëve.

Aftësia e krijimit të reaksionit imunologjik parësor të tipit qelizor mund të vlerësohet pas senzibilizimit të lëkurës me dinitro-klor-benzen (DNCB).

b) Testet in vitro

Testet in vitro të imunitetit qelizor paraqesin kultivimin kohëshkurtër të limfociteve T në prani të antigjeneve, me ç'rast në qelizat e cakut vërehet veprimi i prodhimeve të limfociteve T (limfokinave). Ekzistojnë shumë metoda të tilla, mirëpo më shumë shfrytëzohen testi i frenimit të migrimit të leukociteve dhe testi i transformimit blastik të limfociteve.

4. Mekanizmat efektorë

Reaksionet imunologjike humorale dhe qelizore vihen në dukje nëpërmjet qelizave dhe materieve efektore (vepruese). Nga funksionet e fagociteve përcaktojmë aftësinë e tyre për t'u ngjitur në mure (adherimi), lëvizjen e paorientuar, lëvizjen e orientuar (kimiotaksa), ingjestionin, digjestionin (baktericiditetin) dhe ndërrimet metabolike që kanë të bëjnë me ato funksione. Funksioni i dëmtuar i fagociteve mund të jetë i kushtëzuar gjenetikisht, mirëpo shfaqet edhe te shumë sëmundje (diabeti, sëmundjet e rënda hepatike, infeksionet e lëkurës, granulomat etj.)

Funksionet e qelizave citotoksike (limfocitet T citotoksike, qelizat-K dhe qelizat-NK) gjithashtu janë të kushtëzuara gjenetikisht, dhe mund të deprimohen (tumoret malinje, anemia aplastike, artriti reumatoid etj.) ose të fuqizohen, në shumë sëmundje inflamatore (dermatiti atopik, hepatiti kronik). Në kushte in vitro përcaktohen, me anë të matjes së sasisë së shënuesit radioaktiv të liruar nga qelizat e cakut të kultivuara me qeliza efektore.

Funksionin e sistemit të komplementit (C') mund ta masim me testimin e aktivitetit të përgjithshëm hemolizues (CH_{50}) ose duke përcaktuar përqendrimin e komponenteve të caktuara të komplementit (C_3, C_4, C_{1q}, faktori B në serum). Ekzaminimi i funksionit të komplementit (CH50) ka rëndësi qenësore kur dyshojmë në mangësi gjenetike. Ato kërkime dhe përcaktimi i përqendrimit të komponenteve të caktuara ndihmojnë gjatë përcjelljes së disa sëmundjeve autoimune (glomerulonefriti, lupusi eritematoz sistemik dhe disa vaskulite).

B. REAKSIONET IMUNOLOGJIKE NDAJ SHKAKTARËVE TË SËMUNDJEVE INFEKTIVE

Shfaqja e kundërtrupave dhe rritja e titrit të tyre pas infeksionit ose vaksinimit përcaktohet me ekzaminime serologjike. Rezulatet e atyre ekzaminimeve ndihmojnë në vënien e diagnozës dhe tregojnë nëse përgjigjja imunologjike e të sëmurit është normale apo e mangët. Te infeksionet me agjent brendaqelizorë (mykobaktere, virusë) më me rëndësi është shfaqja e imunitetit qelizor, të cilin mund ta masim me testet tashmë të përmendura in vitro.

C. REAKSIONET ALERGJIKE

Dëmtimet indore te alergjia shkaktohen nga kundërtrupat IgE, imunokomplekset, citotoksiciteti i kundërtrupave dhe i qelizave (qelizatK) ose nga reaksionet imunologjike qelizore.

Reaksionet anafilaktike shkaktohen nga materiet biologjikisht aktive që lirohen nga mastocitet dhe bazofilet pas lidhjes së alergjeneve për membranën e atyre qelizave. I vënë në dukje me anë të testeve in vivo në lëkurë, në bazë të shfaqjes së urtikës 15 deri 20 minuta pas injektimit (përkatësisht aplikimit) të alergjenit. Kundërtrupat specifike IgE përcaktohen in vitro me anë të radioimunotestit ose enzimoimunotestit.

Reaksionet e shkaktuara me imunokomplekse mund të vërtetohen në mbështetje të imunokomplekseve që në inde mund të vihen në dukje (këto ekzaminime nuk bëhen në mënyrë rutinore) ose përcaktohen në serum komplekset imune qarkulluese (në serum a në lëngjet tjera trupore). Nga shumë teste ekzistuese Organizata Botërore e Shëndetësisë (WHO) i parapelqen: testin e lidhjes së C_{1q}, testin konglutinik, testin e inhibimit të faktorëve monoklonal reumatoid etj.

Ç. REAKSIONET IMUNOLOGJIKE KUNDËR ANTIGJENEVE TË VETA (AUTOIMUNITETI)

Sëmundjet autoimune lindin me mekanizma të njëjtë si dhe reaksionet alergjike citotoksike, reaksionet alergjike të shkaktuara me komplekse imune dhe tejndjeshmëria e tipit të vonuar, prandaj dhe tregohen në mënyrë të njëjtë.

Metodat e ndjeshme për vënien në dukje të kundërtru-pave (imunofluoreshenca , testi antiglobulinik, radioimunotesti, enzimoimu-notesti) kanë mundësuar zbulimin e kundërtrupave kundër shumë antigjeneve të indeve të veta. Gjithashtu janë zbuluar imunokomplekse dhe një serë reaksionesh imunologjike qelizore specifike për antigjenet e veta.

D. REAKSIONET IMUNOLOGJIKE KUNDËR ANTIGJENEVE TË HUAJA INDORE

Gjenet e kompleksit kryesor të përputhshmërisë indore kontrollojnë shfaqjen e antigjeneve të transplantatit në sipërfaqen e qelizave (psh. në leukocite). Praninë e tyre mund ta vërtetojmë serologjikisht me testin citotoksik (HLA-A, HLA-B, HLA-C dhe HLA-DR) ose me testin e transformimit të limfociteve - reaksionin e limfociteve të përziera (HLA-D, DP, DQ dhe DR), me ç' rast përcjellim proliferimin e limfociteve në prani të qelizave me antigjene të huaja transplantimi.

E. REAKSIONET IMUNOLOGJIKE KUNDËR ANTIGJENEVE TUMORALE

Antigjenet tumorale të tretshme (antigjeni karcinoembrionik, -fetoproteina, proteina-M etj.) më së shpeshti i vënë në dukje me ndihmën e radioimunotestit, enzimoimu-notestit ose me precipitim në zhel.

Te të sëmurët me tumor duhet përcaktuar gjendjen imunologjike dhe ekzistimin e përgjigjes imunologjike kundër antigjeneve specifike të tumorit të vet. Që të dyja kanë të bëjnë me prognozën e sëmundjes tumorale

15

Inflamacioni

(S. Kërvavica)

Përmbajtja

I. Inflamacioni akut 435
A. SHKAQET E INFLAMACIONIT AKUT 435
B. PATOGJENEZA E INFLAMACIONIT 435
1. Ndryshimet hemodinamike 436
2. Ndryshimet e përshkueshmërisë së enëve 436
3. Reakcioni qelizor i inflamacionit 438
a. Qelizat inflamatore 438
aa) Leukocitet polimorfonuklear 438
ab) Monocitet dhe makrofagët 438
ac) Eozinofilet 439
aç) Limfocitet dhe plazma qelizat 439
ad) Trombocitet si qeliza inflamatore 439
b. Veprimi i qelizave inflamatore 439
ba) Margjinizimi 439
bb) Adherimi 439
bc) Migrimi 439
bç) Kemotaksa 440
bd) Agregimi 440
be) Fagocitoza 440
c) Leukocitet me çrregullim funksional 441
4. Ndërmjetësuesit kimikë të reakcionit inflamator 442
a) Aminet vazoaktive 442
b) Sistemi i komplementëve 442
c) Sistemi kininik dhe fibrinolitik 443
ç) Metabolitet e acidit arakidonik: prostaglandinet (PG) dhe leukotrienet (LT) 443
ça) Rruga ciklo-oksigjenaze 443
çb) Rruga lipo-oksigjenaze 443
II. Inflamacioni kronik 444
A. DALLIMET MIDIS INFLAMACIONIT AKUT DHE KRONIK 445
B. LLOJET E INFLAMACIONIT KRONIK 445
C. FIBROZIMI 445
III. Vlerësimi i reakcionit inflamator 446
A. ETHET 446
B. PLOGËSHTIA 446
C. NDRYSHIMET E NUMRIT TË LEUKOCITEVE .....
Ç. LIMFADENOPATIA 447
D. ENZIMET 447
E. PROTEINET 447
F. SEDIMENTIMI I ERITROCITEVE 447
G. NDRYSHIMET E AKTIVITETIT TË ZEMRËS 448
H. ANEMIA DHE ÇRREGULLIMET E KOAGULIMIT 448

I. Inflamacioni akut

Inflamacioni është reakcion i indit të gjallë në lëndim, kurse përfshinë një varg ndryshimesh të rrjetës përfundimtare enore, gjakut dhe indit lidhor. Të gjitha këto ndryshime, janë të drejtuara në largimin e faktorit të dëmshëm dhe shërimin e indit të dëmtuar. Katër shenjat klasike të inflamacionit: skuqja, të enjturit, dhembja dhe temperatura, janë përshkruar që në shekullin e parë të erës sonë. Këtyre më vonë u është shtuar edhe shenja e pestë e inflamacionit - dëmtimi i funksionit (functio laesa).

A. SHKAQET E INFLAMACIONIT AKUT

Inflamacionin akut mund ta shkaktojnë: 1. *Mikroorganizmat patogjenë*: viruset, këpurdhëzat, protozoet dhe parazitet; 2. *Ngacmimet fizike* (termike, rrezatimet, dëmtimet mekanike); 3. *Ngacmimet kimike* (acidet, bazat, kripërat dhe disa substanca toksike); 4. *reakcioni imunologjik.*

Forca e veprimit të dëmshëm të faktorëve të përmendur, varet nga shkalla e patogjenitetit kur fjala është për mikroorganizma, pastaj nga aftësia depërtuese dhe fuqia shkatërruese e rrezeve, të cilave i është ekspozuar ndonjë pjesë e trupit, nga toksiciteti i ndonjë substance kimike, nga përqëndrimi i saj dhe nga kohëzgjatja e qëndrimit në ind. Reakcionet alergjike (reakcionet e tejndieshmërisë), mund t`i dëmtojnë indet, p.sh. me aktivimin e mastociteve me kundërtrupat IgE, me aktivimin e tepruar të sistemit të komplementit e të ngjashme.

B. PATOGJENEZA E INFLAMACIONIT

Për "procesin e zbulimit" të cilitdo faktor të dëmshëm, janë përgjegjës mastocitet, të cilët jo vetëm që shumë shpejtë e zbulojnë agjensin e dëmshëm, por edhe ndihmojnë në shkatërrimin e tij. Këto qeliza mezenki-

male në citoplazmën e vet kanë 200 deri 500 kokërza, në të cilat është e deponuar histamina. Posaçërisht shumë mastocite ka në indin lidhor të lëkurës, mushkërive, sistemit digjestiv, mëlçisë, si dhe në indin lidhor, i cili rrethon nervat dhe kanalet dalëse të gjëndrave. Janë të vendosura në afërsi të rrjetës përfundimtare enore, prej nga gjithëherë mund të reagojnë shpejtë. Pas ngacmimit, mastocitet në mikroambient hedhin kokërzat e veta, nga të cilat lirohet histamina. Ajo është njëra nga ndërmjetësuesit më të rëndësishëm të inflamacionit, meritore jo vetëm për zbulimin e trupit të huaj, por edhe për fillimin e forcave mbrojtëse.

1. Ndryshimet hemodinamike

Shenja e parë e hemodinamikës është *vazokonstrikcioni i përkohshëm i arterioleve,* i cili me rastin e dëmtimeve më të lehta të indeve zgjatë disa sekonda, kurse me rastin e atyre më të rënda disa minuta. Ajo vërrehet si "zbehje e indit". Mekanizmi i zanafillës së këtij vazokonstrikcioni nuk është i njohur; supozohet se mund të jetë me prejardhje neurogjene.

Shtrëngimin e shkurtër të arterioleve e zëvendëson shlirimi i tyre që e përcjell hapja e sfinkterëve parakapilarë dhe hyrja e sasisë më të madhe të gjakut në rrjetën përfundimtare enore (arteriolet, kapilarët, venulat), me paraqitjen e kapilarëve dhe venulave të reja, deri atëherë të zbrazëta dhe të padukshme. Në këtë mënyrë, rritet shumëfish qarkullimi i gjakut nëpër rajonin e inflamuar, e kjo quhet *hiperemi aktive*. Shtypja e gjakut ngritet në mikroqarkullim. Meqë në këtë fazë (që quhet *faza e parë apo e hershme*) është e rritur edhe përshkueshmëria e rrjetës përfundimtare enore, shtypja e ngritur dhe përshkueshmëria e rritur shkaktojnë daljen e sasisë më të madhe të transudatit në rajonin perivaskular.

Faza *e dytë apo e vonshme,* fillon gjysmë deri në dy orë pas fazës së hershme. Rreth orës së katërt, apo të pestë arrihet maksimumi, kurse pas kësaj ngadalë zvogëlohet. Karakteristikat kryesore të kësaj faze janë dilatimi dhe kongjestioni i fortë i kapilareve dhe venulave, si dhe përshkueshmëria edhe më e shtuar enore. Prej rrjetës përfundimtare enore, në këtë fazë del sasia e madhe e lëngut në të cilin ka shumë proteine (albumine, globuline, fibrinogjen, imunoglobuline, komponente të sistemit të komplementit, faktorë të koagulimit etj), por edhe rruaza të bardha të gjakut, pllakëza të gjakut dhe ndonjë eritrocit. Këtë lëng e quajmë eksudat, kurse zanafillën e tij eksudim.

Dalja e sasisë së madhe të lëngut nga mikroqarkullimi e rritë viskozitetin e gjakut dhe ngadalëson qarkullimin e gjakut me krijimin e paketëzave të vogëla të eritrociteve të ngjitura të njohura me emërtimin francez "les rouleaux". Këto paketëza të aglutinuara, përkujtojnë paketëzat e të hollave të metalta, kurse shkaktojnë zanafillën e shumë koagulimeve dhe ecurinë e ngadalshme të gjakut, gjegjësisht stazën e gjakut në këtë enë të gjakut (fig. 15-1).

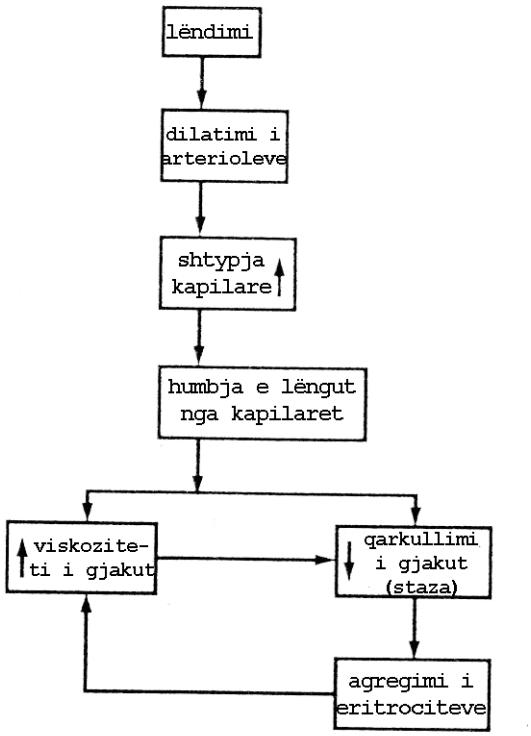


Figura 15-1. *Zënëfilla e stazës së gjakut në inflamacion.*

Temperatura dhe të skuqurit lokal, janë pasojë e qarkullimit të shtuar të gjakut, kurse të ënjturit zë fill për shkak të daljes së lëngut nëpër enët më të përshkueshme të gjakut. Mirëpo, prejardhja e dhembjes është më vështirë të sqarohet me siguri. Supozohet se dhembja mund të zë fill për shkak të shtypjes së rritur të lëngut jashtëenor në mbaresat nervore, apo për shkak të ngacmimit të nervave me faktorët kimikë. Paraqitja e shenjës së pestë të inflamacionit, dëmtimi i funksionit, varet nga intensiteti i procesit inflamator e edhe më tepër nga lokalizimi i tij.

2. Ndryshimet e përshkueshmërisë enore

Normalisht, përshkueshmëria enore është e përcaktuar me gjendjen e endotelit të rrjetës përfundimtare enore. Qelizat pllakëzore endoteliale, pëlqehen idealisht njëra me tjetrën si tjegullat në kulm, kurse sipërfaqaja me të cilën qelizat kanë kontakt mes veti është e mbuluar me shtresën e hollë të glikoproteinës. Molekulet e vogla, si glukoza, aminoacidet, metabolitet e ndryshme mund të kalojnë nëpër këto të çarra, të cilat, megjithatë nuk i lëshojnë molekulet e mëdha proteinike. Këto të çarra interendoteliale janë rruga kryesore edhe për kalimin e sasive të mëdha të eksudatit në kohën e inflamacionit akut lokal, kurse bartja e plazmës përmes mëshikëzave endocitare nga ana e lirë e endotelit në rajonin intersticial është më pak e rëndësishme.

Përshkueshmëria e shtuar enore pas lëndimit lokal mund të jetë pasojë e veprimit të drejtpërdrejtë të faktorit të dëmshëm, apo veprimit të tërthort të ndërmjetësuesve kimikë të inflamacionit. Faktori i dëmshëm mund t`i dëmtojë të gjitha pjesët e qarkullimit përfundimtar, gjegjësisht arteriolet, kapilarët dhe venulet, për çka prej atje fillon dalja e sasisë së madhe të eksudatit në rajonin inflamator (fig. 15-2). Qysh pas disa minutave, dalja e eksudatit arrinë nivelin më të lartë në të cilin mbetet disa orë deri në disa ditë, derisa në vendin e lëndimit nuk krijohen koagulumet, të cilët i mbyllin enët e dëmtuara (fig. 15-3).

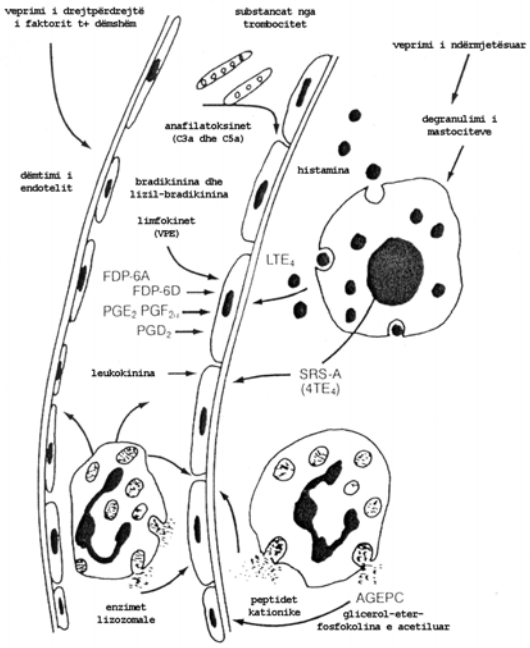


Figura 15-2. *Ndryshimet e përshkueshmërisë enore në inflamacionin akut. Domethënia e shkurtesave është sçaruar në tab. 15-1.*

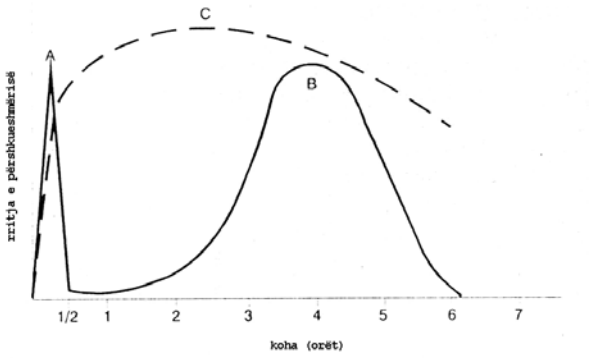


Figura 15-3. *Faza e përshkueshmërisë enore: A – Përgjigja e drejtpërdrejtë, të cilën mund ta ndalin apo zvogëlojnë antihistaminikët; B - Përgjigja e zgjatur, në të cilën antihistaminikët nuk mund të veprojnë; C – Përgjigja me rastin e dëmtimit të drejtpërdrejtë të rrjetës përfundimtare enore.*

Mirëpo, dëmtimi i indit i shkaktuar me ndonjë ngacmim më të lehtë, p.sh. me djegie më të lehtë të lëkurës, nuk shkakton ndryshime aq të rënda histologjike, posaçërisht ndryshime të integritetit të rrjetës përfundimtare enore. Me rastin e këtyre dëmtimeve, lëngu nuk del njëtrajtshëm, por në dy faza (fig. 15-3). Në fazën e parë, e cila zë fill menjëherë pas fillimit të veprimit të faktorit të dëmshëm, lëngu del vrullshëm, kështu që qysh pas 5 deri 10 min dalje, arrinë intensitetin më të madh, që në 15 deri 30 minutat e ardhshme të kthehet në vlerën fillestare. Në këtë vlerë, mbetet gjysmë deri dy orë, e atëherë gradualisht rritet, që katër deri pesë orë pas fillimit të inflamacionit të arrijë nivelin maksimal. Pas kësaj sasia e eksudatit zvogëlohet ngadalë.

Fazën e parë të përshkueshmërisë enore e shkakton histamina me veprimin e vet në endotelin e venuleve, dhe atë jo vetëm të venulave postkapilare, por edhe të atyre

Tabela 15-1. *Ndërmjetësuesit potencialë të fazës së zgjatur të përshkueshmërisë enore*

Kininet e plazmës	Bradikinina, lizil-bradikinina dhe metioninë-bradikinina, zënë fill në plazmë me zbërthimin enzimatik të paraardhësve të vet.
Substanca me veprim të ngathtë në anafilaksë (SRS-A)	Përbëhet nga tri leukotriene të ndryshme (LTC_4, LTD_4 dhe LTE_4) nga të cilat i fundit e rritë përshkueshmërinë vaskulare. Aktiviteti i tij është 1 000 herë më i madh se aktiviteti i histaminës. E prodhojnë mastocitet dhe eozinofilet.
Anafilatoksinet	Polipeptidet C3a dhe C5a, që krijohen me aktivizimin e komplementit jo ve- tëm që i tërheqin leukocitet, por edhe shkaktojnë degranulimin e mastocite- ve dhe lirimin e histaminës e cila shton përshkueshmërinë enore
Prostaglandinet	Krijohen nga acidi arahidonik dhe dihomo-γ-linoleinik. Para së gjithash, veprojnë si substanca vazodilatatore, kurse disa e intensifikojnë përshkuesh-mërinë enore.
Peptidet e krijuara me zbërthimin e fibrinës (FDP)	Peptidi FDP-6A dhe undekapeptidi FDP-6D shtojnë përshkueshmërinë eno-re, kurse krijohen me veprimin e proteazës fibrinolitike.
Glicerol-eter-fosfokolina e acetiluar (AGEPC)	Në sasi shumë të vogla e rritë përshkueshmërinë enore, kurse krijohet në ne-utrofile, bazofile dhe monocite
Leukotrienet	Substancat e ngjashme me kininet e plamës, vetëm me masë më të madhe molekulare, krijohen me veprimin e enzimeve të leukociteve në substrate në plazmë. Rrisin përshkueshmërinë enore
Limfokinet	Limfocitet e stimuluara tajojnë ndërmjetësuesit e tretshëm prej të cilëve fak-tori i përshkueshmërisë enore (FPE) ka veprim të drejtpërdrejtë në venula dhe kapilare
Proteinet kationike	Proteinet kationike nga lizozomet e leukociteve PMN e rrisin përshkueshmë-rinë enore, drejtpërdrejtë apo tërthorazi, me degranulimin e mastociteve

më të gjëra (deri në 50 μm). Shkaku i specificitetit të saj ndaj endotelit të venulave, me gjasë qëndron në numrin e madh të receptorëve H_1 në sipërfaqën e endotelit të venuleve. Meqë në këtë endotel është edhe sasia mjaft e madhe e proteinave kontraktile, pas lidhjes së histaminës për receptorët H_1, do të shkaktohet kontrakcioni i qelizave endoteliale, gjë që do t`i largojë skajet e qelizave fqinje dhe do të zgjerohen të çarrat interendoteliale.

Faktorët e fazës së zgjatur të përshkueshmërisë, ende nuk janë të njohur. Këta nuk janë histamina dhe serotonina, për shkak se antagonistët e tyre nuk e pengojnë këtë fazë të përshkueshmërisë së shtuar. Ndërmjetësuesit e mundshëm kimikë të kësaj faze i kemi dhënë në tab. 15-1.

3. Reakcioni qelizor i inflamacionit

Në eksudatin e rajonit të inflamuar, gjenden leukocitet polimorfonukleare (PMN), leukocitet eozinofile dhe bazofile, monocitet dhe makrofagët, limfocitet, plazmaqelizat dhe pllakëzat e gjakut. Përfaqësueshmëria e këtyre qelizave në eksudatin inflamator, varet nga faza dhe forma e procesit inflamator. Në fazën e parë të inflamacionit, më së shumti ka leukocite PMN, kurse në fazën e dytë mbizotërojnë monocitet (makrofagët). Në fazën e shërimit, pos makrofagëve, ka edhe shumë fibroblaste. Në inflamacionin kronik, pos makrofagëve gjendet edhe numri i madh i limfociteve dhe plazmaqelizave, kurse numri i madh i eozinofileve është prezent në sëmundjet me prejardhje alergjike.

a) Qelizat inflamatore

Para se të paraqesim rolin e qelizave inflamatore në mbrojtjen e organizmit, do t`i përkujtojmë shkurtimisht disa veti të tyre të rëndësishme, posaçërisht në aftësitë e tyre "luftarake".

aa) Leukocitet polimorfonukleare

Krijohen në palcën kockore nga mieloblastet. Faza proliferative dhe pjekuria zgjasin rreth 12 ditë. Në gjak qëndrojnë rreth 10 orë, kurse në inde jetojnë 2 ditë. Kanë kokërza, në numër prej 50 deri 200 në një leukocit PMN. Këto janë lizozome, të cilët përmbajnë rreth pesëdhjetë enzime hidrolitike përmes të cilëve leukocitet PMN mund t`i zbërthejnë të gjitha llojet e makromolekuleve, të cilat janë gjetur në indin e sisorëve. Dallojmë dy lloje të kokërzave: azurofile apo parësore dhe specifike apo dytësore. Parësoret janë të mëdha dhe të dendura, kurse përmbajnë enzime hidrolitike, pastaj mieloperoksidazën, lizozimin (33%) dhe proteinet kationike, kurse kokërzat dytësore janë të vogla dhe më pak të dendura, e përmbajnë fosfatazën alkaline, lizozimin (67%) dhe laktoferinën. Enzimet nga të dy llojet e kokërzave mund të ndahen në disa grupe.

Enzimet të cilët i zbërthejnë preteinet. Këtu bëjnë pjesë proteazat neutrale dhe të tharta. Aktivitetin e tyre, proteazat neutrale e shprehin në mediumin me pH neutrale apo dobët alkalike, kurse ato të thartat në pH më të vogël se 7. Në mesin e atyre neutrale janë kolagje-nazat, posaçërisht kolagjenaza IV, e cila e shkrinë lehtë kolagjenin nativ, në vendin ku mes veti lidhen aminoacidet glicina dhe izoleucina. Neutrale është edhe elastaza, e cila pos elastinës e zbërthen edhe proteoglikanin, hemoglobinën dhe fibrinogjenin. Enzimet nga grupi i proteazave të tharta janë radhitur në dy nëngrupe. Në të parën janë proteazat tiole, kurse në të dytën proteazat karboksile. Të parat në qendren aktive kanë grupin tiol, kurse të dytat grupin karboksil, të cilin e bartë acidi asparaginik.

Enzimet, të cilët zbërthejnë lipidet: lipaza e thartë, fosfolipaza A_1 dhe A_2, kolesterol-esteraza, esterazat rezistente në bashkëdyzimet organofosfore, sfingo-mijelinaza, glukocerebrozidaza, galaktocerebro-zidaza.

Enzimet, të cilët i zbërthejnë karbohidratet. Neuraminidaza, α dhe β-glukozidaza, α dhe β-galaktozidaza, β-glukuronidaza, sukraza dhe hialuronidaza.

Enzimet të cilët i zbërthejnë acidet nukleinike: ribonukleaza e thartë dhe dezoksiribonukleaza e thartë.

Enzimet e përziera: arilsulfataza, fosfatazat e tharta, fosfodiesterazat, fosfoproteinë-fosfataza.

Në lizozomet e leukociteve PMN, gjenden edhe metabolitet reaktive të oksigjenit: anioni i superoksidit ($O_2^{\bullet -}$), peroksidi i hidrogjenit dhe radikali hidroksil ($OH^{\bullet}$), të cilët kanë veprim baktericid. Leukocitet PMN, si dhe makrofagët, e kanë *lizozimin,* enzim me veprim shumë të fortë baktericid. Ky zbërthen membranën qelizore të bakteres, posaçërisht membranën e kokave gram-pozitive. Lizën e membranave bakterale mund ta shkaktojë edhe *fagocitina*, proteina kationike me shumë argininë, e cila po ashtu gjendet në lizozomet e leukociteve PMN. Leukocitet PMN, pjesën më të madhe të energjisë e fitojnë nga zbërthimi anaerob i glukozës.

ab) Monocitet dhe makrofaget

Monocitet krijohen në palcën kockore nga monoblastet. Nga palca shkojnë në gjak ku mbeten 24 deri 48 orë, e pastaj kalojnë në inde dhe bëhen makrofage. Sipas organit apo indit ku transformohen, quhen makrofaget alveolare, pleurale, peritoneale, lienale, kurse makrofaget në sinusoidet e mëlçisë quhen qelizat e Kuppfer-it, e ato në sistemin nervor qendror quhen qelizat mikroglia. Mirëpo, nuk transformohen të gjitha monocitet menjëherë në makrofage. Disa prej tyre pas hyrjes në ind, e ndërprejnë lëvizjen dhe bëhen makrofage sesile apo histiocite. Për dallim prej makrofageve mobile, ato në lizozomet e veta kanë shumë pak enzime hidrolitike dhe substanca mbrojtëse. Por, kur në afërsinë e tyre paraqitet faktori i dëmshëm, ato ndahen, diferencohen, u rritet aparati i Golgi-t, rrjeta endoplazmatike, numri i mitohondrieve dhe sasia e enzimeve lizozomale. Me një fjalë, bëhen aktive dhe iu bashkangjiten makrofageve tjera të lëvizshme. Për dallim prej leukociteve PMN, ato pjesën më të madhe të energjisë e fitojnë nga rruga oksidative e glukolizës.

Lizozomet makrofage, sikur ato të leukociteve PMN, përmbajnë numër të madh enzimesh prej të cilëve për proceset inflamatore posaçërisht të rëndësishëm janë proteazat neutrale dhe të tharta, të cilat shpesh quhen katepsinet A, B, C, D, E, H dhe L. Në lizozome është edhe numri i madh i enzimeve, të cilat zbërthejnë karbohidratet e ndërlikuara, lipidet dhe acidet nukleinike, si dhe bashkëdyzimet e ndryshme fosforike. Në lizozome janë prezentë edhe faktorët e koagulimit: V, VII, IX

dhe X si dhe pesë komponentet e para të sistemit klasik të komplementit. Edhe në lizozomet e tyre janë prezentë metabolitet baktericide reaktive të oksigjenit: anioni i superoksidit ($O_2^{\bullet -}$), peroksidi i hidrogjenit (H_2O_2) dhe radikali hidroksil ($OH^{\bullet}$). Janë prezentë dhe për baktere vdekjeprurëse enzimet lizozimi dhe fagocitina.

Meqë makrofagët kanë shumë acid arakidonik (shumë më tepër sesa qelizat dhe indet tjera) dhe se në to ekzistojnë rrugët shumë aktive të metabolizmit të acidit arakidonik, ato prodhojnë dhe lirojnë shumë prosta-glandine dhe leukotriene. Përveç këtyre, ato prodhojnë dhe lirojnë faktorin e aktivimit të pllakëzave të gjakut (angl. platelet-activating factor, PAF), llojin unik të lipideve, të cilat i agregojnë pllakëzat e gjakut, pas çka ato lirojnë histaminën dhe serotoninën. Andaj, makro-faget janë jo vetëm prodhues të enzimeve hidrolitike dhe metaboliteve reaktive të oksigjenit, por edhe të ndërmjetësuesve shumë të rëndësishëm të reakcionit inflamator.

ac) Eozinofilet

Numri i madh i këtyre granulociteve është prezent në rajonin inflamator në sëmundjet me prejardhje alergjike, por mund të ekzistojnë edhe në cilindo eksudat infla-mator. Kanë afinitet për kompleksin antigjen-kundërtrup. Jetëgjatësinë e kanë shumë të shkurtër, kurse janë nën ndikim të fortë të hormoneve glukokortikoidë. Në mbrojtjen e organizmit, bashkëveprojnë duke ndryshuar reakcionet e tejndieshmërisë, si dhe në luftë kundër paraziteve. Në vendin e reakcionit, arrijnë pasi të arrihet faza humorale dhe mund të inaktivojnë disa faktorë inflamatorë, të cilët i tajojnë mastocitet (histamina, serotonina, leukotrienet, faktori i aktivimit të trombo-citeve - PAF, dhe heparinës).

aç) Limfocitet dhe plazma-qelizat

Marrin pjesë në reakcionet imunologjike dhe janë faktorë kryesorë të përgjigjeve imunologjike dhe përgjigjes së vonshme të tejndieshmërisë. Roli i tyre në inflamacion ende nuk është i sqaruar deri në fund. Paraqiten më vonë, rëndom në fazën kronike të inflamacionit. Më pak janë të lëvizshëm, sesa neutrofilët.

ad) Pllakëzat e gjakut si qeliza inflamatore

Pllakëzat e gjakut rëndom vihen në lidhje me koagu-limin e gjakut, kurse shumë rrallë lidhen me procesin inflamator. Në reakcionin lokal inflamator, enët e dëmtu-ara mundësojnë që produktet subendoteliale të vijnë në kontakt me qelizat e gjakut. Kështu ndodh që pllakëzat e gjakut vijnë në kontakt me kolagjenin dhe membranën bazale. Pllakëzat e aktivuara p.sh, me kolagjenin, i lirojnë përbërësit intracelularë, duke përfshirë serotoninën, PF4 (faktorin e 4-të të pllakëzave), fibrinogjenin, enzimet e ndryshme hidrolitike dhe produktet e biotransformacio-neve të acidit arakidonik (prostaglandinet, tromboksani A_2). Tromboksani A_2 i liruar dhe prostaglandinë-endope-roksidi (PGG_2), shkaktojnë agregimin e pllakëzave, kurse agregatet mund t`i mbyllin enët e dëmtuara. Pllakëzat e gjakut përmbajnë kokërza të ngjashme me lizozomet klasike në leukocitet PMN. Me lirimin e substancave të ndryshme të deponuara, në këto kokërza ndryshohet reaktiviteti i enëve të gjakut, psh. përshkushmëria e tyre. Me lirimin e enzimeve, të cilët zbërthejnë komponentën e pestë të komplementit dhe me atë rast prodhojnë C5a, e cila ka aktivitet kemotaktik për leukocitet. Andaj, pllakëzat e gjakut janë qeliza proinflamatore.

b) Veprimi i qelizave inflamatore

Konsiston në margjinizim, adherim, migrim, kemo-taksë dhe agregim.

ba) Margjinizimi

Në gjakun, i cili qarkullon me shpejtësi normale, elementet qelizore gjenden në rrymën aksiale të gjakut, kurse rreth kësaj shtylle aksiale gjendet plazma e gjakut e cila rrjedh më ngadalë. Mirëpo, kur shpejtësia e gjakut zvogëlohet përnjëherë, siç ndodh në rajonin e inflamuar, atëherë shtylla qendrore zgjerohet, kështu që skajet e saja janë gjithnjë e më afër endotelit. Përveç kësaj, humbja e lëngut të gjakut në rajonin e inflamuar shkakton agregimin e eritrociteve në paketëza të përmendura (les roulaux), të cilat për shkak të madhësisë së tyre zënë vendin qendror në shtyllën e elementeve të formuara. Kjo bënë që leukocitet të zhvendosen në periferi, gjegjësisht më afër endotelit. Kjo dukuri quhet margjinizim. Për shkak të margjinizimit, shumë qeliza të bardha dalin nga rryma aksiale, futen në plazmë, rrokullisen nëpër sipërfaqen e endotelit dhe ngjiten (adherojnë) për qelizat e endotelit. Në fillim, qelizat e bardha janë të rrumbullakëta, por së shpejti bëhen në formë pllakëze dhe kështu fitohet përshtypja se endoteli është i pllakëzuar me shtresën e qelizave pllakësore.

bb) Adherimi

Endoteli dhe leukocitet janë të mbuluara me mbulesën me ngarkesë negative dhe është e mundur që lëndimi në ndonjë mënyrë ta neutralizojë ngarkesën negative dhe të shkaktojë adherimin midis endotelit enor dhe qelizave të bardha të gjakut. Shkaku i adherencës mund të jetë edhe lirimi i enzimit neuraminidazës nga qelizat endoteliale të rajonit të inflamuar dhe veprimit të tij, në sialoproteinet me ngarkesë negative, të cilat i mbulojnë edhe sipërfaqet e endotelit vaskular. Pasojë e këtij veprimi është shkëputja e acidit sialinik, i cili është bartës i ngarkesës negative. Neuraminidazën mund ta lirojnë edhe vetë leukocitet prej lizozomeve të veta. Disa supozojnë se jonet dyvalente të kalciumit, manganit dhe magnezit mund të shërbejnë si urrë midis ngarkesave negative në endotel dhe leukocite. Pos kësaj, disa ndërmjetësues kimikë, p.sh. C5a dhe leukotrieni B4 e rrisin adherencën e neutrofileve në qelizat endoteliale.

bc) Migrimi

Shënon daljen e qelizave të bardha të gjakut, nëpër të çarrat interendoteliale në indin perivaskular. Këtë rrugë e përdorin të gjitha qelizat e brezit të bardhë të gjakut.

Laukocitet e puthitur për endotel e zgjasin pseudopodin (filopodi) e tyre dhe e fusin në të çarrat interendoteliale, të cilat fal histaminës dhe substancave tjera të liruara, të cilat rrisin përshkueshmërinë, janë bërë dukshëm më të zgjeruara. Pasi të ketë sukses në depërtimin e filopodit midis qelizave fqinje endoteliale, leukocitet protoplazmën e vet e zbrazin nëpër këtë filopod në atë pjesë perivaskulare, e cila tashmë ka kaluar. Me rastin e këtij kalimi, leukociti PMN tëhollohet prej 10 μm në më pak se 0,1 μm, kurse edhe bërthama i zgjatet deri në mundësitë ekstreme. Rol të rëndësishëm në këto procese kanë aktina dhe miozina: në qelizat endoteliale, ato ndihmojnë që qelizat të kontrahohen dhe kështu t`i zgjerojnë të çarrat interendoteliale, kurse në qelizat e bardha të gjakut të adaptojnë më mirë formën e vet të çarrës nëpër të cilët kalojnë.

Duke kaluar nëpër këto të çarra në anën e jashtme të endotelit, gjenden leukocitet para membranës bazale, të cilën e tejkalojnë falë prezencës së kolagjenazës në lizozomet e veta. Me ndihmën e tyre, e posaçërisht kolagjenazës IV, ato me lehtësi e shkrijnë membranën bazale dhe formojnë hapje me diametër prej 1 μm, nëpër të cilën kalojnë dhe dalin në vatrën e inflamacionit.

Migrimi i qelizave të bardha të gjakut ngjanë vetëm në venula, e jo edhe në kapilarë dhe arteriole. Kalimi i një leukociti PMN zgjatë rreth 10 minuta. Migrimi masovik i leukociteve e mundëson ekstravazimin pasiv të rruazave të kuqe të gjakut. Në të vërtetë, nëpër të çarrat e zgjeruara interendoteliale dhe hapjet në membranën bazale, shtypja e ngritur hidrostatike hedhë edhe ndonjë eritrocit. Ndonjërin prej këtyre eritrociteve e fagocitojnë dhe plotësisht e zbërthejnë makrofaget lokale, kurse të tjerat shpëlahen me limfë në nyjet përkatëse limfatike, ku i fagocitojnë makrogaget, të cilat gjenden atje.

bç) Kemotaksa

Deri tash janë izoluar disa substanca të ndryshme, të cilat kanë veprim kemotaktik. Disa janë me prejardhje bakteriale, kurse disa kanë prejardhje nga produktet e aktivuara të sistemit të komplementit. Këto janë C3a dhe C5a, prej të cilave, veprim posaçërisht të fortë ka C5a. Veprim kemotaktik kanë edhe leukotrieni B4 si dhe kalikreina. Të gjitha këto substanca veprojnë kemotaktikisht jo vetëm në leukocitet PMN, por edhe në monocite. Në monocite kemotaktikisht vepron edhe bashkëdyzimi të cilin e lirojnë leukocitet PMN dhe faktori të cilin e tajojnë limfocitet B.

Eozinofilet i tërheq faktori kemotaktik i eozinofileve në anafilaksi (angl. ECF-A), të cilin e lirojnë mastocitet dhe bazofilet, kurse limfocitet e aktivuara i lirojnë limfokinet kemotaktike: faktorin e kemotaksës së eozinofileve (ECF) dhe nxituesin e stimulimit të eozinofileve (ESP). Në eozinofile kemotaktikisht veprojnë edhe disa produkte të aktivimit të komplementit, p.sh. C3a, C5a, kompleksi C567, si dhe kalikreina.

bd) Agregimi

Falë veprimit të substancave kemotaktike, në vendin e inflamuar do të grumbullohet numri shumë i madh i neutrofileve, monociteve dhe qelizave të tjera të bardha të gjakut. Këtë e quajmë agregim. Shumë patologë, e konsiderojnë agregimin si shenjën kryesore morfologjike të inflamacionit. Në stadin fillestar, gati në të gjitha reakcionet inflamatore mbizotërojnë neutrofilet, që është posaçërisht e shprehur në rastin e infekcioneve bakteriale. Në fazën e ardhshme të inflamacionit mbizotërojnë monocitet, kurse në fund limfocitet dhe plazma-qelizat.

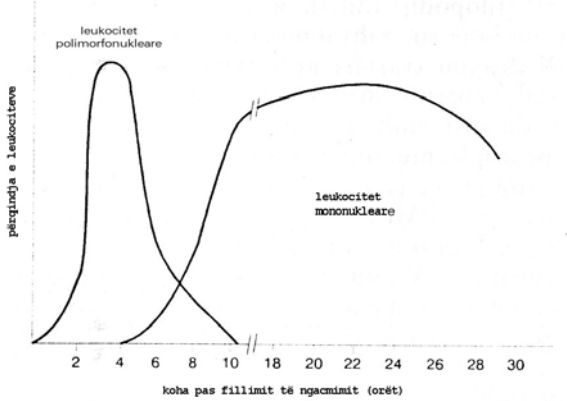


Figura 15-4. *Grumbullimi i leukociteve që e shkakton ngacmimi i lehtë.*

Në rastin e ngacmimeve relativisht të lehta, grumbullimi i leukociteve PMN arrinë kulminacionin përafërsisht pas 4 orëve, kurse prej atëherë zvogëlohet vrullshëm, kështu që pas nëntë orëve prej fillimit të inflamacionit, numri i neutrofileve në rajonin e inflamuar është shumë i vogël. Pas orës së katërt, në eksudatin inflamator fillon të rritet numri i qelizave mononukleare dhe arrinë maksimumin e vet midis orës së 10-të dhe 24-të (fig. 15-4).

Duket se numri i madh i leukociteve PMN në gjak, është shkak pse pikërisht ata mbizotërojnë në rajonin e inflamacionit në fazën e parë të inflamacionit. Por, mbizotërimi i tyre në rajonin e inflamacionit zgjatë vetëm dy - tri ditët e para, gjegjësisht aq sa e kanë jetëgjatësinë. Monocitet jetojnë disa javë, kurse disa prej tyre e mbajnë jo vetëm aftësinë e ndarjes, por edhe të transformimit plotësues në makrofage. Megjithatë, shkaku më i rëndësishëm i numrit të madh të tyre në fazën e dytë të inflamacionit është sasia e madhe e faktorit specifik kemotaktik, të cilin në rajonin e inflamacionit e kanë tajuar leukocitet PMN.

be) Fagocitoza

Akti i fagocitozës fillon me kontaktin e fagocitit me faktorin e dëmshëm dhe me ngjitjen e tij në sipërfaqen e fagocitit. Fagocitoza është dukshëm e lehtësuar kur në faktorin e dëmshëm është e lidhur opsonina (IgG_1 dhe

IgG_3) dhe komplementi (fragmenti C3b). Në të vërtetë, shumë shpesh faktori i dëmshëm, posaçërisht mikoorganizmat patogjenë, me toksicitetin e sipërfaqes së tyre i pamundësojnë fagocitët që t`i tërheqin dhe t`i gëlltisin. Mirëpo, kur opsoninet me dy fragmentet e tyre Fab, lidhen për antigjenet membranore, kurse fragmenti i tyre Fc lidhet për receptorin Fc, i cili gjendet në sipërfaqen e fagocitit, vendet toksike mbulohen dhe nuk ka pengesa për fagocitozë. Ngjitja e fagocitit është edhe më e fortë kur për faktorin e dëmshëm lidhet edhe fragmenti C3b. Për këtë arsye, personat me mungesën gjenetike të komponentës së komplementit C3, kanë aktivitetin e çrregulluar opsonizues dhe fagocitozën shumë të dobësuar.

Pjesa e membranës së fagocitit, për të cilën është i lidhur faktori i dëmshëm fillon të futet në citoplazmë derisa faktori i dëmshëm nuk mbyllet plotësisht në mëshikzën e cila së bashku me faktorin e dëmshëm quhet *fagosom.* Kur grimca e cila duhet fagocituar është më e madhe, fagociti rreth saj i zgjatë pseudopodiet, apo lamelopodiet derisa nuk e përfshinë plotësisht dhe e futë në citoplazmën e vet. Pas kësaj, në drejtim të fagosomit nisen lizozomet e plota me enzime hidrolitike. Në momentin e kontaktit dhe ngjitjes së tyre shkrihen në këtë vend membranat e tyre, kurse enzimet lizozomale derdhen në fagosome, të cilat me këtë akt shndërrohen në *fagolizozom.* Tridhjetë minuta pas shkrirjes, në sipërfaqen e grimcës së gëlltitur (p.sh. bakteres), mund të shihen dëmtimet më të mëdha apo më të vogla, kurse digjestioni i plotë zgjatë edhe disa orë. Enzimet hidrolitike, në të vërtetë i zbërthejnë bakteret, por duket se ato nuk janë shkaku kryesor i vdekjes së tyre. Ky rol para së gjithash i takon radikaleve të lira të oksigjenit, të cilët në fagocite krijohen në sasi më të mëdha. Kontakti i fagociteve me bakteret e opsonizuara, substancat kemotaktike dhe me ngacmimet tjera fagocituese e stimulon aktivitetin e NADPH-oksidazës, e cila gjendet në membranën e fagocitit. Ky enzim, katalizon prodhimin e anionit superoksid (shih kapit. e 10-të, X). $NADP^+$që krijohet me këtë rast e stimulon oksidimin e glukozës me rrugën fosfoglukonate me të cilën përtëritet NADPH (fig. 15-5). Për këtë arsye, fagocitoza është e përcjellur me shpenzimin përnjëhershëm të shtuar të glukozës dhe oksigjenit (eksplodimi respirator apo oksidativ). Anioni superoksid ($O_2^{\cdot}$), kalon në peroksidin e hidrogjenit (H_2O_2).

Mieloperoksidaza lizozomale në prezencën e klorideve, apo halogenideve tjerë shumëfishtë e shton veprimin baktericidal të peroksidit të hidrogjenit duke e shndërruar atë në anionin hiperoksid (OCl^-), oksidans të fortë dhe agjens antibakterial, i cili shkakton vdekjen e bakteres.

Vdekja e bakteres mund të shkaktohet me rritjen e sasisë së acidit laktik në fagolizozom (pH 4-5), apo për shkak të veprimit baktericid të lizozomeve dhe fagocitinës, dy enzime të cilët e zbërthejnë membranën qelizore të bakteres.

Njëkohësisht me zbërthimin e faktorit të dëmshëm, vijon edhe zbërthimi jashtëqelizor i qelizave të dëmtuara, pjesëve të membranës bazale dhe bërthamave, hemoglobinës, fijeve kolagjene, leukociteve të vdekur, etj. Ky zbërthim është i mundur për shkak të nxjerrjes së enzimeve hidrolitike nga fagocitet. Në vet fillimin e fazës së parë të inflamacionit, rolin kryesor e kanë proteazat neutrale, meqë në atë kohë pH e eksudatit të inflamacionit është neutrale apo lehtë e thartë. Kur pH bëhet mjaftueshëm e thartë, aktivohen proteazat e tharta.

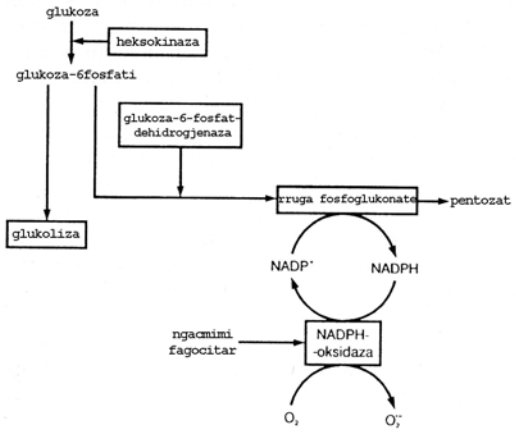


Figura 15-5. *Eksplodimi oksidativ dhe krijimi i anionit superoksid ($(O_2^{\bullet -})$), në leukocitet neutrofile. Ngacmimet e fagocitare stimulojnë NADPH-oksidazën e cila i bartë elektronet nga NADPH në oksigjen dhe kështu e shndërrojnë në anionin superoksid. $NADP^+$, që me këtë rast e stimulon fort oksidimin e glukozës me rrugën fosfoglukonate (eksplodimi respirator apo oksidativ), me të cilën përtrihet NADPH.*

Leukocitet polimorfonukleare, për shkak të jetëgjatësisë së shkurtër, nuk tërhiqen nga rajoni i inflamacionit, por vdesin në këtë rajon. Prej mikroqarkullimit, atëherë niset vala e re e qelizave të bardha të gjakut, në të cilën mbizotërojnë makrofagët. Në rajonin e inflamacionit, këto gëlltisin dhe digjestojnë grimcat e huaja, mbeturinat e qelizave të dëmtuara, eritrocitet, pjesët e membranave bazale, fijet kolagjene dhe neutrofilet e vdekura. Sikur leukocitet PMN, edhe këto rolin e vet e kryejnë në mënyrë intrafagolizozomale me digjestionin dhe zbërthimin jashtëqelizor të grimcave të mëdha (në mënyrë që të mund t`i fagocitojnë). Në makrofag, lirimi i enzimeve lizozomale është më intensiv, kur në medium është prezent fragmenti C3b.

Rezultat përfundimtar i veprimit të makrofagëve, të cilët në rajonin e inflamacionit kanë arritur pandërprerë gjatë disa ditësh, është pastrimi i rajonit të inflamacionit prej të gjitha grimcave të tepërta. Me këtë janë krijuar kushtet e mira për fazën përfundimtare - fazën e shërimit.

c) Leukocitet me çrregullime funksionale

Te disa pacientë me infekcione të shpeshta, janë gjetur leukocitet funksionalisht të çrregulluara. Ato dobët përgjigjen në ngacmimet kemotaktike, kështu që nuk e kanë aftësinë e migrimit. Ndonjëherë u është zvogëluar

aftësia e adherencës, digjestimit dhe degranulimit, apo aftësia baktericide. Çrregullimet e kemotaksës dhe migrimit mund t'i shkaktojnë çrregullimet intracelulare të leukociteve, gjë që manifestohet me lëvizshmëri të zvogëluar. I tillë është rasti në sindromin e Chediak-Higashi-t, në sindromin e leukociteve përtace dhe me rastin e çrregullimit të trashëguar të kemotaksës. Çrregullimet e kemotaksës dhe migrimit, mund të jenë pasojë e mungesës gjenetike apo të fituar të faktorit kemotaktik C5a, apo të prezencës së sasisë më të madhe të inaktivatorit të C5a, që ngjanë te pacientët me cirozën e mëlçisë.

Çrregullimet e adherimit, më së shpeshti i shkakton opsonizimi i dobët, kurse çrregullimet e degranulimit ajo që në disa sëmundje (p.sh. në sindromin e përmendur të Chediak-Higashi-t), leukocitet kanë lizozomet gjigante, të cilët nuk mund të shkrihen me fagozomin, kështu që pëson fagocitoza.

Sëmundja granulomatoze kronike është sëmundje e trashëguar në të cilën leukocitet nuk mund të prodhojnë sasi të nevojshme të H_2O_2 apo dështon sistemi H_2O_2-mieloperoksidazë-kloridi, kështu që humbet aftësia baktericidale. Shkaqet e këtyre çrregullimeve janë mutacionet e gjeneve për NADPH-oksidazën, gjegjësisht mieloperoksidazën.

4. Ndërmjetësuesit kimikë të reakcionit inflamator

Ndërmjetësues e quajmë at substancë endogjene e cila në vendin e lëndimit mund të shkaktojë bile një reakcion apo ndryshim struktural. Disa nga këto substanca e ndryshojnë intensitetin e lëshimit të ndërmjetësuesve tjerë. Ndërmjetësuesit mund të ndahen në disa grupe.

a) Aminet vazoaktive

Histamina dhe serotonina (shih kapitullin e 10-të, I) janë amine biogjene shumë aktive. E para ka rol në fillimin e inflamacionit te njeriu, kurse e dyta në disa lloje të kafshëve. Histamina krijohet dhe deponohet në mastocite, leukocitet bazofile dhe në pllakëzat e gjakut. Në kokërzat e mastociteve dhe bazofileve histamina është e lidhur me forcat elektrostatike për heparinë, kështu që është e mbrojtur nga veprimi i histaminazës

Te njeriun 90% të serotoninës gjendet në mukozën e sistemit gastrointestinal, kurse pjesa tjetër në sistemin nervor qendror dhe në trombocite. Në mastocitet dhe bazofilet e njeriut, nuk ka serotoninë.

Lirimin e histaminës e stimulojnë *faktorët imunobiologjikë* (IgE pas lidhjes me antigjen; anafilatoksina C3a dhe C5a), *faktorët fizikë* (lëndimi, temperatura e lartë, hipoksia, rrezet ultraviolete, rrezatimi jonizues) dhe *faktorët kimikë* (bashkëdyzimi 48/80, degranulator i fortë dhe lirues i histaminës, proteina kationike nga lizozomet e leukociteve, helmi i gjarpërit dhe bletës, kripërat biliare, detergjentet dhe dekstrani).

Kur shkaktari i inflamacionit është antigjenik, molekulat e imunoglobilinës IgE të krijuar, me fragmentin e vet Fc do të lidhen për receptorët përkatës në sipërfaqen e mastocitit dhe leukocitit bazofil (janë 40 deri 60 mijë, e prej tyre me molekulat e IgE rëndom janë të lidhur prej 10 deri 40 mijë). Me lidhjen e këtyre IgE me epitopet në shkaktarin, fillohet degranulimi i mastociteve dhe bazofileve dhe lirimi i histaminës.

Degranulimi i mastociteve dhe bazofileve në mënyrë shumë të ngjashme, mund t`i shkaktojnë edhe anafilatoksinet C3a dhe C5a. Edhe për këta në sipërfaqen e mastociteve dhe bazofileve ekzistojnë receptorët, kështu që pas lidhjes do të shkaktohet degranulimi i këtyre qelizave. Shpesh degranulimi shkaktohet edhe me veprimin e drejtpërdrejtë të faktorëve të ndryshëm fizikë, p.sh. lëndimi, temperatura, drita, e të ngjashme.

Procesi i degranulimit varet nga energjia. Fillon me hyrjen e kalciumit në mastocite dhe bazofile, pas çka pason aktivimi i enzimeve deri atëherë të paaktivuara serinë-proteaza dhe proteinë-kinaza. Ato e katalizojnë fosforilizimin e membranës perigranulare, për çka ajo bëhet e përshkueshme për ujë dhe fillon të bymehet. Njëkohësisht, bashkohen mikrotubulet dhe mikrofilamentet. Këto elemente kontraktile të skeletit qelizor i lëvizin kokërzat kah membrana qelizore, prej kah ato nxirren jashtë dhe lirohet histamina.

Histamina e liruar shkon në gjak dhe lidhet për receptorët H_1, të cilët janë në numër të madh në qelizat endoteliale (shumë më shumë sesa në endotelin e arterioleve dhe kapilarëve). Në këto qeliza është sasia e madhe e aktomiozinës; pas lidhjes së histaminës, këto proteina kontrahohen, kështu që qelizat endoteliale zvogëlohen. Kjo i zgjeron të çarrat endoteliale dhe shkakton daljen e lëngut dhe proteineve nga mikroqarkullimi. Nëpër të çarrat e zgjeruara dalin në hapësirën indore edhe qelizat e bardha të gjakut, pllakëzat e gjakut dhe ndonjë qelizë e kuqe e gjakut.

Rritja e përshkueshmërisë së venulave e shkaktuar me histaminën, zë fill për disa sekonda.

b) Sistemi i komplementit

Sistemi i komplementit (shih kapit. e 10-të, II. C) merr pjesë në inflamacionin akut, si dhënës i fragmenteve aktive të C3a dhe C5a, të cilët veprojnë si ndërmjetësues të inflamacionit. Këto produkte zënë fill si rezultat i aktivimit gradual të sistemit klasik, alternativ, apo me veprimin e drejtpërdrejtë të enzimeve proteolitike në C3 dhe C5-komponentën e komplementit.

Fragmenti C5a është i përbërë nga 74 aminoacide dhe kompleksit oligosaharidik. Në anën karboksilike ka aminoacidin argininë. Me shkëputjen e argininës, aktiviteti zvogëlohet për 30 deri 50 herë. Aftësia kemotaktike e tij realizohet me lidhjen për receptorët C5a, të cilët gjenden në sipërfaqën e leukociteve PMN (fig. 15-6), kurse manifestohet me lëvizjen e shpejtuar të orientuar të

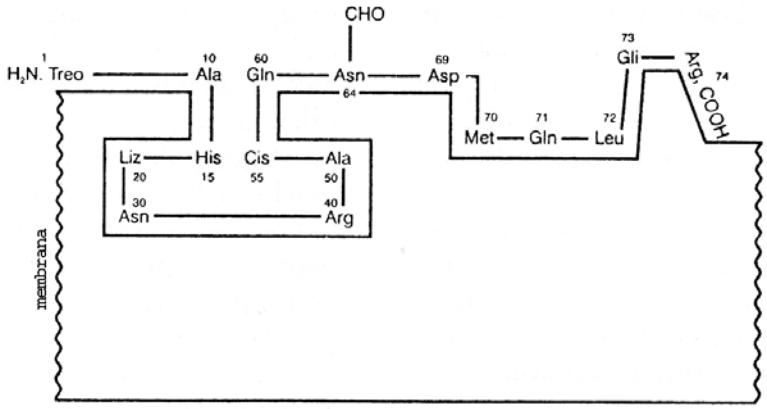


Figura 15-6. *Modeli i receptorit C5a në membranën e leukociteve polimorfonukleare. Numrat mbi amino-acide, shënojnë numrin rendor të tyre në vargun e molekulës C5a e cila është lidhur për receptor.*

qelizës dhe me prodhimin e shtuar të anioneve super-okside ($O_2^{\bullet-}$). Me tajimin e intensifikuar të enzimeve lizozomale në mikroambient dhe me agregimin e shtuar të qelizave. Aktivitetin kemotaktik të molekuleve C5a e ndërprenë inaktivatori i faktorit kemotaktik (CFI), i cili numërohet në mesin e inhibitorëve të reakcioneve inflamatore të varshme nga komplementi.

Polipeptidi tjetër, C3a, ka shumë ngjashmëri me C5a. Edhe ky është anafilatoksinë, por aktiviteti kemotaktik i është 1.000 herë më i vogël sesa ai që e ka C5a.

c) Sistemi i kininës dhe fibrinolitik

Rëndësi të madhe për krijimin e disa ndërmjetësuesve të inflamacionit ka faktori i Hagemanit. Pas aktivimit, ky faktor fillon jo vetëm kaskadën e koagulimit, por e nisë edhe sistemin e *kininës dhe fibrinolitik.* Në të parin krijohen substancat të cilat e rrisin përshkueshmërinë e kapilarëve, kurse në të dytin substancat e rëndësishme për shkrirjen e koagulumit. Këto dy sisteme janë të lidhura mes veti, kurse kanë rëndësi të posaçme për inflamacionin. Aktivimi dhe veprimi i tyre janë përshkruar hollësisht në kapitullin e 10-të, II. B.

ç) Metabolitët e acidit arakidonik: prostaglandinet (PG) dhe leukotrienet (LT)

Acidi arakidonik (shih kapit. e 10-të. III), është përbërës i fosfolipideve të membranës qelizore. Në këtë membranë është prezente edhe forma joaktive e fosfolipazës A_2, kurse në membranat e disa qelizave edhe fosfolipaza C. Stimulimi i këtyre fosfolipazave me ngacmim fizik, kimik apo imunologjik (C3a dhe C5a) e shkëputë nga fosfolipidet acidin arakidonik. Acidi arakidonik, vihet kështu në dispozicion për veprimin e ciklo-oksigjenazës dhe lipo-oksigjenazës. E para hapë rrugën me të cilën zënë fill prostaglandinet, prostaciklina dhe tromboksani A_2, kurse e dyta e hapë rrugën sintezës së leukotrieneve (fig. 15-7). Rruga e tretë e shndërrimit të acidit arakidonik (e cila nuk është paraqitur në figurë), përfshinë peroksidimin joenzimatik të acidit arakidonik me radikalet e lira të oksigjenit pranë krijimit të lipideve, të cilat kanë veprim të fortë kemotaktik.

ça) Rruga ciklo-oksigjenaze

Veprimet e substancave, të cilat krijohen me këtë rrugë janë shumë të ndryshme. Prostaciklina është inkibitor i fortë i agregimit të pllakëzave të gjakut dhe njëri nga vazodilatatorët më të fortë; prostaglandinet PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ dhe PGD_2 shkaktojnë vazodilatimin dhe rrisin përshkueshmërinë kapilare; tromboksani A_2 krijohet në pllakëzat e gjakut, dhe kur të lirohet, shkakton agregimin e tyre dhe vazokonstrikcion. Acidi hepta-deka-trionik (HHT), ka veprim kemotaktik.

Prostaglandinet nuk janë të deponuar në formën e preformuar si histamina, por sintetizohen si pasojë e dëmtimit të përshkruar membranor. Kjo njëherësh kupton edhe se përqëndrimin e prostaglandineve të veçanta e përcaktojnë sistemet enzimatike të indeve në të cilat ngjanë kjo sintezë. Kështu, pllakëzat e gjakut prodhojnë para së gjithash tromboksanin A_2, kurse indi i aortës më së shumti sintetizon prostaciklinë. Salicilatet inkibojnë ciklo-oksigjenazën, ashtu që acetilojnë vendin e saj aktiv. Me këtë e frenojnë sintezën e prostaglandineve dhe trom-boksanit A_2. Indometacina poashtu e frenon ciklo-oksi-gjenazën dhe kështu e pengon agregimin e pllakëzave.

db) Rruga lipo-oksigjenaze

Në këtë rrugë me biokonversion krijohen substanca të shumta biologjikisht aktive.

Acidi hidroksi-eikozatetraenoik (HETE) i tërheq fortë neutrofilet, leukotriena B_5 ka veprim të fortë kemotaktik, leukotriena C_4 (LTC_4) është vazokonstriktor shumë aktiv. Leukotriena D_4 (LTD_4), bronhokonstriktor jashtëzako-nisht i fortë, kurse leukotriena E_4 (LTE_4) e rritë shumë përshkueshmërinë e kapilarëve (rreth 1.000 herë më fortë se histamina).

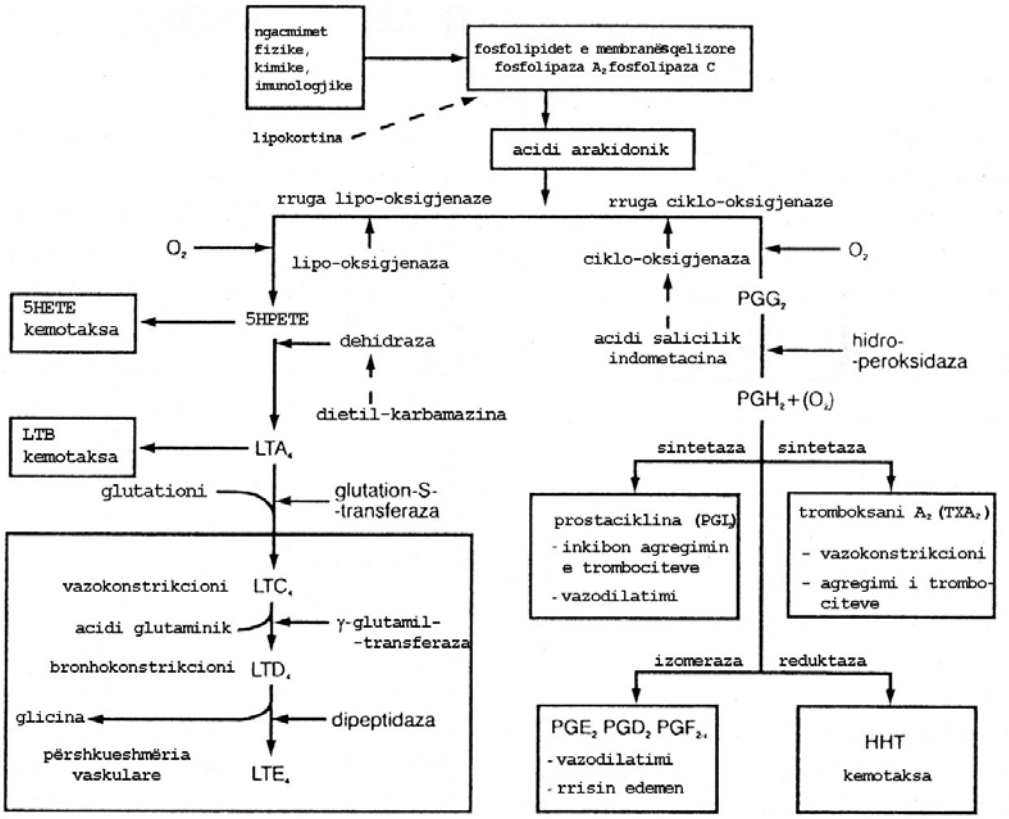


Figura 15-7. *Metabolitet e acidit arakidonik dhe roli i tyre në inflamacion. Me shigjetat e ndërprera janë paraqitur veprimet inkibitore.*

Leukotrienet LTC_4, LTD_4 dhe LTE deri vonë kanë qenë të shënuar si substanca me veprim të ngathtë në anafilaksi (angl. slow reacting substance of anaphylaxis, SRS-A), të cilën e sintetizojnë dhe e tajojnë mastocitet dhe leukocitet bazofile. Është quajtur kështu, meqë kontrakcionet e muskulatrurës së lëmuar, të cilat ajo i shkakton e arrijnë maksimumin e vet pas disa minutash pas reakcionit të IgE dhe antigjenit, kurse kontrakcionet e shkaktuara me histaminë zënë fill për vetëm disa sekonda.

II. Inflamacioni kronik

Kur reakcioni akut nuk ka sukses që të eliminojë apo ta neutralizojë faktorin e dëmshëm, kështu që ai edhe më tej vepron në stimulimin e reakcionit inflamator, inflamacioni akut kalon në formën subakute apo kronike. Dallimi midis këtyre dy formave nuk është deri në fund i qartë, por është aprovuar se inflamacion subakut, quhet ai i cili zgjatë më shumë se një javë, kurse kronik ai që zgjatë më shumë se gjashtë javë. Nuk është e parëndomt, që inflamacioni kronik të zgjasë disa muaj apo bile edhe vite.

Në përgjithësi, inflamacioni kronik fillon me përgjigjen akute, e cila nuk ka mundur ta eliminojë faktorin e dëmshëm, pa marrë parasysh valët e panumërta të makrofagëve shumë aktivë të cilët me javë kanë depërtuar në rajonin inflamator. Ardhja e pandërprerë e makrofagëve e stimulon lirimin e vazhdueshëm të substancave kemotaktike nga rajoni i inflamuar. Ngacmime kemotaktike për monocitet janë fragmentet C5a të komplementit, por në inflamacionin kronik, rëndësi të madhe kanë fibrinopeptidet dhe fragmentet e zbërthimit të fibronektinës dhe kolagjenit.

Shumë viruse, që nga fillimi i infekcionit shkaktojnë llojin kronik të reakcionit inflamator. E njëjta vlenë edhe për disa baktere me virulencë mesatare dhe të ulët. Shumë sëmundje me etiologji të panjohur, për shembull, fibroza intersticiale idiopatike e mushkërive, hepatiti kronik agresiv, disa lloje të dëmtimeve të veshkëve dhe shumë ngacmime të lëkurës, paraqesin formë kronike të inflamacionit. Përgjithësisht, konsiderohet se reakcionet imunologjike kanë rol të rëndësishëm në zanafillën e inflamacionit kronik. Derisa në inde ekziston faktori i cili ka shkaktuar inflamacionin, shërimi do të jetë i ngadalësuar dhe do të zgjasë reakcioni kronik i inflamacionit. Reakcioni inflamator, i cili pason pas dëmtimit, mundet

por jo medoemos, të eliminojë shkaktarin e inflamacionit. Kur shkaktari nuk eliminohet me reakcionin akut të inflamacionit, por mbetet në ind, reakcionin imunologjik mund ta shkaktojë ai dhe produktet e tij apo pjesët e ndryshuara të indit të pacientit. Me zbërthimin e qelizave lirohen enzimet, të cilat veprojnë në proteine të ndryshme në eksudat; produktet e zbërthimit të këtyre proteineve mund të bëhen antigjenik. Antigjeni vie deri në nyjet limfatike ku stimulon limfocitet në krijimin e kundërtrupave. Kundërtrupat qarkullojnë dhe kthehen në vendin e lëndimit dhe reagojnë me antigjenin. Kur kundërtrupat mund ta inaktivojnë antigjenin, atëherë arrihet shërimi. Kur në anën tjetër antigjeni nuk mund të eliminohet, vazhdon procesi kronik inflamator, kështu që reakcioni lokal mund të zgjasë me vite (fig. 15-8). Shërimi është i ngadalësuar dhe rëndom është i lidhur me krijimin e vragës.

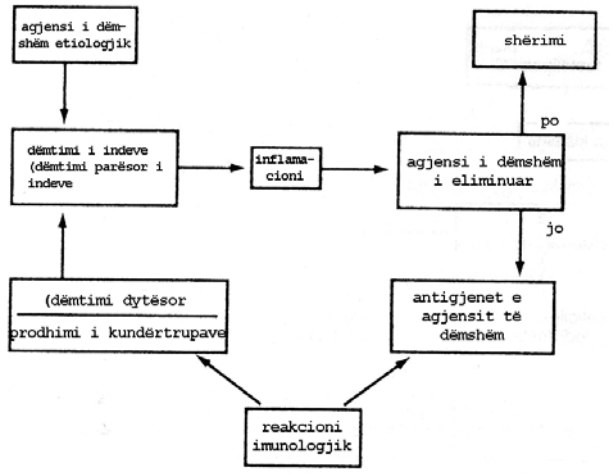


Figura 15-8. *Rrethi i mbyllur i inflamacionit kronik. Dëmtimi dytësor i indit me reakcionin imunologjik mundëson vetëpërtrirjen e inflamacionit (glomerulonefriti, hepatiti kronik)*

A. DALLIMET MIDIS INFLAMACIONIT AKUT DHE KRONIK

Dallimet e rëndësishme midis inflamacionit akut dhe kronik, konsistojnë në atë se në inflamacionin akut reakcioni themelor është rritja e përshkueshmërisë së kapilarëve, dalja e lëngut dhe deponimi i fibrinës në vendin e lëndimit. Leukocitet neutrofilë vijnë të parët e pastaj arrijnë edhe monocitet dhe limfocitet. Ndërmjetësuesit e inflamacionit janë histamina dhe kininet, të cilat krijohen në vendin e inflamacionit. Kohëzgjatja e inflamacionit akut është e shkurtër, kurse shërimi rëndom është i plotë dhe pa pasoja. Në inflamacionin kronik, makrofagët bëhen lloji më i rëndësishëm i qelizave, megjithëse gjejmë edhe limfocite, plazmocite, fibro-blaste etj. (tab. 15-2)

B. LLOJET E INFLAMACIONIT KRONIK

Inflamacionet në përgjithësi mund të ndahen në specifike dhe jospecifike. Inflamacionet specifike kanë ndryshimet inflamatore karakteristike për shkaktarin, i cili e ka shkaktuar inflamacionin, kështu që sipas ndryshimeve inflamatore, me probabilitet të lartë mund të supozojmë se cili është shkaktari i inflamacionit. Shembull tipik i inflamacionit specifik është tuberkuloza. Përkundër kësaj, inflamacionet jospecifike apo banale nuk përcillën me ndryshime, të cilat janë karakteristike për shkaktarin e caktuar. Në këto inflamacione, rëndom nuk grumbullohen shumë qeliza inflamatore. Inflamacioni jospecifik shkakton dëmtime të vogla, por ato mund të shkaktojnë çrregullime të rënda. Shembuj të inflamacionit të tillë kronik është glomerulonefriti, holecistiti kronik, shumë infekcione të lëkurës, hepatiti kronik, etj.

Disa faktorë të dëmshëm shkaktojnë forma të veçanta të inflamacionit specifik kronik të njohur me emrin inflamacioni *granulomatoz*. Këtu bëjnë pjesë sëmundjet siç janë tuberkuloza, lepra, sifilisi (treponema e sifilisit) dhe infekcionet me shumë këpurdhëza. Parazitet shtazore po ashtu shkaktojnë inflamacionin granulomatoz. Kjo vlenë për sarkoidozën, shkaku i së cilës është i panjohur. Inflamacionin granulomatoz e karakterizon prezenca e limfociteve, monociteve dhe plazma-qelizave, por megjithatë në pasqyrë dominon aktiviteti i makrofagëve. Mirëpo, procesi inflamator i shënuar me infiltrimin difuz të makrofagëve dhe limfociteve, nuk mjafton të quhet granulomatozë. Në granulom gjenden grumbujt e vegjel të makrofageve të ndryshuara të quajtura *qelizat epiteloide* apo *gjigante*, të cilat janë të rrethuara me limfocite dhe fibroblaste. Qelizat gjigante, tepër të mëdha kanë shumë bërthama dhe citoplazmë të madhe në të cilën shpesh mund të shihet materiali i fagocituar. Inflamacioni granulomatoz, është vetëm ai tip i inflamacionit në të cilin gjenden qelizat gjigante. Tuberkuli i mushkërive është inflamacion tipik granulomatoz. Gjërësia e tuberkulit është 1 mm; me të përparuar të sëmundjes, tuberkulet bashkohen dhe këto ndryshime e keqësojnë më tej procesin, i cili e shkakton zbërthimin e indit dhe krijimin e kavernës.

C. FIBROZIMI

Do të ishte ideale sikur inflamacioni të kishte mundur të përmirësojë dëmtimin dhe të kthejë gjendjen e mëparme. Mirëpo, kjo shpesh nuk ngjanë, kështu që procesi inflamator mund të përfundojë me krijimin e *vragës fibroze.* Indi i tillë e humb elasticitetin, të cilin e ka indi normal. Vraga në muskulaturën e organeve të zgavërta (zemra, mëshikëza urinare), atëherë përmbanë

pjesën e cila nuk mund të kontrahohet, e as të relaksohet. Kur rritet shtypja në organ, pjesa fibrotike gungëzohet dhe pas relaksimit nuk mund të kthehet në formën e mëparme. Për shkak të ngritjes së përsëritur të shtypjes, pjesa fibrotike dilatohet dhe muri tëhollohet, kështu që kur është në fjalë ena e gjakut apo zemra, zë fill *aneurizma,* kurse pastaj edhe *ruptura.* Krijimi i vragës në organet e zgavërta, mund ta zvogëlojë hapësirën dhe të krijojë formacionin fibrotik, i cili do të pengojë lëvizjen normale dhe qarkullimin e përmbajtjes. Kjo ngjanë p.sh. për shkak të strikturës në mëshikëzën urinare, zorrë apo në rrugët biliare.

Indi fibrotik mund të ndërprejë bartjen e ngacmimit dhe të pengojë kontrakcionet e harmonizuara. Shembull është vraga fibrotike në zemër, e cila zhvillohet pas dëmtimit anoksemik të muskulit të zemrës. Në zemër me vragë, impulset më vështirë barten dhe pompa muskulare është më pak efikase.

Shërimi ndonjëherë përfshinë vragën e cila quhet adherencë (adhezion). Adherencat janë posaçërisht të shpeshta në rastin e operacioneve në hapësirën e barkut, ku mund të pengojnë lëvizjen e lirë të zorrëve. Me rastin e kalimit nëpër adherencë, lakimi i zorrëve mund të inkarcerohet e kjo shkakton *ileusin strangular.* Ngjashëm me këtë, pas gonoresë akute apo infekcionit të dytë, në tubën uterine mund të zhvillohet fija fibrotike, e cila pengon kalimin normal të vezës. Pasojë mund të jetë steriliteti, por edhe shtatzënia abnormale (ektopike, ekstrauterine).

Adherencat mund të krijohen edhe në sipërfaqet e lëmuara lëvizëse. Kështu, inflamacioni mund të shkaktojë adherimin e mushkërive dhe murit të kafazit të kraharorit dhe të kufizojnë lëvizjet e mushkërive në frymëmarrje. Mund të shkaktohet adherimi i fletës së brendshme dhe të jashtme të perikardit, që kufizon lëvizshmërinë dhe pengon zgjerimin e barkushës, kështu që zemra nuk mund ta rritë vëllimin e vet minutor kur i duhet. Trashja fibrotike në sipërfaqen e nyjeve pengon lëvizjen e plotë të nyjes, dhe mund të shkaktojë edhe palëvizshërinë e tij të plotë.

III. Vlerësimi i reakcionit inflamator

Ndaj shkaktarëve infektivë, organizmi zhvillon dy reakcione themelore: inflamacionin dhe imunitetin. Mikroorganizmat që depërtojnë në organizëm tentojnë të shumëzohen me krijimin e rrethanave të përshtatshme për vazhdimin e jetës, kurse shtëpiaku tenton të shkatërrojë trupin e huaj dhe të vendos gjendjen normale. Personat me rezistencë të vogël apo pa kurrfarë rezistence nuk mund t`i kundërvihen as të huajit, që fare nuk është i dëmshëm për personin normal.

Kur indet janë të përfshira më thellë me inflamim, kurse bakteret apo toksinet qarkullojnë dhe shumëzohen në gjak, mund të flasim për reakcionin e tërë organizmit. Ky është reakcion sistemik në inflamacion. Reakcione të tilla ka shumë.

A. ETHET

Matja e temperaturës së trupit dhe përcjellja e kurbës së temperaturës, jep të dhëna të çmueshme për intensitetin dhe ecurinë e inflamacionit dhe sugjeron në shkaktarin (hollësisht për këtë, shih kapit. e 13-të, II dhe të 22-të, II).

B. PLOGËSHTIA

Plogështia (lodhja) është simptom, i cili paraqitet në shumë sëmundje. Kemi të bëjmë me dobësinë e përgjithshme të lidhur me lodhjen fizike dhe psikike; në pacientë të ndryshëm tregon dallime të mëdha në intensitet. Në sëmundjet infektive ndiesisë së dobësisë i kontribuojnë ethet dhe katabolizmi i shtuar, si dhe bakteret dhe toksinet në gjak. Anemia e cilitdo lloj, po ashtu shkakton lodhje dhe dobësim. Shumë pacientë befasueshëm mirë adaptohen në anemi e cila zhvillohet ngadalë (humbja kronike e gjakut nga ulçera, në kohë të menstruacionit, hemoroidet dhe të ngjashme). Lodhja është simptom i shpeshtë për gruan me mungesën e hekurit. Ajo mund të jetë shenja më e hershme e rritjes së tumorit malinj. Po ashtu paraqitet me rastin e brengosjes, depresionit dhe alkoolizmit. Mund të zërë fill

Tabela 15-2. *Dallimet midis inflamacionit akut dhe kronik*

	INFLAMACIONI	
VETIA	AKUT	KRONIK
reaksioni themelor	rritja e përshkueshmërisë së enëve dhe depërtimi i fibrinës në vendin e lëndimit	proliferimi i monociteve dhe qelizave endoteliale në vendin e lëndimit.
infiltrimi i qelizave	paraqitja e hershme e leukociteve polimorfonukleare; më vonë, monocitet dhe limfo-citet	monocitet, limfocitet, plazma-qelizat dhe, më rrallë, eozinofilet.
specificiteti	reaksioni jospecifik i shkaktuar me agjenset e ndryshëm	reaksioni qelizor i stimuluar me reaksionin specifik me antigjen.
ndërmjetësuesit	i stimuluar me ndërmjetësimin kimikë, të cilët krijohen në vendin e lëndimit: hista-mina si përgjigje e hershme, kinina si e vonshme.	i stimuluar me kundërtrupa, të cilat prodhohen larg prej vendit të lëndimit në sistemin limforetikular.
kohëzgjatja	e shkurtër	reaksioni mund të zgjas me muaj apo vite, derisa të ekzistojë agjensi fillestar
reaksionet sistemike	jospecifike, e zgjasin vetëm në kohën e fazës akute	reaksioni jospecifik kundër agjensit fillestar: mund të zgjas me vite pas dëmtimit
shërimi	rëndom i plotë dhe pa pasoja	shërimi është i ngadalshëm dhe rëndom është i lidhur me krijimin e vragëve.

edhe në gjendjet fiziologjike: në rini para menstruacionit dhe në menopauzë. Ky ndoshta është një nga mekanizmat mbrojtës, i cili e detyron pacientin të shtrihet dhe të ruhet. Megjithëse plogështia është simptom i shpeshtë në shumë sëmundje, nuk ka sqarime të sigurta pse pacienti e ndien dhe pse në të mund të ndikojmë aq pak. Vetëm mjekimi i shkakut parësor të sëmundjes e cila ka shkaktuar dobësimin është efikas.

C. NDRYSHIMI I NUMRIT TË LEUKOCITEVE

Shumica e infekcioneve (bakteriale, me këpurdhëza, me protozoe), shkakton rritje të numrit të leukociteve në gjak dhe ndryshimin e pjesëmarrjes së tyre në numër. Në *inflamacionin akut* është shpejtuar pjekuria, kështu që leukocitet lëshojnë palcën kockore para se të piqen dhe të papjekur paraqiten në gjak. Kjo quhet *zhvendosja në të majtë.* Rritja e numrit të neutrofileve të pjekura në llogari të të papjekurve (anemia pernicioze), quhet *zhvendosje në të djathtë.* Numri i rritur i neutrofilëve po ashtu është i lidhur me ndryshimet specifike në citoplazmë: paraqiten të ashtuquajturat *kokërza toksike,* të cilat sugjerojnë në aktivitetin e lizozomeve. Leukocitet eozinofile në numër të rritur (eozinofilia), paraqiten në shumë gjendje alergjike (astma, ekcemet, urtikaria, etj.), sëmundjet e lëkurës (pemfigus, dermatitis herpetiformis), infekcionet parazitare (trihinoza, askaridoza, ehinokokoza) dhe në disa infekcione bakteriale (skarlatina). Tuberkuloza shkakton monocitozë. Infekcionet virusale rrallë shkaktojnë neutrofili, por stimulojnë limfocitet, kështu që zë fill limfocitoza. Kur leukocitoza zë fill gjatë infekcionit viral, duhet të mendohet në zhvillimin e infekcionit dytësor bakterial. Shumë sëmundje kronike suprimojnë aktivitetin e palcës kockore dhe prodhimin e leukociteve dhe eritrociteve. Leukopenia mund të shkaktohet me viruse dhe rikecie.

Limfocitoza zë fill si reakcion në disa infekcione akute, siç janë kolli i bardhë, mononukleoza infektive, rubeolla, në një numër të madh të infekcioneve kronike (TBC), në leukeminë limfocitare dhe gjatë rehabilitimit nga infekcioni akut.

Ç. LIMFADENOPATITË

Rritja e nyjës limfatike, mund të jetë e shkaktuar me infekcionin lokal, kurse në infekcionin sistemik mund të zërë fill limfadenopatia e përgjithshme. Limfadenpatia sygjeron në ekzistimin e reakcionit imunologjik në shkaktarin e infekcionit. Ajo mund të jetë shenjë e tumorit malinj (sëmundja e Hodgkin-it, leukemia limfocitare, metastazat, etj.).

D. ENZIMET

Rritja e aktivitetit të enzimeve në gjak mund të sugjerojë në inflamacionin akut dhe dëmtimin e ndonjë organi. Enzimet e mushkërive, pankreasit, mëlçisë, veshkëve, etj. Tregojnë aktivitet më të madh në gjak, gjatë fazës akute të inflamacionit. Kështu aspartat-aminotransferaza e mëlçisë (AST) dhe alaninë-amino-transferaza e mëlçisë (ALT) me rastin e shkatërrimit të qelizave të mëlçisë lirohen në gjak; në hepatitin akut aktiviteti i ALT në plazmë rëndom është 10 herë më i madh nga vlera normale. Ngjashëm, aktiviteti i ngritur i α-amilazës në plazmë dhe urinë sugjerojnë në shkatërrimin e qelizave të pankreasit, kështu që është tregues i vlefshëm i pankreatitit akut. Kur aktiviteti i enzimeve indore është i rritur në plazmën e personave me sëmundje kronike, kjo sugjeron se kemi të bëjmë me inflamacionin akut - akutizimi (ekzacerbimi) i formës kronike. Kontrolli i aktivitetit të enzimeve në gjak, mund të jetë tregues i efikasitetit të mjekimit.

E. PROTEINAT

Në inflamacionin akut dhe kronik, ekzistojnë ndryshi-met e përqëndrimit të proteineve në serum. Rënia e shpejtë e përqëndrimit të albuminës (gjatë një dite) është shenjë e reakcionit të inflamacionit akut. Katabolizmi proteinik me baraspeshën negative të azotit, është reakcion sistemik në infekcion. Konsiderohet se shkak i këtyre ndryshimeve janë sinteza e interleukines 1, TNF-α dhe limfokineve tjera (shih kapit. e 22-të, II. C) dhe ushqyeshmëria e zvogëluar. Ulja e përqëndrimit të albuminës dhe ngritja e α_1,α_2-globulinës dhe proteines C-reaktive, janë shprehje e inflamacionit akut apo stresit (fig. 15-9).

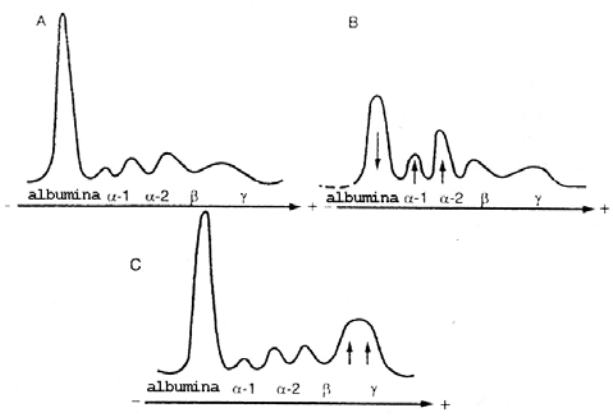


Figura 15-9. *Ndryshimet elektroforetike të proteinave të serunit në inflamacion. (A) Pasqyra elektroforetike e proteinave normale të serumit. Ato kanë ngarkim negativ dhe udhëtojnë (me shpejtësi të ndryshme) në drejtim të anodës. Molekulat e albuminave lëvizin më së shpejti, e pastaj globulinet α_1, α_2, β dhe γ. (B) Ndryshimet elektrof-oretike të proteinave të serumit në inflamacionin akut; zvogëlimi i përqëndrimit të albuminave dhe rritja e përqëndrimit të globulinave α_1 dhe α_2 janë ndryshime jospecifike. (C) Ndryshimet elektroforetike të proteinave të serumit në inflamacioni kronik: rritja e përqëndrimit të globulinave γ shpreh krijimin e shtuar të kundësrtrupave*

F. SEDIMENTIMI I ERITROCITEVE

Sedimentimi i eritrociteve (SE), është test jospecifik, në të cilin matet shpejtësia e fundërrimit të eritrociteve nga gjaku venoz (i përzier me citrat). SE e shpejtuar është dukuri sistemike në shumë sëmundje. Faktori kryesor i SE është shpejtësia e krijimit të agregateve eritrocitare, formacioneve të

ngjashme me shtyllat e të hollave të metalta (frengj. Roulaux). Agregatet me rastin e sedimentimit bëjnë rezistencë më të vogël sesa suspenzioni i paorganizuar njëqelizor (ligji i Stokes-it), kështu që edhe shpejtësia e SE është më e madhe. Në krijimin e agregatëve dhe në shpejtësinë e SE ndikojnë forma, numri dhe dendësia e eritrociteve e posaçërisht përbërja e plazmës. Ngarkesa negative elektrostatike e membranave të eritrociteve fqinje, krijon forcën refuzuese dhe pengon agregimin. Këtë refuzueshmëri "e puferojnë" makromolekulat asimetrike, si fibrinogjeni, proteinet e fazës akute dhe të tjera, me çka shtohet krijimi i agregatëve dhe rritet shpejtësia e SE. Ndryshimet e dukshme të përqëndrimit të molekulave të tilla në plazmë (me rastin e inflamacionit, nekrozës së indeve dhe ngjashëm), manifestohen me ndryshimet e SE. Në sëmundjet me ndryshime të proteinave të plazmës (disproteinemitë, paraproteinemitë), ndryshohen po ashtu edhe vetitë dielektrike ("puferike") të plazmës, gjë që ndikon në shpejtësinë e SE. Anemia rritë shpejtësinë e SE, kurse policitemia e zvogëlon.

G. NDRYSHIMET E AKTIVITETIT TË ZEMRËS

Rritja e frekuencës së pulsit, gati gjithëherë është e lidhur me infekcione, gjegjësisht me ngritjen e temperaturës së trupit dhe me metabolizëm. Temperatura e ngritur e trupit bën që më shumë gjak të qarkullojë nëpër kapilarët e dilatuara në lëkurë dhe në sipërfaqe tjera; zemra rrahë më fortë dhe vëllimi goditës rritet. Rezistenca periferike zvogëlohet, ngritet shtypja mesatare e gjakut, kurse ekstremitetet janë të ngrohta, pranë diurezës normale. Këto ndryshime janë të shprehura me intenmsitet më të madh në fazën e ngrohtë, apo hiperdinamike të shokut septik. Shoku septik, mund të përcillet me zvogëlim të vëllimit minutor të zemrës dhe me rritjen e rezistencës periferike; pranë zvogëlimit të ekskretimit të urinës, zë fill gjendja e ngjashme me shokun ireverzibil - faza e ftohtë apo hipodinamike e shokut (shih kapit. e 16-të dhe 22-të, II. E).

H. ANEMIA DHE ÇRREGULLIMI I KOAGULIMIT

Për shkak të prodhimit të zvogëluar të eritrociteve në palcën kockore, apo të zbërthimit të intensifikuar të tyre gjatë infekcionit, në sëmundjet kronike inflamatore, mund të zhvillohet anemia. Mund të shkaktohet edhe zbërthimi i shtuar apo krijimi i zvogëluar i trombociteve. Endotoksinet në inflamacionin akut, drejtpërdrejtë e dëmtojnë sistemin e koagulimit të gjakut. Shkurtimi i kohës së koagulimit është në proporcion të drejtë me sasinë e endotoksineve. Koagulimi i diseminuar intravaskular, mund të shkaktojë trombozë apo gjakderdhje, të cilat mund të jenë shkak i vdekjes. Koagulimi masiv, zë fill kryesisht në enët e vogla të gjakut për shkak të aktivimit të vargut të koagulimit të brendshëm. Procesi me të cilin zë fill ky aktivim, nuk është i sqaruar deri në fund (shih kapit. e 22-të).

16

Shoku cirkulator

(Z. Kovaç)

Përmbajtja

I. Çrregullimet themelore në shokun cirkulator 449
II. Patogjeneza e gjendjeve të shokut 452
A. SHOKU KARDIOGJEN 452
B. SHOKU VAZOHIPOTONUSAL 453
C. SHOKU HIPOVOLEMIK 454
III. Ecuria fispatologjike e shokut 454
A. STADI I KOMPENZUAR 454
B. STADI I DEKOMPENZUAR 456
C. PËRFUNDIMI I SHOKUT CIRKULATOR NË NIVEL TË ORGANIZMIT 459
IV. Manifestimi i shokut cirkulator në disa organe 459
V. Format e ndërlikuara, patogjenikisht të ngjashme me shokun cirkulator 460
VI. Çrregullimet hemodinamike patogjenikisht të ngjashme me shokun cirkulator 460
VII. Vlerësimi klinik dhe laboratorik i stadeve të shokut cirkulator 461

I. Çrregullimet themelore në shokun cirkulator

Dallimi arteriovenoz i shtypjeve, mbanë qarkullimin e gjakut nga arteriet në vena përmes trungur kapilar. Me qarkullimin e gjakut sigurohet homeostaza energjetike dhe e substancave në qelizat indore, komunikimi midis qelizave me ndihmën e molekulave të tretshme në ujë (hormoneve, citokineve), kontrolli imunologjik i përbërjes antigjenike në organizëm, termomodulimi, pastaj qarkullimi dhe transfe-rimi i disa qelizave në organizëm (limfocitet, makrofagët, qelizat tumorale). Qarkullimi nëpër inde përshkruhet me shprehjen:

$$\text{Qarkullimi (Q)}(\text{cm}^3/\text{s}) = \frac{\text{Dallimi arteriovenoz } (\Delta P)\ (\text{din/cm2})}{\text{Rezistenca e qarkullimit (R)(din s/cm3)}} \qquad (1)$$

Energjinë shtytëse mekanike të qarkullimit, gjegjësisht dallimin arteriovenoz të shtypjeve (P) e krijon zemra duke shndërruar energjinë kimike të ATP-së në energji mekanike të dallimit midis shtypjeve. Zemra me hudhjen sistolike të vëllimit goditës në trungun arterial dhe me pranimin e gjakut venoz gjatë diastolës, e siguron mbajtjen e dallimit optimal të shtypjeve. Figura 16-1 e përshkruan këtë funksion me kurbën rrethore, e cila përsëritet në çdo revolucion të punës së zemrës. Energjia e prodhuar e shtypjes shpenzohet në lëvizjen e gjakut, kurse dallimet e shtypjes përgjatë trungut vaskular janë tregues të shpenzimit pasues të energjisë. Viskoziteti i gjakut dhe diametri i enës së gjakut (në fuqinë e katërt negative) e përcaktojnë rezisten-cën e qarkullimit në trungun e enëve të gjakut. Rezistenca e përgjithshme R, përgjatë trungut para-qet shumën e vargut të rezistencave sipas ekuacionit (2):

$$R = Ra + Ra1 + Rk + Rv \qquad (2)$$

ku Ra është rezistenca në arterie, Ra1 rezistenca në arteriole, Rk rezistenca në kapilare, kurse Rv rezistenca në vena. Rezistenca më e madhe (75% e rezistencës së përgjithshme) është në arteriole, sepse në një fragment të shkurtër të enës diametri i saj zvogëlohet disa herë (shih fig. 16-1). Rezistencat e disa arteriolave janë në kontakt paralel, për çka dallimi i diametrit në disa pjesë të sistemit qarkullues (zgjerimi ose ngushtimi i enëve), shkaktojnë rishpërndarjen e vëllimit minutor të zemrës dhe riorienti-min e qarkullimit. Në figurën 16-2 janë treguar në mënyrë skematike mekanizmat, me të cilët realizohet riorientimi i adaptuar i qarkullimit.

Zvogëlimi i qarkullimit sipas ekuacionit (1), mund të jetë pasojë e moskrijimit të shtypjeve dhe ndryshimeve në rezistencën e enëve të gjakut (sipas ekuacionit 2). Meqë shtypjet në enë janë në funksion të futjes me shtypje të vëllimit goditës nga venat në arterie dhe forcave të tonusit në murin e enëve, ndryshimet që janë pasojë e dallimit arteriovenoz të shtypjes i shprehin raportet e të dy grupeve të faktorëve. Duhet përmendur se sistemi cirkulator mund t`i adaptohet zvogëlimit të vëllimit në enë me kontrahimin e sforcuar të pjesëve të

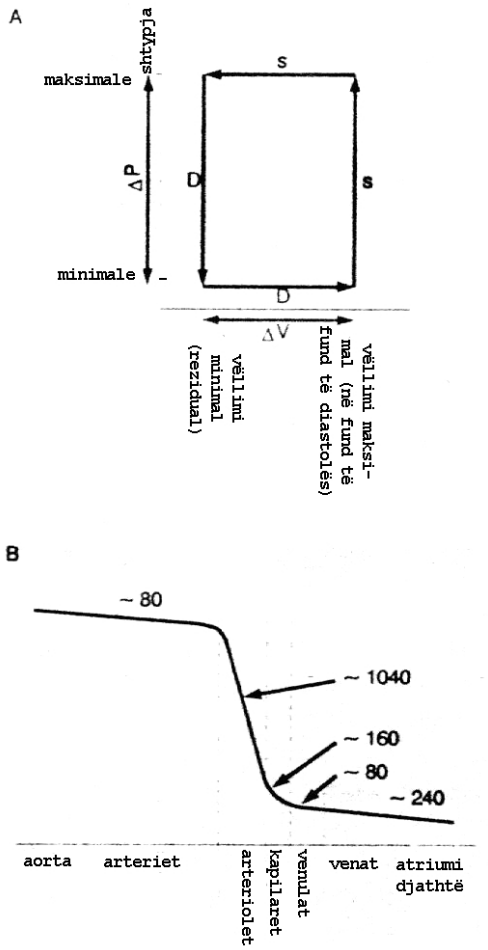


Figura 16-1. *Prodhimi dhe ndryshimet e dallimeve arteriovenoze të shtypjeve në sistemin kardiovaskular.*
(A) Kurba e punës së zemrës përshkruan ndryshimet e shtypjes dhe vëllimit në barkushën e majtë në një cikël të zemrës. Shigjetat tregojnë ndryshimet e shtypjeve dhe vëllimeve në diastolë (D) dhe sistolë (S).
(B) Kurba e ndryshimeve të shtypjes në segmente të ndryshme të sistemit vaskular. Numrat pranë pjesëve të ndryshme të kurbës janë rezistencat (në din s/cm^3) e qarkullimit në segmentin përkatës vaskular (ekuacioni 2).

veta. Edhe enët e denervuara të gjakut shprehin një shkallë të caktuar kontrahuese të shtresës muskulare, që quhet tonusi themelor i enëve. Sipas madhësisë së tonusit themelor, enët klasifikohen në enët me tonus të lartë dhe në ato me tonus të ulët. Enët me tonus të lartë e bëjnë autorregullimin e qarkullimit në mënyrë të fuqishme, në varshmëri nga shtypja në lumen dhe nevojat metabolike të indeve në të cilat gjendet. Autoregullimi është më i fuqishëm në enët e gjakut të trurit, zemrës, veshkëve dhe muskujve të skeletit, kurse diç më i dobët është në mëlçi, zorrë dhe shpretkë. Njëkohësisht enët me tonus të lartë janë nën rregullimin minimal nervor simpatik dhe humoral (enët e trurit dhe ato koronare), ose mesatar (enët e muskulaturës së skeletit dhe të veshkëve). Efikasiteti i autorregullimit manifestohet me faktin se qarkullimi nëpër enët e trurit prej 50 - 60 ml/min/100 g mbahet në diapazonin e shtypjeve sistolike arteriale prej 9.3 - 24.0 kPa. Enët me tonus të ulët, si enët e lëkurës, nuk kanë autorregullim të qarkullimit dhe janë në ndikim më të fuqishëm të mekanizmave rregullatorë nervorë simpatik dhe humoral. Gjatë uljes së shtypjes sistolike arteriale nga 24.0 në 9.3 kPa, zvogëlohet qarkullimi nëpër lëkurë për njëzetë herë (qarkullimi fiziologjik nëpër lëkurë është përafërsisht 100 ml/min/m^2. Përmbajtja e gjakut në disa segmente të enëve të gjakut përcaktohet me mekanizmat autorregullues dhe neurohumoral (shih fig. 16-2), të cilët ndikojnë në qarkullim sipas shprehjes (1). Venat sistemike gjatë normovolemisë dhe normotensionit përmbajnë 54% të vëllimit të gjakut, arteriet dhe arteriolet sistemike 11%, kapilarët 5%, zemra 12% kurse qarkullimi mushkëror pjesën e mbetur të vëllimit të gjakut, 18%. Ky raport ndryshon në mënyrë adaptuese nën ndikimin e mekanizmave, të cilët në mënyrë të përmbledhur janë përshkruar në figurën 16-2. Meqë venat përmbajnë pjesën më të madhe të gjakut, ngacmimi i tonusit venoz mund ta vë në lëvizje një vëllim të dukshëm të gjakut. Gjatë kësaj zvogëlohet vëllimi momental i gjakut në vena dhe shpejtohet qarkullimi i gjakut nga venulat deri në atriumin e djathtë, që paraqet kompenzimin e fuqishëm volumetrik. Sistemi i shëndoshë vaskular mund t`i adaptohet humbjes së gati 35% të vëllimit të gjakut, pas së cilës mosadaptimi mund të manifestohet me humbjen e dallimit arteriovenoz të shtypjeve.

Shoku hemodinamik (shoku cirkulator)* është sindrom i zvogëlimit të dallimit arterio venoz të shtypjeve që shkakton insuficiencë shumësistemore në organizëm. Zvogëlimi i dallimit arteriovenoz të shtypjeve ngadalëson qarkullimin e gjakut në ind /shih shprehjen 1/, gjë që shkakton hipenergozën hipoperfuzive të qelizave që manifestohet me disfunksionin dhe vdekjen e tyreManifestimi klinik i shokut është akut deri subakut dhe përfshinë, në masë të ndryshme, të gjitha organet. Qarkullimi i zvogëluar nëpër inde ka veprim në këmbimin energjetik, substancor dhe të tjerë midis indeve. Meqë gjysmë koha e këmbimit brendaqelizor të energjentëve të ATP-së është dhjetë sekonda deri në disa minuta, ndalja e qarkullimit klnikisht manifestohet me disfunksion të shpejtë të disa organeve. Meqë çrregullimet e vetëdijes dhe mbajtjes së baraspeshës ortostatike janë manifestime të shpejta dhe të njohura të mungesës energjetike në qelizat e trurit, apo shërbejnë si shenjë klinike e drejtpërdrejtë e gjendjes. Shoku cirkulator përveç hipenergozës së shpejtë, prodhon mungesë të substancave në inde, grumbullim lokal të produkteve

* Shoku hemodinamik dhe shoku cirkulator janë shprehje me kuptim të njëjtë, që me vështrim burimor të ndryshëm përshkruajnë dukurinë e njëjtë. Në libër përdoren që të dy shprehjet me vlerë të njëjtë.

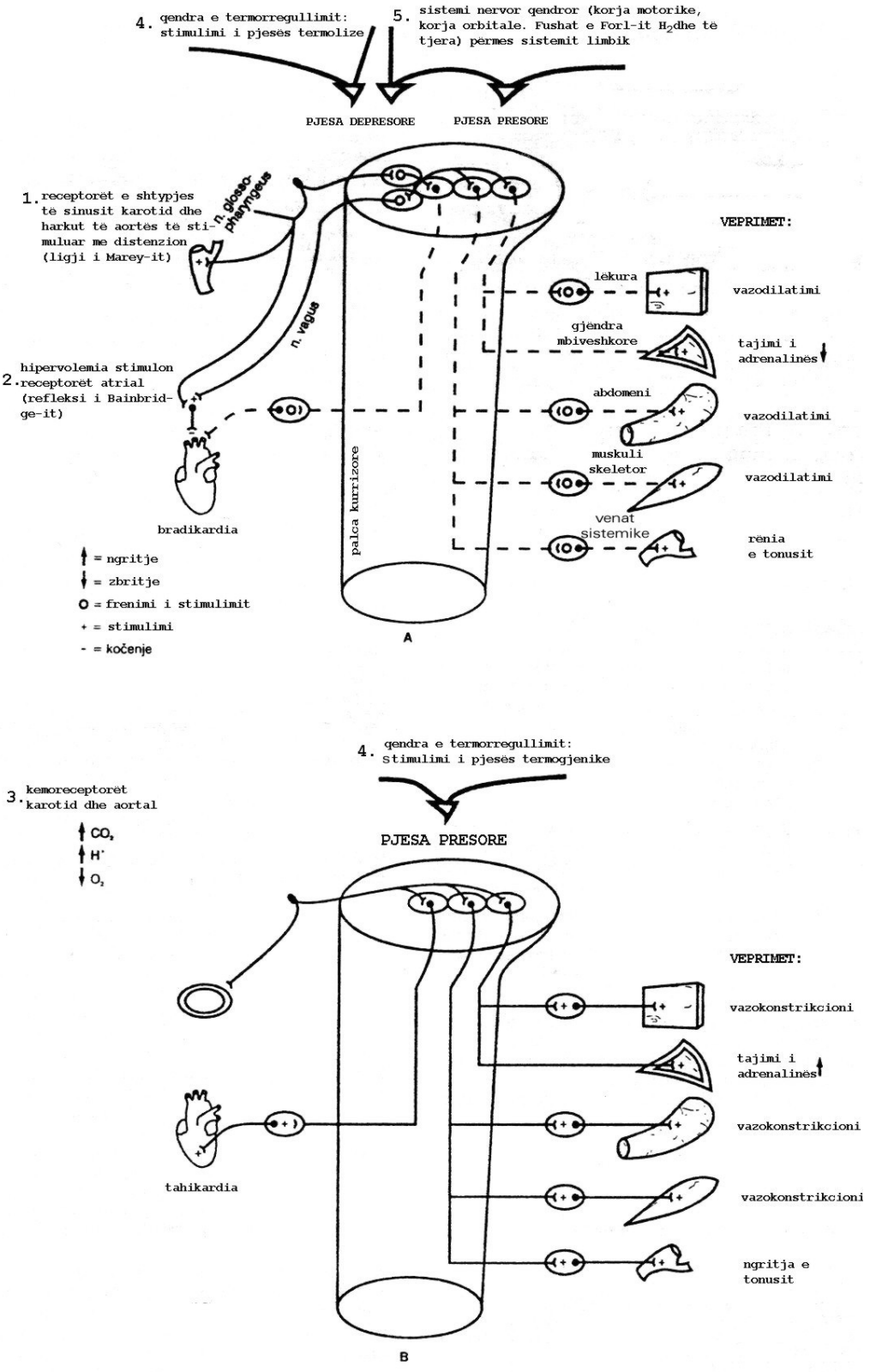


Figura 16-2. *Qendra vazomotorike në palcën e zgjatur i integron sinjalet nga 1) Receptorët e shtypjes, 2) Receptorët e vëllimit, 3) Kemoreceptorët, 4) Qendra termorregullative dhe 5) Disa pjesë të largëta të sistemit nervor qendror. Shtypjet në sistemin vaskular janë rezultanta të mesveprimit të frenimit (A) dhe stimulimit (B) të sistemit simpatik dhe raportit ndaj veprimit të vagusit (sistemit parasimpatik).*

metabolike dhe disbalans termik. Shkalla e hipenergozës është të funksion të zgjatjes kohore të qarkullimit të zvogëluar të gjakut. Zvogëlimi i përqëndrimit të ATP-së nën 10^{-4}M në qelizë mund të shkaktojë ndryshime strukturore të pakthyeshme dhe vdekjen citoplazmatike të qelizës (shih Kapitullin e 3-të, V.A). Andaj në pikëpamje patogjenike për përfundimin klinik të shokut është kritike koha e kaluar prej fillimit të shokut e deri te fillimi i mjekimit. Meqë organizmi i ka zhvilluar përgjigjet mbrojtëse ndaj humbjes së dallimit të shtypjeve arteriovenoze, vetëm kur tejkalohen mundësitë e tyre do të rrezikohet indi në pikëpamje energjetike dhe shkakton humbjen e pakthyeshme të tij. Në gjak mund të vërtetohet hipoksemia, laktacidemia, acidoza metabolike, kurse me ekzaminimin e statusit të pacientit konstatohet tahikardia, tahipnea, hipotensioni arterial, zvogëlimi i raportit të shtypjes sistolike arteriale dhe frekuencës së pulsit, pulsi i dobësuar ose i paprekshëm në arteriet periferike, hipotermia sipërfaqësore, lëkura e zbehtë dhe e njomë, oliguria deri te anuria si dhe çrregullimet e vetëdijës.

II. Patogjeneza e gjendjeve të shokut

Shoku cirkulator mund të zhvillohet si pasojë e tri grupeve të çrregullimeve, të cilat kanë patogjenezë të ndryshme: humbja e funksionit të zemrës, humbja e tonusit adaptues të trungut vaskular, i cili e ka të ruajtur tërësinë anatomike dhe humbja e vëllimit të gjakut, i cili mund të kompenzohet. Figura 16-3 tregon në mënyrë skematike këto tri nivele patogjenike të shokut cirkulator. Secili prej tyre ka për pasojë zvogëlimin e dallimit të shtypjes arterio-venoze dhe atë me zvogëlimin e shtypjes arteriale dhe rritjen e shtypjes venoze ose me ndryshimin e të dy shtypjeve në të njëjtën kohë. Andaj, matja e këtyre shtypjeve (arteriale, venoze, arteriale e mushkërive) është qenësore për të gjykuar për gjendjen klinike të pacientit. Matja e shtypjeve arteriale dhe e pulsit, japin një orientim të mirë për gjendjen e shtypjeve. Matja e shtypjes në vena cava inferior (dhe në atriumin e djathtë) i zbulon ndryshimet në anën venoze. Figura 16-4 tregon vlerat e shtypjeve venoze në raport me vëllimin minutor të zemrës në gjendje të tri grupeve patogjenike (tab. 16-1).

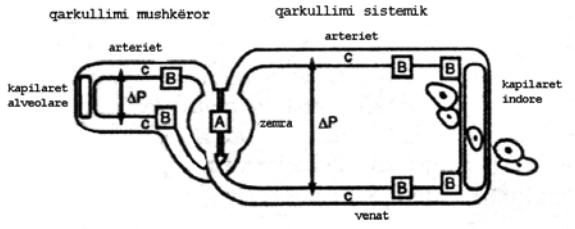


Figura 16-3. *Paraqitja skematike e sistemit kardiovaskular, në të cilin realizohen mekanizmat e patogjenezës (A) kardiogjene, (B) vazohipotonike dhe (C) shoku hipovolemik.*

Tabela 16-1. *Ndarja fispatologjike e shokut cirkulator*

LLOJI I SHOKUT	GJENDJET KLINIKE	MEKANIZMI I SHOKUT
Kardiogjen	Infarkti i madh i miokardit[a] Embolia e arteries pulmonale[b] Çrregullimi i ritmit të zemrës Tamponada e znerës Humbja e shpejtë e kontraktilitetit Rritja e shtypjes në kraharor jashtë enëve të gjakut	Zvogëlimi i prodhimit të dallimit të shtypjeve arteriovenoze
Vazohipotonik	Gjendjet septike Gjendjet anafilaktike Gjendjet neuropatogjene	Zvogëlohet tonusi adaptues i enëve gjatë ruajtjes së vëllimit të gjakut në organizëm[c]
Hipovolemik	Gjakderdhjet Dehidratimi i madh i organizmit	Zvogëlimi i vëllimit të gjakut nën adaptimin maksimal të enëve[d]

[a] Në gjendjet ku është përfshirë më shumë se 40% e masës së zemrës.

[b] Në rastin e obstrukcioneve më të mëdha se 70% të lumenit të trungut mushkëror

[c] Vëllimi fiziologjik i gjakut është 60 - 70 ml/kg të masës trupore te meshkujt, gjegjësisht 55 - 70 mm/kg të masës trupore te femrat. Vlerat janë më të ulëta te personat adipozë, kurse më të larta te ata muskulozë.

[d] Adaptimi më i madh i vëllimit të enëve në organizëm është deri te humbja e rreth 35% e vëllimit të gjakut.

A. SHOKU KARDIOGJEN

Zë fill në gjendjet e zvogëlimit të shpejtë të punës së zemrës, për ç` arsye krijohet dallimi i pamjaftuar i shtypjeve arteriovenoze. Ndryshimet në miokard, në valvulat e zemrës, perikard dhe në enët e mëdha të gjakut në mënyrë të drejtëpërdrejtë apo të tërthortë e zvogëllojnë punën mekanike të zemrës, deri në manifestimin klinik të shokut. Gjendja e tillë paraqet një zvogëlim të shprehur të sipërfaqes së kurbës së punës së zemrës (shih fig. 16-1), kurse pasoja e saj, zvogëlimi i dallimit të shtypjeve arteriovenoze shkakton hipoperfuzion sistemik të indeve sipas ekuacionit (1). Në figurën 16-4 është cekur se të gjitha format e shokut kardiogjen manifestohen me zvogëlim të theksuar të vëllimit minutor të zemrës dhe me rritjen e shtypjeve venoze para zemrës. Në tabelën 16-2 janë përpunuar mekanizmat se si disa gjendje shkaktojnë shokun kardiogjen. Zvogëlimi i kontraktilitetit të miokardit (shih kapit. e 25-të, V. D), disfunksioni diastolik ose puna e asinkronizuar e pjesëve të zemrës, shkaktojnë humbjen e dallimit të mjaftuar arteriovenoz. Meqë në shokun kardiogjen është i pamjaftuar prodhimi i gradientit të shtypjes arteriovenoze, mekanizmat adaptues janë më pak të efektshëm, çka e shpejton ecurinë natyrore të sëmundjes në drejtim të pamjaftueshmërisë shumësistemëshe dhe vdekjes.

Tabela 16-2. *Mekanizmat patogjenik të shokut cirkulator* kardiogjen

GJENDJA KLINIKE	MEKANIZMAT PATOGJENIK
Infarkti i miokardit	Humbja e përnjëhershme e më shumë se 40% të masës kontraktuese të zemrës, e zvogëlon kontraktilitetin deri te manifestimi i shokut cirkulator. Nëse kontraktiliteti paraprakisht ka qenë i zvogëluar (kardiomiopatia, infarktet e mëparshme, insuficienca), infarkti me masë më të vogël mund të shkaktojë shokun kardiogjen.
Embolia e arteries mushkërore	Trungu i embolizuar mushkëror mbi 70%, shumëfishtë e rritë rezistencën e qarkullimit (rezistenca fiziologjike është 110 – 150 din s/cm^5), për shkak të rritjes enorme të shtypjes në arterien mushkërore. Rritja e tillë e shty-pjes shkakton ngarkim me shtypje të barku-shës së djathtë, gjë që shkakton insuficiencën e saj akute. Si pasojë e insuficiencës së barku-shes së djathtë, humbet dallimi i shtypjeve arteriovenoze në qarkullimin sistemik dhe mushkëror, që manifestohet me shok me veti kardiogjene të gjendjes.
Tamponada e zemrës	Shtypja jashtë zemrës, e shkaktuar me grumbullimin e lëngut në qesën perikardiake (si në perikardite, gjakderdhje,etj) e pengon zgjeri-min pranues të barkushës në diastolë, që ma-nifestohet si shok kardiogjen.
Çrregullimet e ritmit të zemrës	Ndryshimi i ekscitimit të muskulit të zemrës (fibrilimi i barkusheve, bradikarditë e forta) për shkak të punës asinkrone të pjesëve të zemrës, ose për shkak të shkurtimit apo zgjatjes së tepërt të sistoles dhe diastolës, mund të zvogëlojnë funksionin e zemrës deri në shokun kardiogjen.
Humbja e përnjëher-shme e kontraktilitetit të miokardit	Dëmtimi traumatik, miokarditet fulminante dhe dëmtimet toksike, mund ta zvogëlojnë kontraktilitetin dhe të shkaktojnë shokun kardiogjen.
Rritja e shty-pjes jashtë-enore në ve-nat e krahë-rorit	Pneumotoraksi tensiv, pos disfunksionit ventilator, me shtypjen jashtëenore në venat e kraharorit frenon ardhjen venoze në zemër, për këtë ngjanë staza jash-të kraharorit. E njëjta shtypje me tamponadë e frenon në mënyrë plotësuese funksionin diastolik të zemrës.
Ndryshimet brenda lumenit të zemrës	Ruptura e valvulave, embolitë e mëdha dhe miksomet e barkusheve dhe parabarkusheve shkaktojnë ngar-kimin enorm të shtyp-jeve dhe vëllimeve, të cilat mund të mani-festohen me insuficiencën akute të miokardit dhe me shokun cirkulator.

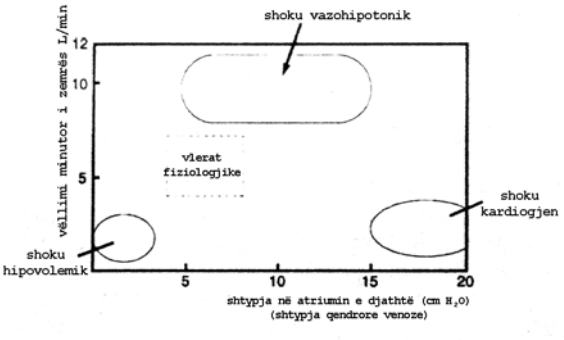


Figura 16-4. *Tri grupet patogjenike të shokut mund të dallohen sipas vlerës së shtypjes në atriumin e djathtë dhe vëllimit minutor të zemrës.*

Tabela 16-3. *Mekanizmat patogjenik të shokut vazohipo-tonik*

GJEN-DJA KLINI-KE	MEKANIZMI I SHOKUT
Sepsa	Me shkatërrimin e baktereve (Gram-negative dhe disa Gram-pozitive), nga muri i baktereve lirohet lipidi A (endotoksina). Lipidi A në makrofage dhe neutrofile përmes receptorëve CD14 nxitë prodhimin masiv të monoksidit të azotit (NO). NO që është i pranishëm kudo, indukon guanilat-ciklazën në muskulaturën e lëmuar, e cila formon cGMP që frenon kontrakcionin. Me këtë relaksim shkaktohet vazodilatimi i fuqishëm, i cili e shkakton shokun. Trungu vaskular, nën ndikimin e NO e humb aftësinë adaptuese. Njëkohësisht, lipidi A e aktivizon faktorin e Hagemanit dhe si pasojë e kësaj, koagulimin e gjakut, për çka zë fill koagulimi i diseminuar intravaskular. Lipidi A po ashtu e aktivizon sistemin e komplementit
Reakci-oni anafila-ktik	Lidhja e përgjigjes humorale në izotipin IgE, të njohurit e antigjenit dhe krijimi i imunokom-pleksit shkakton degranulimin e mastociteve dhe të bazofileve. Substancat e liruara vazoaktive ulin tonusin e enëve në tërë organizmin, për çka edhe humb dallimi arteriovenoz i shtypjes.
Reakci-oni neurop-atogje-nik	Disfunksioni i qendrës vazomotorike (traumat e trurit, intoksikimi[a], meningjiti, dëmtimet spinale) apo sëmundjet e nervave periferikë (neuropatitë, bllokada farmakologjike e ganglioneve) e zvogë-lojnë aftësinë adaptuese të enëve. Edhe pse vëlli-mi i gjakut në organizëm është i pandryshueshëm, zhvillohen pasojat e shokut, meqë humb tonusi i enëve (fig. 16-2).

[a]Helmimi me barëra, si me barbiturate, glutemid, benzo-diazepine, fenotiazine dhe me heroinë.

B. SHOKU VAZOHIPOTONIK

Në pikëpamje patogjenike paraqet adaptimin jo të rregullt të enëve me vëllimet që i përmbajnë, për çka humbet dallimi i shtypjeve arteriovenoze edhe përkundër funksionit normal të zemrës dhe sasisë normale të gjakut. Në figurën 16-4 është theksuar se vëllimi minutor i zemrës është i rritur, që është pasojë e rritjes së ardhjes venoze të gjakut në zemër, për shkak të uljes së rezistencës periferike (rezistenca fiziologjike e sistemit periferik është 1.000 - 15.000 din s/cm^5). Edhe përkundër vëllimit minutor të rritur, shtypjet arteriale janë të ulëta, kurse ato venoze të rritura. Njëkohësisht rritet sasia e gjakut në vena për shkak të uljes së tonusit. Të dy mekanizmat, zvogëlimi i rezistencës sistematike dhe zvogëlimi i tonusit të enëve, veprojnë në mënyrë të drejtpërdrejtë kundër reakcioneve adaptuese vazomotorike, gjë që e zvogëlon efikasitetin e tyre. Në tabelën 16-3 janë përpunuar mekanizmat e zhvillimit të disa llojeve të shokut va-zohipotonik. Shoku neurogjen, septik (shih kapit. e 22-të, II. E) dhe anafilaktik (shih kapit. e 14-të, IIC), e zvogë-lojnë adaptimin e tonusit të enëve me mekanizma të

Tabela 16-4. *Klasifikimi etiolatogjenik i shokut hipovolemik*

SHKAKU I HIPOVOLE-MISË	MEKANIZMI I ZANAFILLES SË HIPOVOLEMISË
Gjak-derdhja:	
e jashtme	- dëmtimi traumatik i enëve të mëdha të gjakut (në rastin e amputimit traumatik të ekstremiteteve, ruptura e karotides, etj. - gjakderdhjet arteriale dhe venoze në sistemin tretës (në sëmundjen peptike, varikozitetet e ezofagut, etj.) - gjakderdhjet nga trakti gjenital i femrave (placenta praevia, metroragjitë, menoragjitë)
e brendshme	- hemotoraksi për shkak të rupturës së arterieve (arteries interkostale, ruptura e aortës) - hematoperitoneumi për shkak të rupturës së shpretkës dhe mëlçisë, pastaj rupturës së aortës abdominale, shtatzënia jashtë mitrës, ruptura e mitrës gjatë lindjes - hematomet politraumatike
Humbja e plazmës	- humbja e proteineve të plazmës në lëngun e pjesës së djegur - peritonitet me eksudat të madh - edemet e mëdha - ndarja e lëngjeve në hapësirën transcelulare (në rastin e ascitit, hidrotoraksit)
Humbja e ujit dhe lektroliteve nga hapsirat e jashtme	- dehidratimi i organizmit (me diare, vjellje, djersitje ekscesive, poliuri) - hipovolemitë hiponatriemike endokrine - avullimi i sforcuar i ujit nga sipërfaqet e dëmtuara të lëkurës në rastin e djegieve

ndryshëm. Në literaturën mjekësore si variantë përdoren shprehjet, të cilat i përshkruajnë aspektet e veçanta të shokut vazohipotonik. Nocioni shoku "low resistence" thekson zvogëlimin e rezistencës, ai "hiper-dinamik", thekson rritjen e vëllimit minutor të zemrës (shih fig. 16-4), kurse ai "distributiv" e vë në dukje zvogëlimin e reakcionit adaptues të organizmit (pasojë e shokut vazohipotonik). Që të tre mekanizmat inkuadro-hen në vargun e patogjenezës vazohipotonike.

C. SHOKU HIPOVOLEMIK

Është pasojë e humbjes së gjakut qarkullues nën nivelin e adaptimit të sistemit vaskular. Zvogëlimi i vëllimit për më shumë se 35% (d.m.th. nën 36-39 ml/kg të peshës së trupit) bënë që enët edhe me kontrakcionin maksimal të shtresës së tyre muskulare, nuk mund ta bëjnë adaptimin, për të cilën arsye edhe shtypjet venoze ulen nën normale (shih fig. 16-3). Në tabelën 16-4 janë shtjelluar mekanizmat etiopatogjenikë të zhvillimit të shokut cirkulator hipovolemik.

III. Ecuria fispatologjike e shokut cirkulator

A. STADI I KOMPENZUAR

Mbajtja e dallimit të shtypjeve arteriovenoze është nën rregullimin e fuqishëm të shumë mekanizmave homeostatikë, të cilët janë përmbledhur në mënyrë skematike në figurën 16-2. Përgjigja e tyre e siguron stadin e kompenzuar të shokut cirkulator, në të cilin sigurohet funksioni i organeve duke i shfrytëzuar rezervat hemodinamike. Mekanizmat homeostatikë aktivizohen qysh në lëkundjet minimale të vëllimeve dhe shtypjeve në qarkullimin e gjakut. Shpërndarja e receptorëve adrenergjikë në enë dhe zemër, përqëndrimi momental i kateholamineve në plazmë dhe inervimi simpatiko-parasimpatik i enëve dhe zemrës e përcaktojnë modelin e veprimit në hemodinamikë. Figura 16-5 e përshkruan në mënyrë shematike patogjenezën e përbashkët të shokut, reaksionet adaptuese të mekanizmave homeostatikë dhe efektet metabolike në inde. Përgjigja e fuqishme simpatike e qendrës vazomotorike në zvogëlimin e dallimit të shtypjeve arteriovenoze, manifestohet si model i përshtatshëm i "centralizimit" të qarkullimit. Në këtë rast, lirimi i kateholamineve nga palca e gjëndrës mbiveshkore mund të rritet 30 - 300 herë, me ç'rast përgjigja e noradrenalinës e tejkalon atë të adrenalinës. Rritja e tonusit të venave e zvogëlon vëllimin e gjakut venoz dhe me këtë rritet ardhja venoze në zemër (vëllimi goditës) dhe shkurtohet koha e qarkullimit të gjakut nëpër vena. Të dy mekanizmat kontribuojnë në përmirësimin e dallimit të shtypjeve arteriovenoze. Në të njëjtën kohë, stimulimi simpatik i enëve e zvogëlon qarkullimin nëpër lëkurë, zorrë dhe veshkë, për shkak të rritjes së shprehur të rezistencës (enët me tonus të dobët) ose rritjes mesatare të rezistencës (enët me tonus të lartë). "Eliminimi" i tillë i pjesës irigatore të qarkullimit e mundëson rishpërndarjen e vëllimit minutor. Në figurën 16-5 janë cekur manifestimet klinike të modelit simpatik të rishpërndarjes së qarkullimit. Rishpërndarja e qarkullimit është mekanizëm i fuqishëm i korigjimit të uljes së shtypjeve arteriovenoze. Pra, në stadin e kompenzuar me përgjigjen e sumuar mbahet gradienti qarkullues i shtypjes, në mënyrë që në enët me tonus të lartë (zemër, tru) me autorregullim gati ruhet qarkullimi optimal. Në veshkë përkundër qarkullimit të zvogëluar, mbahet filtrimi glomerular optimal me një reabsorbim të rritur të kriprave dhe ujit (gjendja e insificiencës pararenale, shih kapit. e 28-të, I). Lidhja e tillë reciproke kthyese homeostatike negative ka aftësi të përgjigjes së vet. Në figurën 16-5 është cekur se në patogjenezën e shokut vazohipotonik dhe kardiogjen, aftësia e tillë zvogëlohet që në fillim me dukuritë themelore etiopatogjenike (për shembull, infarkti i miokardit, apo ulja e tonusit të enëve në sepsë). Në të vërtetë, për shkak të

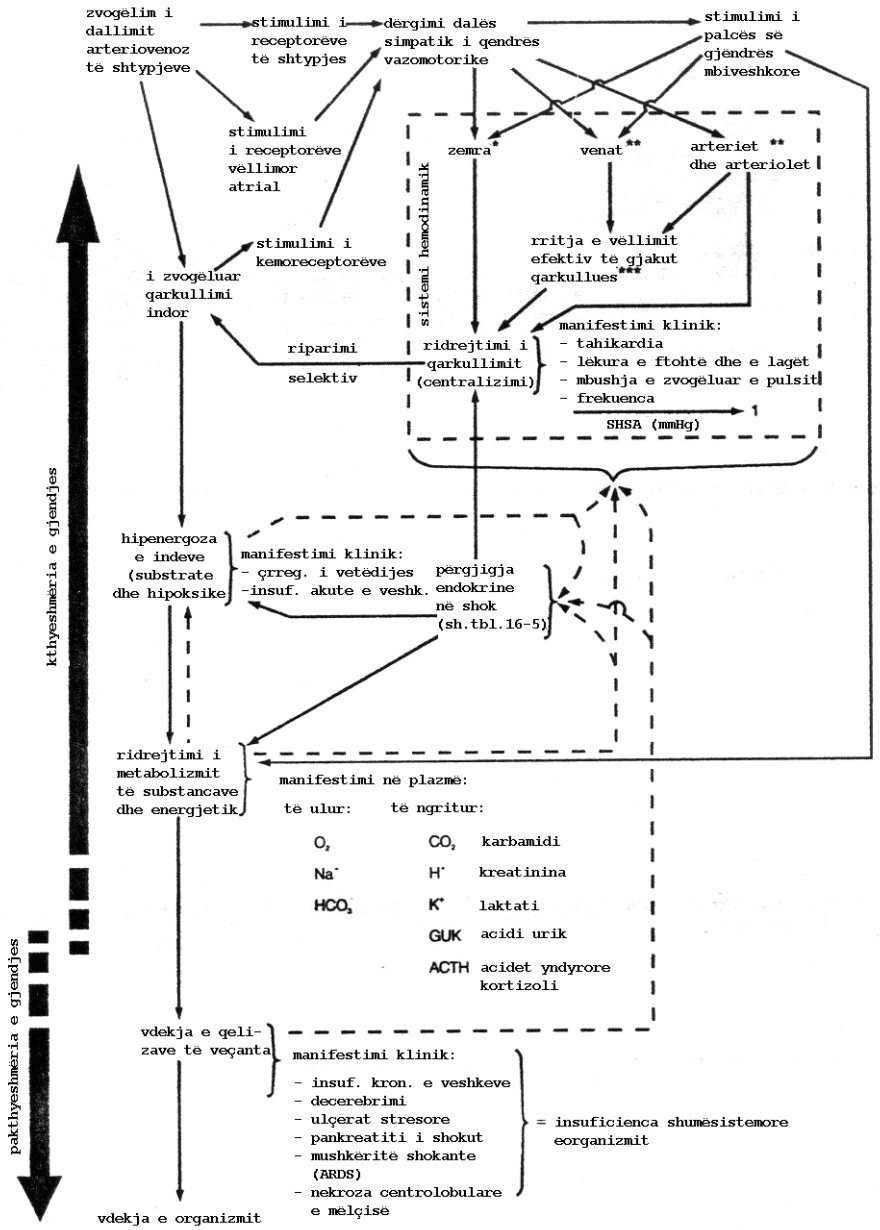


Figura 16-5. *Paraqitja skematike e patogjenezës së shokut cirkulator. Shigjetat e plota tregojnë veprimin e lidhjeve reciproke homeostatike negative, me ndihmën e të cilave mbahet gjendja e kompenzuar. Shigjetat e ndërprera i tregojnë lidhjet reciproke pozitive, të cilat çojnë kah keqësimi progresiv i gjendjes. Simboli (x) tregon vendin e dështimit parësor patogjenik në shokun kardiogjen (xx) në shokun vazohipotonik, ndërsa (xxx) në patogjenezën e shokut hipovolemik. SHSA = shtypja sistolike arteriale; ARDS = Sindromi adult distres respirator (Adult Respiratory Distres Syndrom).*

zvogëlimit të kontraktilitetit të miokardit apo efektit relaksues të monoksidit të azotit në enë, përgjigja mbrojtëse simpatike e qendrës vazomotorike është më pak efikase.

Njëkohësisht si reaksion në uljen e dallimit të shtypjeve arteriovenoze aktivizohet përgjigja endokrine e organizmit. Përgjigjen e sistemit endokrin e nxisin ndryshimet shumë të vogla të shtypjes, vëllimit, osmolaritetit, përmbajtjes së gazërave të tretura në lëngjet indore dhe stresi. Përgjigjet hormonale të gjëndrave e rrisin reakcionin kompenzator të qendrës vazomotorike, me efektet metabolike, pastaj me dirigjimin e drejtpërdrejtë të osmolaritetit të lëngjeve dhe tonusit të enëve. Përgjigjet hormonale në zhvillimin e shokut cirkulator janë përmbledhur në tabelën 16-5. Mungesa e përgjigjes së ndonjë sistemi, si për shembull në sëmundjen e Addisonit (shih kapit. e 9-të, VIII. A2) ose në hipofunksionin e hipofizës (shih kapit. e 9-të, V. A1), e rrezikon seriozisht reakcionin kompenzator të organizmit; me këtë rriten gjasat për zhvillimin e shokut

Tabela 16-5. *Përgjigja hormonale e organizmit në shokun hemodinamik*

SISTEMI HORMONAL	PËRQËNDRIMI I HORMONIT NË PLAZMË	EKSCITIMI I SISTEMIT HORMONAL	REAKCIONET KONSEKUTIVE TË CILAT KANË RËNDËSI PATOGJENIKE NË ZHVILLIMIN E SHOKUT
1. ACTH	i rritur	Përgjigje stresore	- lirohen glukokortikoidet dhe pjesërisht mineralo-kortikoidet
2. STH	i rritur	Përgjigje stresore, SNQ	- rritë sintezën e proteinave, efektin diabetogjen me lipolizë dhe me lirimin e acideve yndyrore
3. ADH	i rritur	Receptorët vëllimorë të atriumit të majtë dhe venës portale	- rregullon shtypjen osmotike të hapësirës jashtëqe-lizore - rritë tonusin e arterioleve me rritjen konsekuente të rezistencës
4.Glukokortikoidet	i rritur	Përmes ACTH	- aktivizon glikogjenolizën, katabolizmin e protei-nave, ruajtjen e Na^+, të ujit dhe eliminimin e K^+
5. Aldosteroni	i rritur	Përmes angiotenzinës II dhe pjesërisht ACTH-së	- mbajtja e Na^+ dhe ujit
6. Reninë angiotenzinë (I, II)	i rritur	Zvogëlohet qarkullimi në arterien renale	- mbajtja e Na+ dhe ujit - rritja e tonusit të arterieve shkakton rritjen e rezistencës dhe të shtypjes arteriale
7.Katekolaminet	i rritur	Ekscitohet nga qendra vazomotorike (shih fig. 16-2 dhe 16-5)	- tahikardia - rritja e kontraktilitetit të miokardit (veprimi ino-trop pozitiv)
8. Insulina	i zvogëluar[a]	Hiperglikemia me efektin e hormoneve prohiperglukemike	- efekteti katabolitik në strukturat proteiniko-karbo-hidrato-lipide në organizëm
9. Glukagoni	i rritur	Ekscitimi adrenergjik, hiperaminoacidemia	- mobilizimi i acideve yndyrore, aminoacideve - efekti hiperglikemik[b]

[a] Në të gjitha format e shokut pos atij septik, vazohipotonik; në këtë gjendje insulina është e rritur
[b] Hiperglikemia ka efekt inkibues në sekretimin e glukagonit. Është e qartë se rritja e sekretimit të glukagonit, ndodhë për shkak të veprimit të fuqishëm të sinjaleve hiperglukagonemike

cirkulator në rast të veprimit të noksave më të vogla patogjenike dhe shpejtohet ecuria patogjenike kah insuficienca shumësistemëshe.

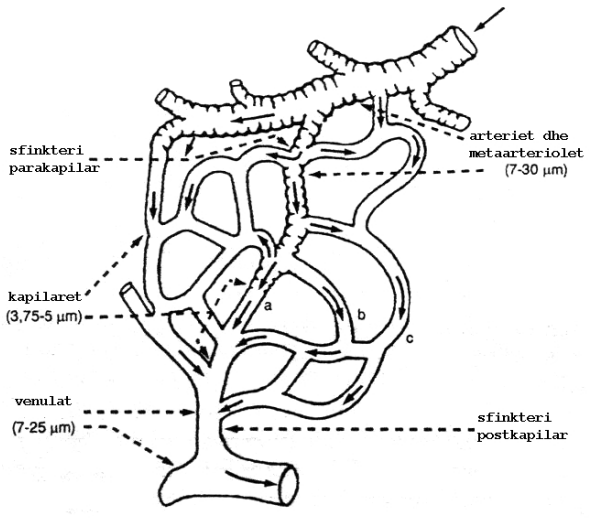


Figura 16-6. *Paraqitja skematike e sistemit arteriolo-kapilaro-venular (sistemi i mikroqarkullimit). Simbolet a, b dhe c, tregojnë shembuj të rrugëve paralele të qarkullimit në rrjetën e degëzuar kapilare. Në kllapa janë shenuar diametrat e disa segmenteve. Shigjetat në lumenin e enëve tregojnë drejtimin e qarkullimit të gjakut.*

Zvogëlimi i papërmirësueshëm i dallimit të shtypjeve arteriovenoze, sipas ekuacionit (1), shkakton ndryshime të dukshme metabolike dhe disfunksione indore, gjë që paraqet stadin e dekompenzuar të shokut cirkulator. Në figurën 16-5 është theksuar se hipenergozat e thella të mëtejme (zvogëlimi i mëtejmë i përqëndrimit të ATP-së) në qeliza, shkaktojnë vdekjen e qelizave të veçanta në inde. Humbja e qelizave, grumbullimi i metabolitëve indorë (adenozina, acidoza, peptidet e degraduara indore) dhe hipenergoza e sforsuar, i shndërrojnë shumë mekanizma rregullatorë në lidhje reciproke pozitive. Në një moment gjendja bëhet e pakthyeshme, për çka humbin funskionet e organeve të cakut, që manifestohet me insuficiencën graduale të shumë sistemeve.

B. STADI I DEKOMPENZUAR

Dukuri themelore në zhvillimin e stadit të dekompenzuar të shokut cirkulator janë ndryshimet në sjelljen e trungut arteriolo-kapilaro-venular (enët e imëta, mikroqarkullimi). Figura 16-6 në mënyrë skematike tregon se sistemi kapilar është strukturë rrjete paralele. Qarkullimi nëpër këtë strukturë ka rrugët preferente (më të shkurtërat, ato me rezistencë më të vogël) dhe rrugët dytësore nëpër të cilat qarkullon gjaku në kushtet e kërkesave të rritura metabolike. Kapilarët në kushtet fiziologjike përmbajnë rreth 5% të vëllimit të gjakut dhe pjesa më e madhe e këtij gjaku qarkullon me rrugët më të

Tabela 16-6. *Manifestimi klinik i shokut cirkulator e pasqyron patogjenezën e sindromit*[a]

STADI KLINIK I SHOKU	MANIFESTIMI KLINIK	BAZA PATOGJENIKE
Stadi i hershëm	- Shtypja sistolike arteriale (SHSA) e pandryshuar ose mesatarisht e ulur (por më e madhe se 12,1 kPa) - Shtypja diastolike arteriale (SHDA) mesatarisht e rritur - Ulja e shtypjes së pulsit - Tahikardia mesatare (deri në 120 goditje në minutë) - Acidoza e lehtë metabolike e cila kompenzohet me respiracion - Oliguria e mundshme deri në anuri - Vetëdija e pandryshueshme ose shqetësimi dhe ngadalë-simi - Lëkura e zbehur dhe e ftohtë - Frekuenca e zemrës/SHSA (mmHg)(treguesi i Allgowerit, shih fig. 16-5)	- Stadi i kompenzuar i shokut (përgjigja vazomotorike, endokrine dhe metabolike me lidhjet negative homeostatike e centralizojnë qarkullimin, krah. Fig. 16-5 dhe 16-6) - Në nivel të qelizave hipenergoza e lehtë hipoksike dhe substrate
Shprehja e plotë e sindromit të shokut	- SHSA shumë e ulur (8,1 - 12 kPa) - SHDA e ulur, por proporcionalisht më pak në raport me zvogëlimin e SHSA - Tahikardia e rëndë (>120) - Acidoza e rëndë metabolike e dekompenzuar - Dispnea, ndryshimet edematoze në mushkëri, për të cilën arsye mund të zë fill acidoza respiratore - Anuria dhe oliguria intenzive - Treguesit laboratorik për fillimin e koagulimit intravenoz të gjakut - Çrregullimet e vetëdijes prej hutueshmërisë e deri te sopori, shqetësim motorik - Lëkura e zbehtë, e njomë, kurse në ekstremitete cianotike	- Stadi i dekompenzuar i shokut cirkulator (transformimi i lidhjeve negative në ato pozitive, krah. fig. 16-6 dhe 16-8) - Hipergoza e rëndë dhe vdekja e qelizave të veçanta në inde
Stadi i vonshëm	- Shtypjet arteriale shumë të ulta (SHSA < 8 kPa) shpesh të pamatshme - Çrregullimet e ritmit të zemrës, jo rrallë dikardia apo asistolia - Acidoza metabolike dhe respiratore shumë të rënda - Gjakderdhje të mundshme për shkak të koagulopative konsumuese - Anuria - Ndërprerja e mundshme e frymëmarrjës - Sopori ose koma, shtangimet e mundshme të muskulaturës së skeletit - Lëkura e ngjitshme, e përhimtë cianotike, e ftohtë	- Kalon në drejtim të stadit të pa-kthim të dekompenzuar të shokut (shih fig. 16-5) - Vdekja e shumë qelizave në inde e zvogëlon shpejtë rezervën funksio-nale, e cila me lidhjet homeostatike sjellë deri te pika e pakthim - Stadi paralitik (i treti) i disfunk-sionit të enëve të imëta

shkurta. Kalimi fiziologjik i eritrociteve mesatarisht zgjatë rreth 3 sekonda. Me zhvillimin e shokut cirkulator, sistemi i enëve të imëta të gjakut gradualisht e ndryshon sjelljen. Stadi i parë paraqet vazokonstrikcionin e sfinkterëve parakapilarë dhe postkapilarë, nën ndikimin e sinjaleve neurohumorale të qendrës vazomotorike. Ky stadium është pjesë përbërëse e reakcionit të enëve të imëta në stadin e kompenzuar të shokut. Kështu, si pasojë zhvillohet riorientimi i qarkullimit. Njëkohësisht, në nivelin e kapilarëve qarkullimi mbahet nëpër rrugët më të shkurtëra, kurse indi përreth hynë në hipenergozën diskrete. Në shokun vazohipotonik, septik dhe anafilaktik lirohen ndërmjetësuesit vazodilatatorë, të cilët në vend të rritjes së tonusit, shkaktojnë vazodilatim. Derisa në stadin e kompenzuar ende mbahet dallimi i shtypjeve arteriovenoze, tani rritet vëllimi minutor i zemrës dhe shpejtohet qarkullimi i gjithëmabrshëm. Andaj ky stad i shokut vazohipotonik ende quhet stadi hiperkinetik. Në stadin e dytë, për shkak të veprimit lokal të produkteve të metabolizmit të ndryshuar (përqëndrimi i ngritur i H^+, CO_2, acidi laktik, adenozina) zvogëlohet tonusi i sfinkterit parakapilar, ndërsa tonusi i sfinkterit postkapilar mbetet i pandryshuar. Për pasojë, të gjitha rrugët kapilare mbushen dhe zgjërohen, kurse përmbajtja e gjakut në kapilar rritet deri në 25% të vëllimit të gjakut (pesë herë). Njëkohësisht rritet kullimi i lëngut në hapësirën mesqelizore. Këto ndryshime shkaktojnë kthesë, me të cilën zë fill stadi i dekompenzuar i shokut. Në qarkullimin sistemik dhe ate mushkëror ngjanë hipovolemia dytësore, e cila me lidhjen reciproke pozitive i rritë mekanizmat tjerë dekompenzatorë. Gjaku mbahet gjatë në trungun e zgjeruar arteriolo-kapilar, për

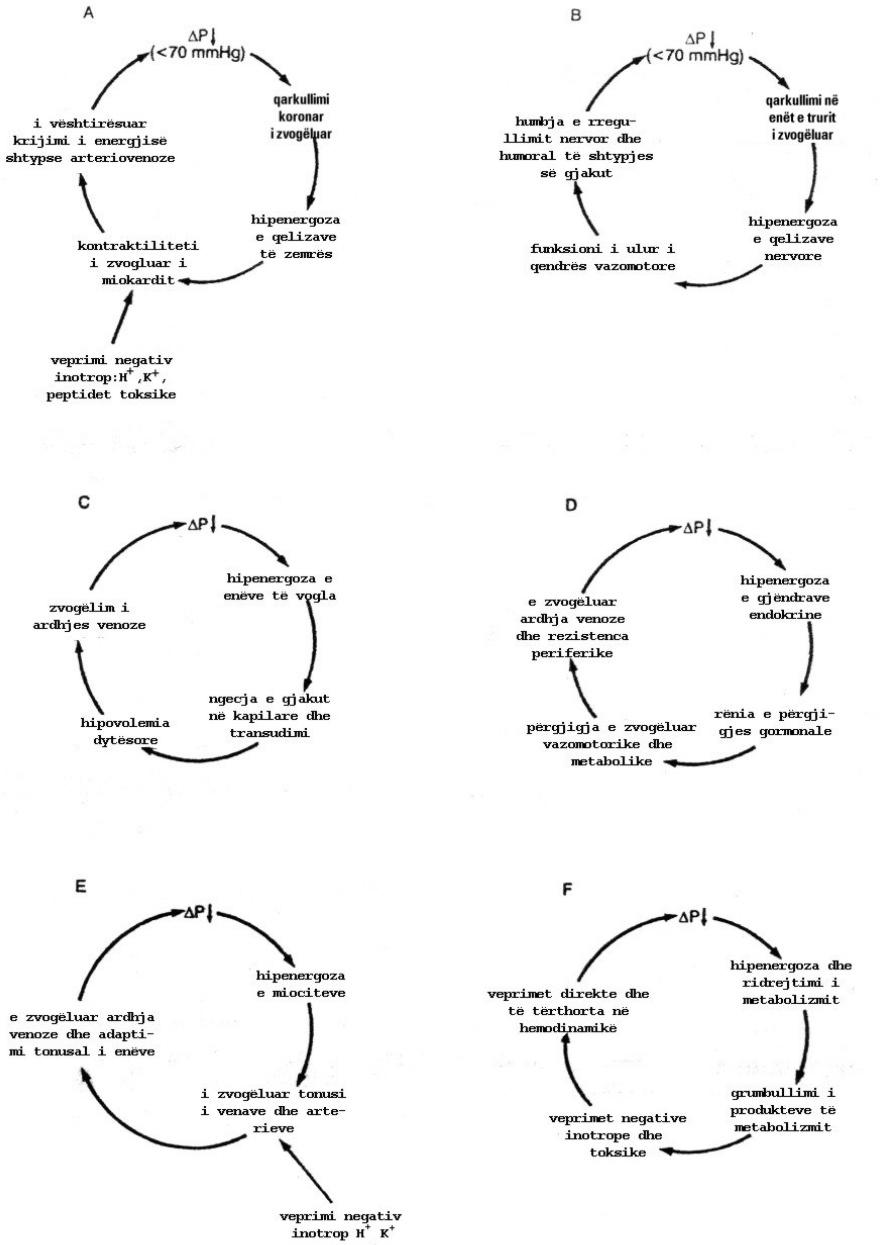


Figura 16-7. *Shembujt e ndarë të lidhjes reciproke pozitive (circuli vitiosi) në stadin e dekompenzuar të shokut cirkulator. Mekanizmat patogjenikë në (A) zemër, (B) tru, (C) enë të imëta, (D) gjëndrat endokrine, (E) vena dhe arterie dhe (F) përgjigjen metabolike e intensifikojnë zvogëlimin e dallimit të shtypjeve arteriovenoze.*

këtë zhvillohet cianoza periferike. Klinikisht, kjo manifestohet si marmorizim i lëkurës. Meqë në bazenin kapilar gjaku është i palëvizshëm, metabolizmi energjetik keqësohet më tej, për çka në një moment dështojnë edhe sfinkterët postkapilarë (venular). Kështu, zë fill stadi i tretë (paralitik) i disfunksionit të enëve të imëta. Në stadin paralitik humb një pjesë e dukshme e rezistencës dhe rritet vëllimi i gjakut, gjë që me lidhjet reciproke pozitive në mënyrë plotësuese e zvogëlon vëllimin efektiv të gjakut dhe dallimin e shtypjeve arteriovenoze. Gjaku i palëvizshëm në enët e imëta i jep lëkurës pamje livide.

Për shkak të ngadalësimit konsekutiv të qarkullimit të tërë të gjakut, stadi i dekompenzuar i shokut ndonjëherë (në shokun septik), quhet stadi hipokinetik. Figura 16-7 përshkruan disa nga lidhjet e inkuadruara reciproke pozitive, të cilat e çojnë organizmin kah insuficienca shumësistemëshe dhe vdekja. Secila lidhje reciproke kthyese pozitive me mekanizëm të pavarur, edhe më

shumë e zvogëlon dallimin e shtypjeve arteriovenoze. Njëkohësisht me ngjarjet në murin e enëve të mikroqarkullimit, në lumen rritet agregimi i eritrociteve në formacionet "ruleaux", ndërsa për shkak të dëmtimit të endotelit (me vdekjen individuale të qelizave), zë fill koagulimi i diseminuar intravaskular. Të dy proceset e rrisin viskozitetin e gjakut, gjë që rritë rezistencën e qarkullimit në enët e imëta.

C. PËRFUNDIMI I SHOKUT CIRKULATOR NË NIVELIN E ORGANIZMIT

Në kuptimin patogjenik, përfundimi i gjendjeve të shokut mund të ndahet në katër grupe. Së pari, rivendosja e dallimit të shtypjeve arteriovenoze dhe me këtë qarkullimit dhe metabolizmit të mjaftuar në qeliza, pa humbjen e qelizave në ind. Me korigjimin e hipenergozës, organet kthehen në gjendjen paraprake, kurse disfunksioni i tyre në shok dhe manifestimet klinike janë reverzibile, me çka arrihet *restitutio ad integrum* funksionale (shih fig. 16-5). Së dyti, rivendosja e qarkullimit me humbjen konsekutive të rezervës funksionale të disa organeve. Ndryshimet e tilla ngjajnë në stadin e dekompenzimit kur humbin qelizat e veçanta në organe (shih fig. 16-5). Me humbjen e një pjese të qelizave në organ mbeten *residua morbi*, të cilat manifestohen si insuficiencë latente apo manifeste e organit. Faza e tretë është rivendosja e qarkullimit, por me një disfunksion të sistemeve të tëra organike, si për shembull, insuficienca e mbetur kronike e veshkëve, ose decerebrimi i organizmit. Së katërti është vdekja e organizmit, e cila zhvillohet gjatë gjendjes së shokut.

Reaktiviteti i hasur i organizmit dhe cilësia e shkaktarit të shokut e përcaktojnë dinamikën dhe përfundimin e shokut. Kualiteti i reaktivitetit të përgjigjes vazomotorike, përgjigjes simpatikoadrenale dhe i rregullimit endokrin e përcaktojnë reaktivitetin adaptues të organizmit në çrregullime hemodinamike. Disfunksionet diskrete të trashëguara apo të fituara e shpejtojnë përparimin e shokut në drejtim të gjendjes së dekompenzuar dhe e rrisin gjasën e fillimit të shokut. Për shembull, hipofunksioni hipofizar, hipofunksioni adrenal, ose insuficienca latente e miokardit e zvogëlojnë përgjigjen adaptuese të organizmit ndaj zhvillimit të shokut cirkulator. Në realitetin klinik, zhvillimi i shokut cirkulator manifestohet me ecurinë akute deri subakute. Për shembull, zhvillimi i shokut anafilaktik manifestohet brenda minutit, ndërsa i atij septik gjatë disa ditëve. Pa marrë parasysh patogjenezën parësore të llojllojshme dhe kohën e manifestimit, organizmi e kalon ecurinë e përgjigjes kompenzatore dhe të dekompenzimit në zhvillimin e shokut cirkulator. Në figurën 16-5 është theksuar patogjeneza e përgjithshme e cila me rritjen e humbjes së qelizave dhe me ndryshimin e metabolizmit të substancave dhe metabolizmit energjetik e sjell deri te pika e pakthim, me humbjen e përhershme funksionale të organeve dhe vdekja e organizmit. Transformimi i lidhjeve negative homeostatike në ato pozitive (fig. 16-7), në mënyrë plotësuese e rritë dhe nxiton insuficiencën shumësistemëshe të organizmit. Me trajtimin mjekësor ndërpriten proceset patogjenike në nivelin e zënë, kurse hemodinamika korigjohet në drejtimin fiziologjik, që në kuptimin klinik përcakton katër përfundimet e sipërme të shokut cirkulator.

IV. Manifestimi i shokut cirkulator në disa organe

Karakteristika themelore e shokut cirkulator është insuficienca shumësistemore e organizmit. Manifestimi i shokut cirkulator në organe të veçanta e shprehë patogjenezën e përbashkët të shokut. Për shkak të ngadalësimit të gjakut, posaçërisht në enët e imëta, për shkak të rritjes së hematokritit, agregacionit të eritrociteve dhe aktivizimit të sistemit të koagulimit (si në shokun septik) dhe grumbullimin e trombociteve në vendet e dëmtuara të endotelit të kapilarëve, aktivizohet sistemi i koagulimit, i cili manifestohet me koagulimin e diseminuar intravaskular (shih kapit. e 22-të, II. B4). Koagulimi i këtillë shkakton koagulopatinë e shpenzimit (konsumuese), e cila karakterizohet me gjakderdhje në inde. Andaj, në varshmëri nga stadi i shokut, në pasqyrën anatomopatologjike, do të gjenden të gjitha format e gjakderdhjes dhe të koagulimit. Në veshkë ngjanë insuficienca akute pararenale (shih kapit. e 28-të, I), e cila për shkak të humbjes së qelizave mund të zhvillohet në insuficiencën kronike. Disfunksioni i trurit karakterizohet me çrregullime të vetëdijes, prej hutisë e deri te koma. Vdekja e qelizave zë fill me vazhdimin e zgjatur të hipenergozës së trurit dhe në mënyrë selektive mund të sjellë deri te humbja e përhershme e pjesëve të telencefalonit, që quhet decerebrim (shih fig. 16-5). Pas rivendosjes së qarkullimit, te pacientët gati rëndom manifestohet humbja e shkurtër e memories për ngjarjet mu para dhe gjatë zhvillimit të shokut. Gjendja e tillë amnezive është pasojë e hipenergozës, për ç'arsye përmbajtjet e përceptimit që arrijnë në këtë periudhë nuk memorizohen. Shoku cirkulator në stadin e dekompenzuar në mushkëri manifestohet me hipoksemi, si dhe me dëmtimin e endotelit, që shkakton edemen jokardiogjene të mushkërive (ARDS, shih kapit. e 27-të, III. A2). Në pasqyrën anatomopatologjike gjenden edema, alveolat e atelektazuara, mikrotrombe të shumëta në enët e imëta, gjakderdhje, që të gjitha së bashku quhen mushkëri shokante. Në mukozën e lukthit dhe zorrëve, për shkak të centralizimit të qarkullimit zhvillohet shumë shpejtë hipenergoza që në stadin e kompenzuar. Andaj, zhvillohen shpejtë dëmtime sipërfaqësore në formë të ulçerës me gjakderdhje. Koagulimet intravaskulare mund të shkaktojnë nekrozën e tërë murit të zorrëve. Mëlçia për shkak të centralizimit të qarkullimit e humbë pjesën me të madhe të qarkullimit që fiziologjikisht arrinë me venën porta. Andaj zhvillohet disfunksioni e pastaj nekroza së pari në hepatocite centrilobulare, e pastaj edhe në indin tjetër (shih fig. 16-5).

V. Format e ndërlikuara patogjenike të shokut cirkulator

Në realitetin klinik, takohen gjendje të cilat njëkohësisht përfshijnë më shumë forma "të pastra" patogjenike të shokut cirkulator. Shoku endokrin është një grup i gjendjeve, të cilat përfshijnë shumë mekanizma për zhvillimin e shokut. Në komën diabetike në manifestimin e shokut, inkuadrohen efektet e hipenergozës në sistemin nervor qendror dhe në muskulaturën e lëmuar të enëve të gjakut (krah. fig. 16-2), që shkakton shokun cirkulator vazohipotonik në dy mënyra të pavarura. Njëkohësisht zvogëlimi i kontra-ktilitetit të miokardit për shkak të acidozës kontribon, sipas patogjenezës kardiogjene, në zvogëlimin e prodhi-mit të shtypjes. Diureza osmotike njëkohësisht stimulon mekanizmat hipovolemikë. Në sëmundjen e Addisonit (shih kapit. e 9-të, VII. A2) në organizëm zë fill dehidrimi i hapësirës jashtëqelizore për shkak të hipofun-ksionit adrenal, që aktivizon mekanizmat hipovolemikë, ndërsa çrregullimet e elektroliteve (hiperkaliemia dhe hiponatriemia) e ndryshojnë ngacmueshmërinë e sistemit nervor dhe e zvogëlojnë kontrakcionin e qelizave muskulare. Ndryshimet konsekutive në adaptimin e tonusit të enëve dhe zvogëlimi i kontraktilitetit të miokardit i aktivizojnë mekanizmat vazohipotonike dhe kardiogjene të shokut. Njëkohësisht, për shkak të mungesës së përgjigjes glukokortikoide (shih tab. 16-5), ngecë adaptimi energjetik dhe substancial i organizmit, çka e rritë predispozicionin për shokun. Hipofunksioni hipofizar (shih kapit. e 9-të, V. A1), si në sindromin e Sheehanit, e eliminon harkun e fuqishëm rregullator të përgjigjes endokrine (shih fig. 16-5 dhe tab. 16-6) me çka rritet predispozicioni për hipotensionin dhe shokun. Me këtë rast, dominojnë mekanizmat patogjenikë vazohipo-tensiv dhe hipovolemik. Diabetes insipidus (shih kapit. e 9-të, V. B1) në pikëpamje patogjenike manifestohet me dehidrimin ekstrem dhe me mungesën e përgjigjes vazo-motorike përmes ADH (vazopresinës). Konsekuencat e zhvillimit të shokut e ndjekin pastaj patogjenezën hipovolemike dhe vazohipotonike. Kriza tireotoksike (shih kapit. e 9-të, V. A1) mund të manifestohet me shokun cirkulator, i cili i përfshinë mekanizmat pato-gjenikë vazohipotonik dhe kardiogjen. Disrregullimi i tonusit të enëve ngjanë si pasojë e rritjes enorme të qarkullimit metabolik të dështuar në inde, që e zvogëlon përtej mase rezistencën periferike dhe e rritë kthimin venoz. Mbingarkimi vëllimor i zemrës dhe përgjigja hemodinamike me tahikardi të përhershme shkakton insuficiencën e zemrës.

Zhvillimi i shokur cirkulator në rastin e politraumave (shih kapit. e 20-të, I. A dhe B) përfshinë mekanizmat hipovolemikë për shkak të gjakderdhjeve të shumëta të brendshme dhe të jashtme, mekanizmat vazohipotonik për shkak të dëmtimeve të drejtpërdrejta të një pjese të madhe të trungut vaskular me kontuzione dhe konkvasacione, pastaj me efektet neurogjene vazohipotonike të dhembjes. Dhembja e fortë, përmes qendrës vazomotorike dhe sistemit hipofizar mund ta frenojë apo dukshëm ta dobësojë përgjigjen e organizmit në zvogëlimin e dallimit të shtypjeve arteriovenoze. Në crush-sindromin me politrauma, disfunksioni i hershëm i veshkëve i shkaktuar me mioglobinuri mund të shpejtojë zhvillimin e shokut cirkulator. Bllast trauma mund të shkaktojë shokun cirkulator, i cili përfshinë mekanizmat vazohipotonikë (efektet neurogjene, humbja e tonusit të enëve), hipovolemik (edemet, gjakderdhjet) e ndonjëherë edhe mekanizmat kardiogjen (kontuzioni i zemrës). Trauma jatrogjene e intervenimeve të mëdha kirurgjike me anestezion dhe gjakderdhjet intraoperative, formojnë kushtet për patogjenezën e shokut vazohipotonik (me mekanizma neurogjen) dhe hipovolemik. Për shembull, në rastin e disekcionit radikal të legenit të vogël sipas Wertheimerit, pacientja humb mesatarisht 2,8 L gjak, çka do të shkaktojë shokun hipovolemik nëse me kujdes nuk kompenzohet gjaku.

Pankreatiti i rëndë me retroperitonit, mund të manifestohet me shokun cirkulator të patogjenezës hipovolemike (për shkak të gjakderdhjes dhe hipovo-lemisë së shkaktuar onkotike) dhe mekanizmave pato-gjenik vazohipotonik, për shkak të dëmtimit të drejtpërdrejtë të enëve të gjakut. Nga indet lirohen peptidet kardiotoksike (angl. myocard depresant factor), të cilët veprojnë në mënyrë inotrope negative (krah. fig. 16-7) me çka realizohet edhe komponenta kardiogjene e shokut. Stadi i përparuar patogjenik i ileusit në hemodinamikë, mund të manifestohet me shok. Shoku i tillë përmbanë mekanizmat hipovolemikë për shkak të lëngut të sekuestruar në lumenin e zorrëve dhe vjelljeve të mundshme, pastaj me mekanizmat septikë dhe toksikë vazohipotonikë. Në rastin e djegieve, hipovolemia shkaktohet me humbjen e ujit dhe të proteinave. Lëngu i djegieve në bulla përmbanë rreth 50 g/L proteine, që i kontribuon zhvillimit të hipoproteinemisë. Dëmtimi me djegie i shtresës sipërfaqësore korneale të epitelit të lëkurës, mundëson avullim shumë të lartë (0,5 ml/cm^2/min) të pandieshëm të ujit (perspiratio insensibilis). Djegia e lëkurës së një këmbe (rreth 18% e sipërfaqës së trupit), shkakton humbje ditore të ujit përafërsisht 1,8 - 2 L. Të dy mekanizmat shkaktojnë hipovolemi. Njëkohësisht, ngacmimet e forta të dhembjes nga djegia, mund ta lehtësojnë zhvillimin e shokut me mekanizma nervorë.

VI. Çrregullimet hemodinamike të cilat në pikëpamje patogjenike janë të ngjashme me shokun cirkulator

Në rastin e disrregullimeve të shtypjes së gjakut (shih kapit. e 26-të, II. C), zhvillohen gjendjet të cilat çojnë në humbjen e dallimit të shtypjeve arteriovenoze, por nuk shkaktojnë insuficiencën shumësistemëshe. Hipotensioni ortostatik, sinkopa vazovagale, disrre-gullimi asimpatikoton, sinkopat refleksive, sindromi i Gerbec-Morgagni-Adams-Stokes (shih kapit. e 17-të, IV. A) janë entitete të posaçme klinike, te të cilat zvogëlimi parësor i gradientit të shtypjes arrinë të korigjohet me përgjigjen kompenzatore. Gjendjet e furishme emotive (frika, dhembja e fortë) përmes mekanizmave nervorë dhe hormonalë mund të shkaktojnë çrregullim kohë-shkurtër të qarkullimit, që manifestohet me zvogëlimin e dallimit të shtypjeve arteriovenoze. Në kuptimin patogjenik, këto gjendje dhe stadi i kompenzuar i shokut kanë mekanizma të njëjtë adaptues. Në rastin e shokut cirkulator reaktiviteti i mekanizmave adaptues është i pamjaftuar, gjë që shkakton insuficiencë shumësiste-mëshe të organeve. Për dallim nga kjo, në rastin e gjendjeve të sipërme, përgjigja adaptuese hemodinamike është e dobësuar, ose vepron me ndalje të përkohshme, apo vepron me ngecje kohore, por ende është i mjaftueshëm për mbajtjen e qarkullimit. Andaj, këto gjendje klinikisht manifestohen si hipotoni arteriale kalimtare, në kushtet bazale, ose me rastin e ngarkimit funksional të organizmit.

VII. Vlerësimi klinik dhe laboratorik i stadeve të shokut cirkulator

Të dhënat anamnestike për zanafillën e gjendjes, ekzaminimi i pacientit, përcjellja e ecurisë klinike dhe treguesit laboratorik, si dhe intervenimet plotësuese diagnostike mundësojnë vlerësimin e mirë të stadit të zënë të shokut cirkulator. Në tabelën 16-6 janë klasifikuar stadet klinike me manifestime dhe bazën patogjenike. Matja e shtypjeve arteriale dhe kualitetit të pulsit pranë matjeve të shtypejes venoze mesatare (krah. fig. 16-4) japin të dhëna themelore për stadin patogjenik dhe llojin e shokut. Shtypja mesatare venoze matet në mënyrë të drejtpërdrejtë duke futur gypëthin e përshtatshëm (katateri intravaskular) në vena cava ose në parabarkushën e djathtë, më së shpeshti bëhet përmes venës subclavia. Elektrokardiogrami dhe ekzaminimet ultrasonike të zemrës ofrojnë informata për etiopatogjenezën kardiogjene dhe përgjigjen e zemrës në zhvillimin e shokut. Përcaktimi laboratorik i qelizave të gjakut, elektroliteve, gazërave dhe tepricës anionike, pastaj përqindjës së faktorëve të koagulimit me testet e koagulimit, shërbejnë për vërtetimin e vlerësimit diagnostik dhe përcjelljen e zhvillimit të sindromit. Paraqitja e enzimeve brendaqelizore në plazmë, sugjeron në lirimin e enzimeve nga qelizat e vdekura, për çka ato janë tregues i rëndësishëm i shkakut të shokut (shoku kardiogjen për shkak të infarktit), ose vdekja e qelizave në stadin e dekompenzuar të shokut. Zvogëlimi i diurezës në orë dhe rritja e përqëndrimit të komponimeve të azotit (urea, kreatinina), janë tregues i qartë i shkallës së disfunksionit renal.

17

Çrregullimet e ndërtimit dhe të funksionit të makromolekulave

Përmbajtja

I. Baza anatomo-fiziologjike e ruajtjes së vetëdijes dhe gjendjes së zgjuar (I. Kostoviq dhe S. Gamulin) 463
II. Shkallët e çrregullimit të vetëdijes (S. Gamulin dhe I. Kostoviq) 465
III. Mekanizmat e zanafilles së komës (S. Gamulin dhe I. Kostoviq) 465
A. KOMAT, TË CILAT SHKAKTOHEN ME PROCESET PATOLOGJIKE NË TRU DHE NË MBËSHTJELLËSET E TRURIT 466
1. Komat, të cilat shkaktohen me proceset difuze në tru dhe në mbështjellëset e trurit 466
2. Komat, të cilat shkaktohen me proceset e lokalizuara të trurit dhe mbështjellëseve të trurit 466
B. KOMAT METABOLIKO-TOKSIKE 467
1. Komat, të cilat shkaktohen me hipenergozat e trurit dhe me mungesën e kofaktorëve metabolikë 468
a) Komat për shkak të hipoksisë së trurit 468
b) Komat hipoglikemike 468
c) Mungesa e kofaktorëve metabolikë 468
2. Komat, të cilat shkaktohen me çrregullimet funksionale të sistemeve të ndryshme funskionale 468
a) Sistemi kardiovaskular 468
b) Koma hiperkapnike 468
c) Koma hepatike 468
ç) Koma uremike 469
d) Komat, të cilat shkaktohen me çrregullimet endokrine 469
3. Komat për shkak të çrregullimit të përbërjes së lëngut jashtëqelizor 469
4. Komat, të cilat shkaktohen me helme 470
5. Komat, të cilat shkatohen me çrregullimet e termorregullacionit 470
6. Komat të cilat shkaktohen me faktorët tjerë 470
IV. Patogjeneza e sinkopës (N. Jellaviq) 470
A. ÇRREGULLIMET E ZEMRËS 470
B. SINKOPAT CIRKULATORE 471
C. SINKOPAT PËR SHKAK TË NDRYSHIMIT TË PËRBËRJES SË GJAKUT 471
Ç. SHKAKTARËT TJERË TË HUMBJES SË PËRKOHSHME TË VETËDIJES 471
V. Vlerësimi i çrregullimit të vetëdijes (S. Gamulin) 472
A. VLERËSIMI I PËRGJITHSHËM I ÇRREGULLIMIT TË VETËDIJES 472
B. EKZAMINIMI I FUNKSIONIT TË TRUNGUT TRUNOR 472
1. Refleksi pupilar 472
2. Refleksi okulocefalik 473
3. Refleksi okulovestibular 473

Vetëdija është njohuria për ekzistimin personal dhe të ambientit përreth. Në gjendjen e vetëdijes, njeriu reagon në ngacmime dhe me sjelljet e tij tregon se është i vetëdishëm për vetëvehten dhe për ambientin përreth.

Çrregullimet e vetëdijes mund të jenë sasiore, kur zvogëlohet shkalla e gjendjes së zgjuar (duke përjashtuar gjumin) dhe cilësiore, kur është çrregulluar përmbajtja e vetëdijes. Vetëdija e bashkon aktivitetin e gjithëmbarshëm psikik. Çrregullimet e vetëdijes në kuadrin e çrregullimeve të funksioneve psikike janë përshkruar në kapitullin e 13-të, VI. D.

Në këtë kapitull, janë përshkruar çrregullimet sasiore të vetëdijes, dukuria fispatologjike që është e përbashkët për shumë gjendje të sëmundjeve, çrregullim ky të cilin mund ta shkaktojnë shumë mekanizma patogjenikë. Në shkallën e gjendjes së zgjuar veprojnë shumë procese patologjike të trurit dhe të strukturave të tij shoqëruese, proceset jasht trurit të cilat në mënyrë indirekte e dëmtojnë funksionin e trurit duke ndikuar në metabolizmin trunor me shkaktimin e hipoksinë, prodhimin e substancave toksike, me ndryshimin e përbërjes dhe shpërndarjes së lëngjeve trupore, ose në mënyra tjera të shumëta.

I. Baza anatomo-patologjike e mbajtjes së vetëdijes dhe gjendjes së zgjuar

Për t`i kuptuar mekanizmat e mundshëm të çrregu-llimit të vetëdijes është shumë e nevojshme njohja e bazës anatomo-fiziologjike e mbajtjes së gjendjes së zgjuar dhe të vetëdijes. Në mbajtjen e ciklit, gjendja e zgjuar - fjetja dhe në çrregullimin e vetëdijes bashkëvep-rojnë shumë sisteme të neuroneve me transmitorë të ndryshëm kimikë, e jo vetëm substanca retikulare, siç citohet rëndom në libra. Po ashtu, është e rëndësishme të vërejmë që secili prej këtyre sistemeve vepron në mënyrë të drejtpërdrejtë ose të tërthortë në aktivitetin e kores së trurit, ku gjendet vendi kryesor cilësior (substrati) i vetëdijes.

Gjendjen e zgjuar dhe të gjumit i shkaktojnë proceset aktive neurofiziologjike, të cilat e ndryshojnë aktivitetin e përgjithshëm jo specifik të kores së trurit. Në rregullimin e aktivitetit të përgjithshëm të kores së trurit janë esenciale neuronet, të cilët gjenden në tegmentumin e trungut trunor dhe në rajonet bazale të trurit të madh (fig. 17-1).

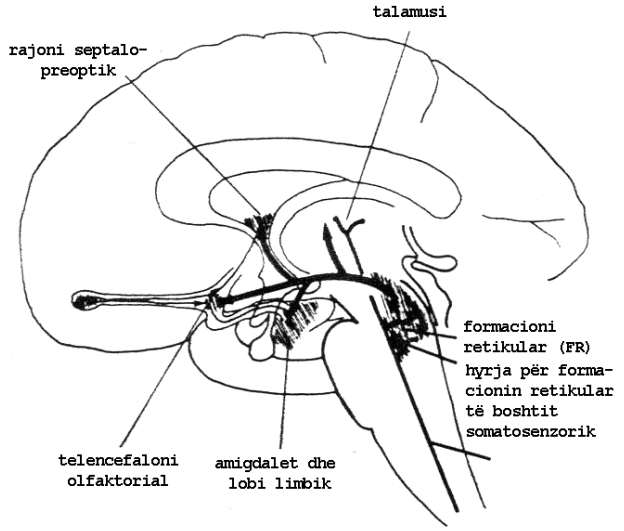


Figura 17-1. *Sistemi ascendent retikular. Rrugët më të rëndësishme aferente, të cilat aktivizojnë neuronet e substancës retikulare arrijnë nga kolateralet e rrugëve senzorike.*

Në tegmentumin e trungut trunor, posaçërisht në substancën retikulare të ponsit dhe mezencefalonit gjenden trupat neuronikë nga të cilët fillojnë aksonet e sistemit retikular ascendent. Këto fije të holla të pamijelinizuara kalojnë nëpër hipotalamus dhe subtala-musin lateral dhe mbarojnë në dy mënyra: në dience-falon, dhe atë në talamus dhe hipotalamus dhe drejtpër-drejtë në bërthama apo koren e trurit të madh. Meqë nga talamusi niset sistemi difuz talamokortikal, kurse nga hipotalamusi fijet deri në koren e trurit, sistemi ascendent ka hyrje të drejtpërdrejtë dhe të tërthortë (përmes talamusit dhe hipotalamusit) në koren e trurit. Kjo shpjegon veprimet e tija të fuqishme në aktivitetin e përgjithshëm të kores së trurit që manifestohet me ndryshimet e shprehura të elektroencefalogramit (EEG); ngjanë i ashtuquajturi desinkronizim i EEG-së.

Rrugët më të rëndësishme aferente, të cilat i aktivi-zojnë neuronet e substancës retikulare vijnë nga rrugët laterale senzitive, posaçërisht në sistemin spinotalamik për dhembje. Me këtë shpjegohet ndikimi i fuqishëm i ngacmimit senzorik në mbajtjen e gjendjes së zgjuar.

Sistemi tjetër, i cili e inervon në mënyrë të drejtpër-drejtë koren e trurit dhe bashkëvepron në ruajtjen e vetëdijes është sistemi noradrenergjik locus coeruleus-korja e trurit (fig. 17-2). Locus coeruleus është bërthamë e vogël në pjesën rostrale dhe dorzale të tegmentumit të ponsit, në të cilin gjenden trupat e neuroneve noradrenergjike prej të cilëve fillon tufa dorzale noradrenergjike. Kjo tufë kalon nëpër hipotalamusin lateral në përbërje të tufes MFB (angl. medial forebrain bundle) dhe drejtpërdrejtë i inervon të gjitha rajonet e kores së trurit, e posaçërisht ato në korteksin somato-senzorik.

Vend të veçantë në rregullimin e aktivitetit të për-gjithshëm të kores së trurit kanë sistemet dopaminergjike dhe kolinergjike të pjesës mediobazale të kores së trurit (fig. 17-4, A dhe B). Trupat e neuroneve dopaminergjikë gjenden në tegmentumin ventral të mezencefalonit, aksonet hynë përmes hipotalamusit dhe e inervojnë drejtpërdrejt koren e trurit, posaçërisht lobin frontal. Meqë lobi frontal është i lidhur me koren limbike, ky sistem është i rëndësishëm për rregullimin e sjelljes emocionale, e cila ndikon në mënyrë esenciale në aktivi-tetin e përgjithshëm të kores së trurit. Sistemi kolinergjik i pjesës mediobazale të trurit, posaçërisht bërthama e madhe kolinergjike, *nucleus basalis* (Meynert) është burim i inervimit të drejtpërdrejtë kolinergjik të kores së trurit. Ky sistem është i rëndësishëm për shkallën e orientimit në kohë dhe hapësirë që po ashtu janë komponente të rëndësishme të vetëdijes.

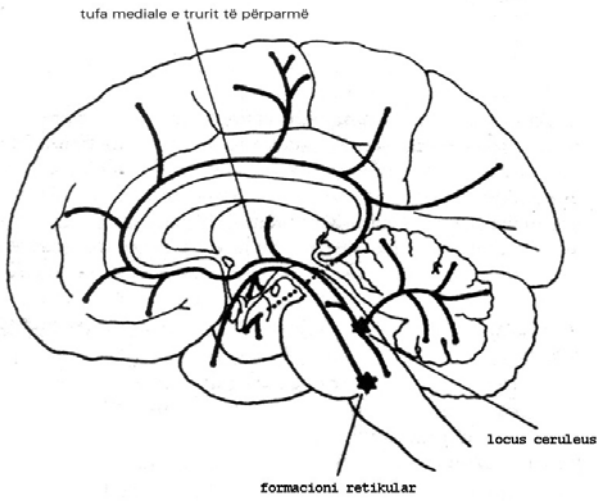


Figura 17-2. *Sistemi noradrenergjik locus ceruleus - korja e trurit*

Komponenti i tretë i sistemit ascendent fillon në bërthamën e vijës mediale të tegmentumit, *nuclei raphe.* Nga këto neurone fillojnë rrugët ascendente serotonin-ergjike, të cilat mbarojnë në hipotalamus, pjesët medio-bazale të trurit të madh ose në mënyrë të drejtpërdrejtë e inervojnë koren e trurit, posaçërisht rajonin optik të kor-teksit (fig. 17-3).

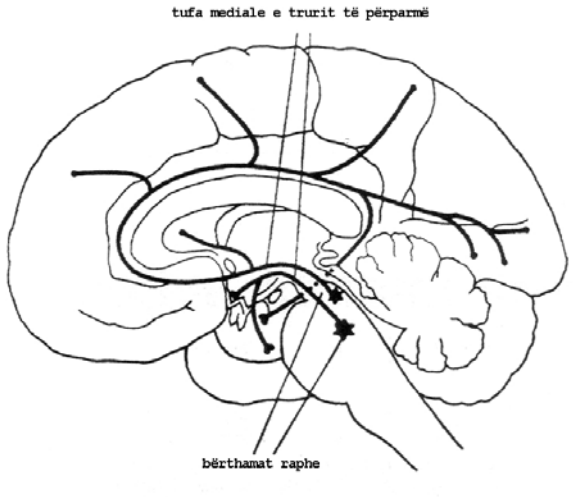


Figura 17-3. *Rrugët ascendente serotoninergjike të cilat fillojnë në nuclei raphe*

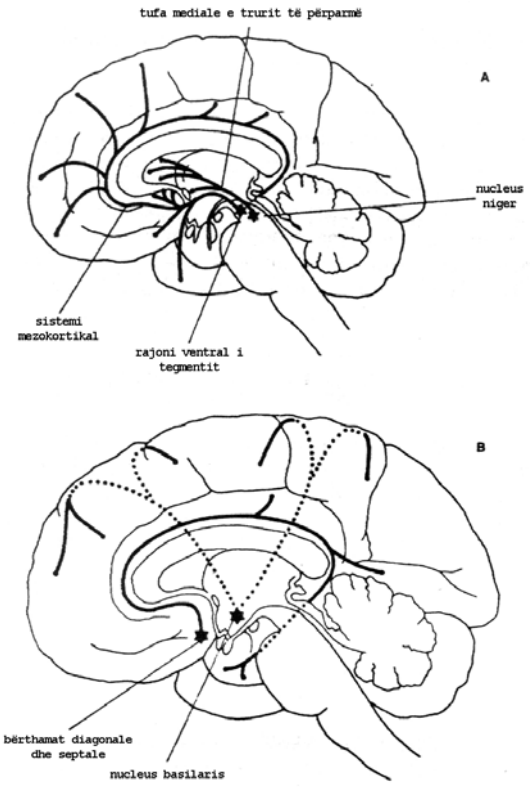


Figura 17-4. *Sistemi dopaminergjik (A) dhe kolinergjik (B) i pjesës mediobazale të trurit të madh.*

II. Shkallët e çrregullimit të vetëdijes

Çrregullimet e vetëdijes mund të ngjajnë shpejtë dhe të zgjasin për një moment, disa sekonda dhe minuta, ose më gjatë, me orë, ditë, muaj, me ç'rast zgjuarja mund të jetë e zvogëluar deri në shkallë të ndryshme.

Nga vetëdija e plotë (zgjuarja), deri në pavetëdijen e plotë ekziston një varg kalimesh të pandërprera në të cilët mund të dallohen disa shkallë të çrregullimit sasior të vetëdijes. Këto janë hutia, somnolenca (letargjia), sopori (stupori), parakoma dhe koma.

Hutia është gjendje e ngadalësimit të funksioneve psikike. Pacienti ka dukjen e njeriut të lodhur, me vemendje të zvogëluar. Përgjigjet ngadalë në pyetje të thjeshta, kurse në pyetjet e ndërlikuara nuk mund të jep përgjigje të sakët.

Somnolenca është gjendje e përgjumësisë jo adekuate: me të ndërprerë të ngacmimit të jashtëm, bie në gjendje të ngjashme me gjumin. Kur të zgjohet me ngacmim, për një kohë të shkurtër me atë mund të mbahet kontakti. Atëherë përgjigjet me vështirësi në pyetje të thjeshta, kurse pastaj sërish bie në gjumë. Forma më e rëndë e somnolencës është *letargjia.*

Sopori është gjendje e vetëdijes, në të cilën pacienti bënë përshtypjen e gjumit të thellë. Vetëm me ngacmime të forta është e mundur që t`i kthehet vetëdija dhe atëherë, me vështirësi është i mundur kontakti më i thjeshtë.

Në literaturën anglosaksone në vend të soporit, përdoret shprehja stupor. Te ne shprehja *stupor* tregon gjendjen e vetëdijes së frenuar, kur pacienti shumë vështirë dhe ngadalë përgjigjet në ngacmime, edhe pse nuk jep përshtypjen e pavetëdijes.

Parakoma është gjendje e pavetëdijes nga e cila me ngacmime të forta mund të shkaktohet reakcioni gjysëm i vetëdishëm.

Koma është gejndje e pavetëdijes së thellë, nga e cila pacienti nuk mund të zgjohet me kurrfarë ngacmimi.

Gjendja e pavetëdijes së shkurtër e shkaktuar me hipoksinë e trurit quhet *sinkopë.*

Në fund duhet theksuar dallimet esenciale në mes të gjumit dhe të komës. Meqë gjatë indukcionit aktiv të gjumit bashkëveprojnë shumë sisteme transmitore, mund të mendohet se koma shkaktohet ashtu që dëmtohen sistemet aktivuese (retikular, kolinergjik), kështu që "induktorët" tjerë të gjumit shkaktojnë çrregullim të përhershëm të vetëdijes. Së pari, ngacmimet senzorike (posaçërisht të dhëmbjes) e ngacmojnë në mënyrë efikase koren e trurit në rastin e gjumit, ndërsa në komë kjo nuk është e mundur. Dallimi i posaçëm qëndron në atë se në komë shpenzimi i oksigjenit është shumë i zvogëluar. Përkundrazi, në gjumin e thellë shpenzimi i oksigjenit është normal, kurse në disa forma të gjumit edhe i rritur.

III. Mekanizmat e zanafillës së komës

Zhvillimi i çrregullimeve sasiore të vetëdijes deri te koma, është i lidhur në mënyrë të tërthortë apo të drejtpërdrejtë me dëmtimin e sistemit, i cili e mbanë gjendjen e vetëdijes. Ky është sistemi ascendent jospecifik aktivizues retikular, i cili në mënyrë difuze e aktivizon koren e trurit (fig. 17-5).

Në bazë të përshkrimit të bazës anatomo-fiziologjike të vetëdijes (pjesa I), mund të pritet se çdo dëmtim i madh i tegmentumit të trungut trunor dhe rajoneve mediobazale të trurit të madh (hipotalamusi lateral, telencefaloni bazal), do të shkaktojë çrregullim të vetëdijes. Sipas rregullit, efekt të fuqishëm kanë vetëm dëmtimet e sistemeve aktivatore dhe rregullatore. Meqë aktiviteti i kores së trurit e përbënë bazën e vërtetë, përfundimtare biologjike të vetëdijes dhe të gjendjes së zgjuar, në mekanizmin e zanafillës së komës është qenësor dëmtimi "sasior" i aktivizimit të kores së trurit. Vet mekanizmi i dëmtimit mund të inicohet me dëmtimin e neuroneve aktivizuese ose aksoneve të tyre me shtypje (kompresion), shkatërrim (destrukcion), me çrregullimin e qarkullimit të gjakut, ose me veprimin metaboliko-toksik ose farmakologjik në neuronet aktivizuese (parasinaptike), në sinapsat e tyre apo në neuronet postsinaptike në korteks.

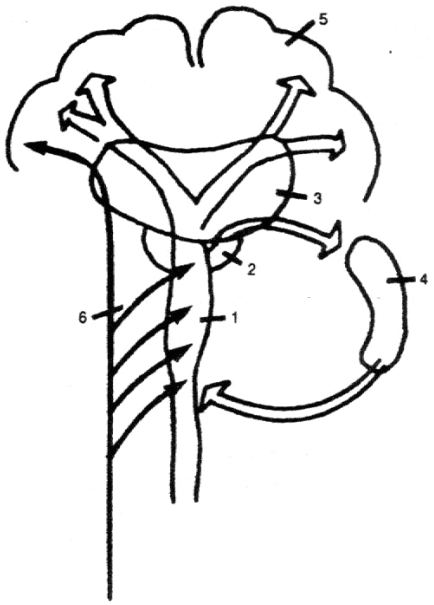


Figura 17-5. *Shema e përgjithshme për mbajtjen e gjendjes së zgjuar të vetëdijes. 1. Sistemi ascendent jospecifik aktivizues, 2. Hipotalamusi, 3. Talamusi, 4. Sistemi limbik, 5. Korja e trurit të madh, 6. Rrugët specifike të ndieshmërisë.*

Te dëmtimet lokale, është i rëndësishëm lokalizimi dhe madhësia e ndryshimeve anatomike. Vendi më i lëndueshëm është tegmentumi, ku në një rajon proporcionalisht të vogël të tegmentumit ventral, paramedial, janë të vendosur trupat (perikarionet) e neuroneve retikulare noradrenergjike, serotoninergjike, kolinergjike dhe dopaminergjike. Meqë perikarioni është qendër metaboliko-trofike e neuronit, dëmtimi i trupit të neuronit do të shkaktojë shkatërrimin anterograd të aksoneve të tyre ascendente, e me këtë edhe efekti i largët në nivel të sinapsave, të cilat gjenden në koren e trurit. Vendi tjetër i ndieshëm është hipotalamusi lateral, ku në një vend të ngushtë kalojnë të gjithë aksonet aktivizues dhe modulatorë (retikularë, noradrenergjikë, serotoninergjikë, kolinergjikë dhe dopaminergjikë), andaj dëmtimi i dyanshëm i këtij rajoni, po ashtu e çrregullon shpejtë gjendjen e zgjuar dhe vetëdijen. Përveç kësaj, edhe neuronet e hipotalamusit lateral janë të rëndësishëm për rregullimin e funksionit të kores së trurit.

Në rastin e dëmtimit, i cili kryesisht e përfshinë sistemin dopaminergjik, mund të pritet që çrregullimit të vetëdijes i paraprijnë çrregullimet e gjendjes emocionale të pacientit. Në rast dëmtimi që kryesisht e përfshinë sistemin kolinergjik, mund të pritet që çrregullimit të gjendjes së vetëdijes i paraprijnë humbja e orientimit në kohë dhe hapësirë.

Tashmë kemi theksuar se mekanizmi i dëmtimit, i cili shkakton komën mund të jetë anatomik (shtypja ose shkatërrimi i indit), ose metabolik, kur çrregullimet e ndryshme metabolike ose substancat toksike e çrregullojnë funksionin e sistemit aktivizues retikular, ose të kores së trurit të madh. Në përputhje me këtë, sipas etiologjisë komat i ndajmë në dy grupe të mëdha: komat, të cilat shkaktohen me procese patologjike të trurit dhe mbështjellësve të trurit dhe komat metaboliko-toksike (tab. 17.1).

A. KOMAT TË CILAT SHKAKTOHEN ME PROCESET PATOLOGJIKE NË TRU DHE NË MBËSHTJELLËSAT E TRURIT

Për dallim nga funksionet specifike siç janë të folurit, percepcioni, të drejtuarit e lëvizjeve etj., të cilat janë të lidhura me disa funksione të trurit, mbajtja e vetëdijes është funksion difuz i kores së trurit të madh, i cili është nën ndikimin aktivizues të diencefalonit dhe sistemit aktivizues retikular.

Një numër i madh i proceseve patologjike të trurit dhe mbështjellësve të trurit, shkaktojnë çrregullime kuantitative të vetëdijes, deri në komë. Ato e çrregullojnë funksionin e kores së trurit të madh në mënyrë difuze, e dëmtojnë diencefalonin ose sistemin aktivizues retikular, pra mund të janë difuze ose të lokalizuara.

1. Komat të cilat shkaktohen me proceset difuze të trurit dhe mbështjellësve të trurit

Proceset e tilla shkaktojnë komën me dëmtimin difuz të kores së trurit të madh, për shembull, në encefalit, encefallomeningjit dhe në meningjit. Komat, të cilat shkaktohen me proceset difuze, sipas rregullit nuk janë të përcjellura me simptome të qarta fokale, të cilat flasin për çrregullimin e funksioneve specifike të lidhura për disa pjesë të trurit, por ekzistojnë shenjat e ngacmueshmërisë së mbështjellësve të trurit (rritja e numrit të qelizave dhe e përqëndrimit të proteinave në likuor).

2. Komat të cilat shkaktohen me proceset lokale të trurit dhe mbështjellësve të trurit

Proceset e lokalizuara mbi tentorium cerebelli (proceset supratentorike), mund të shkaktojnë komën me dëmtimin difuz të kores së dy hemisferave, për shkak të edemës së trurit, shtypjes të cilën e shkakton formacioni patologjik (apscesi, hematomi, indi neoplastik), ose me dëmtimin e diencefalonit. Proceset e vendosura nën tentorium (subtentorike) e dëmtojnë sistemin aktivizues retikular në trungun trunor dhe kështu e shkaktojnë komën.

Proceset e lokalizuara të trurit dhe mbështjellësve të trurit e çrregullojnë funksionin e pjesës së trurit të cilën e përfshijnë, duke shkaktuar gjatë sëmundjes simptome përkatëse fokale. Për shembull, dëmtimi i rajonit moto-

Tabela 17-1. *Shkaqet e çrregullimit të vetëdijes*

PROCESET PATOLOGJIKE TË TRURIT DHE MBESHTJELLËSVE TË TRURIT
- Proceset difuze
  - encefalitet
  - meningjitet
  - gjakderdhja subarahnoidale
- Proceset lokale
  - çrregullimi lokal i qarkullimit të gjakut
    - gjakderdhja
    - embolia
    - tromboza
  - proceset ekspanzive
    - apsceset
    - tumoret
    - hematomet
      - epidurale
      - subdurale
  - lëndimet
    - komocioni
    - kontuzionio
    - kompresioni

SHKAKTARËT METABOLIKO TOKSIK

Hipenergoza e trurit dhe mungesa e kofaktorëve metabolik
- hipoksitë
- hipoglikemia
- hipovitaminozat
  - e tiaminës
  - e niacinës

Çrregullimi i sistemeve të ndryshme funksionale
- sistemi kardiovaskular
  - zvogëlimi i vëllimit minutor të zemrës
    - infarkti i miokardit
    - çrregullimi i ritmit të zemrës
    - embolia e arteries mushkërore
  - zvogëlimi i vëllimit të gjakut arterial efektiv
    - hipovolemia (p.sh. gjakderdhja)
    - vazodilatimi në qarkullimin sistemik të gjakut (p.sh. shoku neurogjen, septik, anafilaktik)
- mushkërive (koma hiperkapnike)
- mëlçisë (koma hepatike)
- veshkës (koma uremike)
- sistemi endokrin
  - pankreasi
    - ketoacidoza
    - hiperglikemia
  - tireoidea
    - hipotireoza (koma miksedemike)
  - paratireoidea
    - hiperparatireoza
    - hipoparatireoza
  - gjëndra mbiveshkore
    - kriza adisonike
  - hipofiza
    - hipopituitarizmi

Çrregullimi i përbërjës së lëngut jashtëqelizor
- acidoza dhe alkaloza
- hipertoniciteti
- hipotoniciteti
- rregullimi i përqëndrimit të Ca^{++} dhe Mg^{+++}

Helmet
- veprimi i drejtpërdrejtë në funksionet trunore
- efektet e tërthorta

Çrregullimet e termorregullacionit
- hipertermia
- hipotermia

Faktorët e tjerë
- lëndimi elektrik
- epilepsia

rik, karakterizohet si paralizë e grupit përkatës të muskujve. Shprehja e simptomeve fokale varet nga intensiteti i procesit. Në fazën e mëvonshme të sëmundjes, kur lajmërohet koma, këto simptome shpesh humbin, të mbuluara me simptome jospecifike të dëmtimit të madh të trurit. Kështu, komat të cilat i shkaktojnë proceset lokale të trurit dhe mbështjellësve të trurit, mund të janë të përcjellura me simptome fokale (por jo doemos). Por me përcjelljen e kujdesshme të rrjedhës së sëmundjes do të vërtetohen çdo herë shenjat, të cilat flasin për dëmtime rajonale të trurit. Për këtë, komat të cilat shkaktohen nga proceset e lokalizuara të trurit dhe mbështjellësve të trurit klasifikohen në grupin e komave që përcjellen me simptomet fokale (tabela 17-1).

Në grupin e komave, të cilat shkaktohen me lëndimet e trurit radhitet edhe koma e cila lajmërohet me rastin e dridhjes (komocionit) së trurit, edhe pse dridhja e trurit nuk paraqet dëmtim lokal. Ajo është pasojë e akcelerimit ose decelerimit momental (rreth 20 ms) të trurit në rafshin sagital, e cila atakon posaçërisht trungun trunor dhe shkakton shuarjen e përkohshme të funksionit të sistemit aktivizues retikular dhe me këtë edhe komën. Humbja e vetëdijes në rastin e dridhjes së trurit mund të zgjatë prej disa sekondave deri në gjysëm ore, ndërsa në rastet e rënda, edhe deri në 24 orë.

Pas komës pason amnezioni (humbja e kujtesës), për dukuritë të cilat i kanë paraprirë lëndimit dhe kanë pasuar pas saj. Mekanizmi me të cilin lëndimi akcelerues e inkibon funksionin e sistemit retikular nuk është i qartë. Dyshohet në lirimin e përnjëhershëm dhe difuz të transmitorëve nervorë, të cilët çrregullojnë funksionin membranor të neuroneve.

B. KOMAT METABOLIKO-TOKSIKE

Proceset e shumta patologjike, të cilat ngjajnë në tru ose kudo qoftë në organizëm, shkaktojnë çrregullime metabolike dhe e dëmtojnë në mënyrë difuze funksionin e trurit duke shkaktuar encefallopati. Një pjesë e këtyre dëmtimeve të ndërlikuara janë edhe ato çrregullime të vetëdijes, të cilat në formën më të rëndë përparojnë deri në komë.

Proceset patologjike, të cilat i shkaktojnë komat metaboliko-toksike janë të shumta, kurse patogjeneza e këtyre komave është e shumëllojshme dhe e ndërlikuar, shpesh herë e pasçaruar plotësisht. Mekanizmat themelorë, të cilët shkaktojnë komën metaboliko-toksike, kryesisht mund të përmbledhen në hipenergozën trunore, si dhe çrregullimet e ngacmueshmërisë membranore dhe sintezën e transmitorëve nervorë.

Në bazë të procesit parësor që shkakton komën, komat metaboliko-toksike mund të klasifikohen në disa grupe (tab. 17-1), të cilat përputhen mes veti për shkak të faktorëve të shumtë patogjenikë. Shumica e proceseve të tilla janë përshkruar hollësisht në kapitujt e këtij libri, andaj këtu do të paraqiten vetëm ato që marrin pjesë në zhvillimin e komës.

1. Komat të cilat i shkakton hipenergoza trunore dhe mungesa e kofaktorëve metabolikë

Hipenergozat trunore (shih kapit. e 4-të), bashkëveprojnë në patogjenezën e komave, të cilat i shkaktojnë proceset e shumëta patologjike. Mirëpo, në këtë grup kemi klasifikuar vetëm ato forma të komës, në të cilat hipenergoza është faktor esencial, kurse nuk është shkaktuar me helmet e jashtme.

Cilido faktor që e pengon prodhimin e energjisë në tru, mund të shkaktojë komë. Prodhimi i energjisë në tru varet nga furnizimi i pandërprerë me oksigjen dhe glukozë përmes gjakut. Truri shpenzon rreth 0,16 mmol oksigjen dhe 0,02 mmol glukozë për 100 g ind në minutë. Qarkullimi i gjakut në tru për substancën e përhimtë është rreth 75 ml/100 g ind në minutë, kurse për substancën e bardhë 30 ml/100 g ind, gjegjësisht mesatarisht 55 ml100 g ind.

Truri shpenzon 80% të prodhimit energjetik për funksion, kurse 20% për mbajtjen e strukturës së vet. Për këtë komat janë shpesh reverzibile, sepse dëmtimet strukturale zhvillohen vetëm atëherë kur prodhimi energjetik është aq i ulët sa bëhet i pamjaftuar për ruajtjen e strukturës fizike.

a) Komat për shkak të hipoksisë së trurit

Në hipoksinë hipoksemike (shih kapit. e 4-të, II. A), të cilën e shkakton zvogëlimi i PO_2 në ajrin atmosferik ose çrregullimet e frymëmarrjes, zhvillohet koma kur PaO_2 zvogëlohet nën 3,3 kPa. Zvogëlimi i qarkullimit të gjakut nëpër tru, i cili zë fill gjatë çrregullimeve të ndryshme të qarkullimit të gjakut kompenzohet në tru me marrjen e shtuar të oksigjenit dhe glukozës nga gjaku. Kur qarkullimi i gjakut zvogëlohet aq sa PaO_2 në gjakun venoz të trurit zvogëlohet nën 2,7 kPa, rëndom zhvillohet koma. Kjo ndodh kur qarkullimi minutor i gjakut zvogëlohet në 10 deri 20 ml/100g ind.

Ndërprerja e përnjëhershme e qarkullimit të gjakut shkakton komën pas 8 - 10 s, kurse pas 4-5 min. të iskemisë, rëndom ngjajnë ndryshime ireverzibile. Mirëpo, kur qarkullimi i gjakut nëpër tru bile deri diku mbahet, është i mundur përmirësimi i plotë edhe pas 10 min. të zgjatjes së iskemisë. Për këtë në raste të këtilla procedurat e ringjalljes duhet filluar sa më heret dhe duhet kryer sipas parimeve të përmendura në kapit. e 1-rë, V. Në anemitë hipoksike zvogëlimi i përmbajtjes së oksigjenit në gjak kompensohet me qarkullimin e shtuar. Për shembull, në rastin e përqëndrimit të hemoglobinës në gjak prej 80 g/L, qarkullimi i gjakut nëpër tru dyfishohet. Kur për çfarëdo arsye nuk është e mundur rritja e qarkullimit (dobësimi i zemrës, ateroskleroza), anemia mund të jetë faktor vendimtar i zhvillimit të hipoksisë trunore.

b) Koma hipovolemike

Hipoglikemia (shih kapit. e 5-të, I.B), shkakton hipenergozën substanciale të trurit. Kur përqëndrimi i glukozës në gjak zvogëlohet nën 1,5 mmol/L, zvogëlohet shkalla e gjendjes së zgjuar deri në komë. Nëse zgjatë pak, kjo komë është reverzibile. Në hipoglikemi, truri i shpenzon lipidet dhe proteinat për prodhimin e energjisë, çka shkakton dëmtime ireverzibile kur hipoglikemia zgjatë më shumë se 90 min.

c) Mungesa e kofaktorëve metabolikë

Mungesa e vitamineve, të cilat janë kofaktorë metabolikë, posaçërisht vitaminat e grupit B, shkakton çrregullime të ndërlikuara të sistemit nervor qendror dhe periferik (shih kapit. e 6-të, II). Në varshmëri nga funksioni i disa vitaminave, në hipovitaminozë çrregullimet i përfshijnë rrugët e ndryshme metabolike, më së shumti rrugët e metabolizmit energjetik; për këtë arsye i kemi lidhur me hipenergozat trunore. Në encefallopati të shkaktuara me hipovitaminoza, çrregu-llimet e vetëdijes janë një pjesë e çrregullimit të funksionit të sistemit nervor qendror. Rëndom manifestohen me hutueshmëri dhe somnolencë, kurse në rastet e rënda me delirium (shih kapit. e 33-të, VI. D2). Vetëm në rastet më të rënda zhvillohet koma.

2. Komat të cilat shkaktohen me çrregullimet e funksionit të sistemeve të ndryshme funksionale

a) Sistemi kardiovaskular

Çrregullimet e sistemit kardiovaskular, të cilat shkaktojnë iskeminë e trurit, kanë për pasojë komën hipoksike. Kjo është përshkruar më herët.

b) Koma hiperkapnike

Kjo komë zhvillohet në insuficiencën respiratore (shih kapit. e 27-të, V), kur hipoksisë i bashkangjitet edhe hiperkapnia. Për shkak të veprimit narkotizues të CO_2 zvogëlohet shkalla e gjendjes së zgjuar në hiperkapni në varshmëri nga PCO_2. Përveç veprimit narkotizues, rritja e shtypjes parciale të CO_2 shkakton vazodilatim në tru dhe me këtë edhe rritje të shtypjes intrakraniale. Në hiperkapni, qendra e frymëmarrjes bëhet më pak e ndjeshme në CO_2, andaj hipoksia bëhet stimuluesi kryesor i frymëmarrjes. Dhënia e pakujdesshme e oksigjenit në këto gjendje, duke përmirësuar hipoksinë, mund të zvogëlojë stimulimin për respirim dhe me këtë edhe ta keqësojë hiperkaninë dhe të shkaktojë komën. Koma hiperkapnike është reverzibile, andaj gjendja e vetëdijes përmirësohet me zvogëlimin e hiperkapnisë. Kur mungon përmirësimi i vetëdijes, me gjasë komën e ka shkaktuar hipoksia.

c) Koma hepatike

Zhvillohet në encefallopatinë e rëndë hepatike, çrregullimin e funksionit trunor të cilin e shkakton insuficienca e mëlçisë. Në zhvillimin e komës hepatike bashkëveprojnë shumë faktorë. Këta janë rritja e

përqëndrimit të amoniakut në gjak, rritja e përqëndrimit të acidit γ–aminobutirik (GABA), çrregullimi i përqëndrimit të shumë aminoacideve, rritja e përqëndrimit të acideve të lira yndyrore dhe acideve biliare, pastaj e substancave të panjohura mirë me masë molekulare relative mesatare. Këta faktorë veprojnë duke shkaktuar hipenergozën, çrregullimin e ekuilibrit të sekretimit të transmitorëve nervorë dhe ndikojnë në ngacmueshmërinë e membranave të neuroneve.

Patogjeneza e komës hepatike është përshkruar hollësisht në kapit. e 30-të, VII.A.

ç) Koma uremike

Patogjeneza e komës e cila zhvillohet në uremi, nuk është plotësisht e qartë; supozohet se në zhvillimin e saj bashkëveprojnë shumë faktorë. Këta janë çrregullimet e përbërjes dhe vëllimit të lëngjeve të trupit (acidoza, hipotonia në rastin e mbajtjes së ujit, hiperfosfatemia), hiperparatireoza dytësore e cila e rritë përmbajtjen e kalciumit në ind, pastaj veprimi i toksineve uremike (shih kapit. e 28-të, IV), Në çfarë mënyre faktorët e përmendur shkaktojnë çrregullime të vetëdijes nuk është e vërtetuar. Megjithatë, në trurin e pacientëve të cilët kanë vdekur në uremi është zvogëluar aktiviteti i Na-K ATP-azës, që mund të lidhet me çrregullimet e ngacmueshmërisë së membranës së neuroneve.

d) Komat të cilat shkaktohen me çrregullimet endokrine

Çrregullimet e shumëta funksionale të sistemit endokrin shkaktojnë çrregullime të vetëdijes dhe komën.

Më e shpeshta është *koma ketoacidike e diabetit* (shih kapit. e 5-të, I.A). Në ketoacidozën diabetike, metabolizmi energjetik i trurit është i frenuar dhe truri shpenzon më pak oksigjen. Faktorët të cilët e shkaktojnë komën janë të shumtë. Trupat ketonikë veprojnë përmes acidozës, por edhe në mënyrë të drejtpërdrejtë e frenojnë funksionin e sistemit nervor qendror. Hipertonia për shkak të hiperglikemisë shkakton dehidrimin qelizor. Kësaj duhet shtuar hipovoleminë, çrregullimin e përqëndrimit të elektrolitëve dhe zhvillimin e shokut cirkulator.

Forma tjetër e komës e cila zë fill në diabet është *koma hiperosmolare*. Zhvillohet gjatë hiperglikemisë së lartë (rëndom rreth 60 mmol/L) e cila nuk është e përcjellur me ketoacidozë. Për shkak të hiperglikemisë dhe diurezës osmotike zhvillohet dehidrimi, hipovolemia dhe azotemia pararenale. Zvogëlohet sekretimi i urinës dhe glikozës me çka keqësohet hiperglikemia. Shkak i komës është dehidrimi i qelizave trunore për arsye të hipertonisë së lëngut jashtëqelizor, të cilës duhet shtuar edhe çrregullimet e qarkullimit si pasojë e hipovolemisë.

Hipertireoza karakterizohet me letargji dhe ngadalësim psikomotorik. Për shkak të zvogëlimit të termogjenezës, pacientët anojnë kah hipotermia. Në hipotireozën e rëndë, në kombinim me hipoterminë zhvillohet *koma miksedemike.* Faktorët që e ndihmojnë zhvillimin e kësaj kome janë të ftohtit, infekcioni dhe dhënia e barërave, të cilat frenojnë funksionin e sistemit nervor qendror

Hipertireozën e karakterizon jostabiliteti emocional dhe pagjumësia; në formën e rëndë mund të vijë deri te vdekja.

Çrregullimet e vetëdijes në *hiperparatireozën* e rëndë lidhen për hiperkalcieminë. Kur përqëndrimi i kalciumit në plazmë rritet mbi 4 mmol/L zhvillohet letargjia e cila me rritjen e përqëndrimit të kalciumit progredon deri në komë. Hipokalciemia në hipoparatireozë po ashtu mund të shkaktojë komën.

Çrregullimet e vetëdijes në *hipopituitarizëm* (somnolenca, letargjia, në rast të rëndë koma) lidhen me hipoglikemi, hipovolemi dhe me hipotermi. Në rast të keqësimit akut të *sëmundjes së Addisonit* (kriza adisonike apo adrenale) zhvillohet koma për shkak të hipovolemisë dhe hipoglikemisë.

3. Komat për shkak të çrregullimit të përbërjes së lëngut jashtëqelizor

Komën e shkaktojnë edhe acidozat dhe alkalozat e rënda metabolike dhe respiratore (shih kapit. e 8-të). Acidoza shkakton vazodilatim, kurse në rastet e rënda edemë të trurit, ndërsa alkaloza shkakton vazokonstrikcion dhe iskemi. Këto çrregullime posaçërisht janë të shprehura në çrregullimet respiratore të ekuilibrit acidobazik, kur veprimit të pH-së i bashkohet edhe efekti i hiperkapnisë, gjegjësisht hipokapnisë.

Çrregullimet e tonicitetit të lëngut jashtëqelizor (shih kapit. e 7-të), hiperosmolariteti dhe hipoosmolariteti shkaktojnë çrregullime të vetëdijes. Në hiperosmolaritet (për shkak të hipernatriemisë si pasojë e humbjes së ujit nga organizmi, ose për shkak të hiperglikemisë) uji lëvizë prej hapësirës qelizore në atë jashtëqelizore duke shkaktuar dehidrim qelizor me rrudhje pasuese të qelizave. Çrregullimi i tillë më së tepërmi e atakon funksionin e trurit që karakterizohet me çrregullime të vetëdijes. Intensiteti i këtyre çrregullimeve varet nga shkalla e hiperosmolaritetit. Në gjendjen e hipertonisë akute çrregullimet e vetëdijes (hutueshmëria, somnolenca) lajmërohen kur osmolariteti i lëngut jashtëqelizor rritet në 320 - 330 mmol/kg të ujit: në rastin e osmolaritetit prej 360 deri 380 mmol/kg të ujit, zhvillohet koma. Hipertonisë kronike truri i adaptohet me rritjen e përmbajtjes së grimcave aktive osmotike, kështu që çrregullimet e vetëdijes zënë fill pranë osmolariteteve më të larta sesa në çrregullimet akute.

Hipotonia e lëngut jashtëqelizor për shkak të tepricës relative të ujit (intoksikimi me ujë) dhe hiponatriemisë shkakton lëvizjen e ujit në drejtim të hapësirës qelizore duke dhënë edemë qelizore, e cila më së tepërmi e çrregullon funksionin e trurit. Intensiteti i çrregullimeve varet nga shkalla e hiponatriemisë dhe nga shpejtësia me

të cilën ajo zhvillohet. Kur përqëndrimi i natriumit në plazmë zvogëlohet në rreth 120 mmol/L, zë fill somnolenca e cila mund të zhvillohet deri në komë. Hipotonisë kronike truri i adaptohet me zvogëlimin e përqëndrimit të kaliumit intraqelizor.

Çrregullimet e përqëndrimit të kalciumit dhe magneziumit (shih kapit. e 7-të, IV), posaçërisht hiperkalciemia (shih më parë) dhe hipermagneziemia, janë të përcjellura me çrregullime të vetëdijes. Në rastin e zvogëlimit të përqëndrimit të këtyre elektroliteve zë fill tetania, por kurdoherë mund të zhvillohet edhe koma.

4. Komat të cilat shkaktohen me helme

Një numër i madh i helmimeve përcillet me çrregullimet e vetëdijes. Këto çrregullime mund të janë pasojë e veprimit të drejtpërdrejtë të helmit në funksionin e sistemit nervor qendror, posaçërisht në sistemin për mbajtjen e gjendjes së zgjuar, ose janë pasojë indirekte e proceseve të ndryshme patologjike të shkaktuara me helm (shih kapit. e 21-të).

Substancat, të cilat me veprimin e drejtpërdrejtë shkaktojnë çrregullime të vetëdijes, e inkibojnë në nivele të ndryshme në mënyrë mjaft specifike funksionin e sistemit, i cili e mbanë vemendjen. Në doza të vogëla shumë prej këtyre substancave janë barëra psikotrope. Për shembull, barbituratet në mënyrë difuze inkibojnë funksionet e tërë sistemit për mbajtjen e gjendjes së zgjuar. Klorpromazina ndikon në funksionin e hipotalamusit, sistemit limbik dhe në interneurone, të cilat i lidhin rrugët specifike të ndieshmërisë dhe sistemin retikular. Benzodiazepina ndikon kryesisht në sistemin limbik. Etanoli, i cili e shkakton komën më të shpeshtë (pavetëdija e njeriut të dehur) në doza më të vogla frenon funksionin e sistemit aktivizues retikular, kurse në doza më të larta edhe funksionin e kores së trurit.

Helmet shkaktojnë komën në mënyrë të tërthortë duke shkaktuar tipe të ndryshme të hipoksisë (p.sh. CO, HCN), duke çrregulluar ekuilibrin acido-bazik, duke shkaktuar edemë të trurit, etj.

5. Komat të cilat shkaktohen me çrregullimet e termorregullimit

Hipertermitë e larta (shih kapit. e 13-të, II) i përcjellin çrregullimet e vetëdijes. Shkaqet janë të drejtpërdrejta, si dëmtimi i trurit në temperaturën e lartë (mbi 42 °C), goditja termike dhe solare, ose të tërthortë, për shkak të dehidrimit, çrregullimit të përbërjes së lëngut jashtëqelizor, çrregullimeve kardiovaskulare, etj.

Hipotermia (shih kapit. e 13-të, III) po ashtu shkakton çrregullime të vetëdijes, intenziteti i të cilave varet nga shkalla e hipotermisë. Nën temperaturën trupore prej 25 °C rregullisht zë fill koma.

6. Komat të cilat shkaktohen me faktorët tjerë

Nga komat tjera të shumëta, do përmendim ato që i përcjellin sulmet epileptike (shih kapit. e 32-të, IV) dhe komat e shkaktuara me goditjet elektrike (shih kapit. e 20-të, III).

Çrregullimet e vetëdijes të cilat vazhdojnë në sulme epileptike, shpjegohen me shterrjen energjetike të trurit ose me grumbullimin e metaboliteve të helmeve për shkak të krijimit të tepërt të impulseve. Vetëdija kthehet kur truri në pikëpamje metabolike përtërihet.

Komat, të cilat shkaktohen me lëndimet elektrike mund të janë pasojë e dëmtimit të drejtpërdrejtë të trurit, gjë që është e rrallë ose janë pasojë e hipoksisë për shkak të fibrilimit ose asistolisë së barkusheve të zemrës.

IV. Patogjeneza e sinkopës

Sinkopa është humbje e papritur, kohëshkurtër dhe reverzibile e vetëdijes për shkak të hipoksisë së trurit. Përveç hipoksisë, edhe faktorët tjerë mund të shkaktojnë humbje të shkurtër të vetëdijes, p.sh. hipoglikemia dhe çrregullimet e ndryshme neurologjike. Mirëpo, humbjet e tilla të vetëdijes nuk bëjnë pjesë në kuptimin e ngushtë të sinkopës; ato kanë të bëjnë vetëm me çrregullimet e vetëdijes për shkak të hipoksisë së trurit.

Ekzistojnë dy mekanizma të lindjes së sinkopës: zvogëlimi i qarkullimit të gjakut nëpër tru (hipovolemia, aritmia, dobësimi i vazokonstrikcionit, zvogëlimi i vëllimit minutor të zemrës dhe zvogëlimi i mbushjes venoze diastolike të zemrës) dhe ndryshimi i përmbajtjes së gjakut (hipoksemia, anemia, alkaloza respiratore për shkak të hiperventilimit).

A. ÇRREGULLIMET E ZEMRËS

Kur çrregullimet e ritmit të punës së zemrës e zvogëlojnë vëllimin minutor dhe furnizimin e trurit me gjak, zë fill sinkopa. Sinkopat e tilla i quajmë sindromi i Gerbec-Morgagni-Adams-Stoksit, me humbje të përnjëhershme të vetëdijes, zbehje dhe maviosje (cianozë) gjatë përmirësimit të gjendjes.

Sëmundja sinusatriale (angl. sick sinus syndrome), karakterizohet me ndaljen e përkohshme të punës së nyjes SA; asistolia atëherë shkakton sinkopën.

Blloku komplet atrioventrikular, shkakton humbjen e shpejtë të vetëdijes, po ashtu për shkak të asistolisë së zemrës. Simptomet varen nga zgjatja e asistolisë dhe nga e ashtuquajtura ngecje paraautomatike (koha nga dështimi i qendrës më të lartë ushëheqëse deri te marrja e funksionit nga qendra më e ulët). Kur asistolia është shumë e shkurtër, pacienti mund të ndjejë një hutueshmëri të shkurtër dhe marramendje pa humbje të vetëdijes. Kur ndërprerja e punës së zemrës zgjatë më shumë, mund të shkaktohen ndryshimet e papërmirësueshme të trurit dhe vdekja.

Në rast të *bllokut parcial* dhe fibrilimit të atriumeve (aritmia absolute), impulset atriale arrijnë plotësisht pa rregull në nyjën AV dhe në varshmëri nga gjendja e ngacmueshmërisë së saj, hyjnë dhe e aktivojnë barku-

shën. Meqë vetëm disa impulse përcillen nga atriumi në ventrikul, zvogëlohet vëllimi minutor i zemrës. Perfuzioni i indeve, posaçërisht i trurit do të jetë më i dobët, andaj shkaktohet sinkopa.

Në *fibrilimin ventrikular,* ventrikuli nuk e hudhë gjakun, kështu që zë fill sinkopa. Përfundimi i çrregullimit varet nga kohëzgjatja e tij.

Tahikardia paroksizmale (supraventrikulare) ngjanë më së shpeshti te njerëzit e rinj të shëndoshë. Fillon shpejtë dhe rëndom ndërpritet shpejtë. Frekuenca mund të jetë 120 - 240 të rahura/min. Se në çfarë mase do të mbahet vëllimi minutor i zemrës gjatë kohës së tahikardisë varet nga mosha, frekuenca, gjendja e miokardit dhe e valvulave të zemrës. Kështu frekuencën prej 200 të rahurave/min. e toleron i posalinduri, deri në 180 të rahura/min. toleron i riu gjatë kohës së ushtrimeve të rënda, por rritja e shpejtë e frekuencës mbi 150 të rrahura/min. mund të shkaktojë marramendje te njerëzit e vjetër ose te disa pacientë me stenozë mitrale. *Tahikardia paroksizmale ventrikulare* në pikëpamje të prognozës është më e rrezikshme; në themelin e saj rëndom është dëmtimi organik i miokardit.

Sinkopat mund të shkaktohen edhe nga barërat, të cilat çrregullojnë përqueshmërinë e zemrës (digitalisi, β bllokatorët, barërat antiaritmike), barërat që shkaktojnë aritmi (digitalisi, sidomos gjatë hipokaliemisë së njëkohshme) dhe vazodilatorët (barërat antihipertenzive).

Çrregullimet e punës së valvulave të zemrës (stenoza e aortës, stenoza e rëndë mitrale dhe stenoza e arteries pulmonale), shkaktojnë sinkopa në gjendjet e ngarkesës fizike.

Trombi ose *miksomi në atriumin e majtë,* përkohësisht mund të mbyllin vrimën mitrale dhe të shkaktojnë sinkopën. Ndonjëherë, te pacientët e tillë sinkopa është e lidhur me ndryshimin e pozitës së trupit.

Sëmundjet iskemike të zemrës, të cilat e atakojnë muskulin e zemrës mund të shkaktojnë aritmi e cila është shkaku më i shpeshtë i sinkopës. Ndonjëherë sinkopa ngjanë pa aritmi, për shkak të mosaftësisë për rritjen e vëllimit minutor të zemrës.

Sinkopa mund të zërë fill kur të vështirësohet kthimi i gjakut venoz në atriumin e djathtë, p.sh. gjendjet e krahasuara me provën e Valsalvit, siç janë tamponada me eksudat perikardial. Po ashtu, kolli i rëndë (kanceri i bronhit) apo të qeshurit spazmodik që zgjatë më shumë, shkaktojnë simptome të mbushjes së pamjaftueshme të zemrës dhe të iskemisë së trurit.

B. SINKOPAT CIRKULATORE

Tejndieshmëria e sinusit karotid, mund të jetë shkak i çrregullimeve të shpeshta te njerëzit me këtë çrregullim. Shtypja në sinusin karotid rëndom shkakton bradikardi kalimtare, por te disa pacientë shkakton asistolinë e zgjatur me vazodilatim të fuqishëm dhe hipotension të thellë. Ngacmimi i sinusit karotid me rrotullimin e kokës në rastin e mbajtjes së jakës së ngushtë dhe të fortë ose me masazh me gishta, mund të shkaktojë asistoli kalimtare me humbje të vetëdijes. Për këtë arsye, pacientin duhet testuar në poziten e shtrirë.

Sinkopa për shkak të kompresionit në arteriet vertebrale mund të zërë fill në rastin e osteoartritit cervikal.

Stenoza ose okluzioni i arteries subklavia, proksimalisht nga dalja e arteries vertebrale, mund të shkaktojë sinkopën dhe iskeminë e duarve.

Sinkopa ortostatike zë fill në disa individ kur më gjatë qëndrojnë në ortopozicion, ose në rastin e ngritjes së përnjëhershme për shkak të uljes së shtypjes së gjakut në pozitën e ngritur në këmbë (sindromi ortostatik, shih kapit. e 26-të, II. C).

Sinkopat gjatë urinimit rëndom zënë fill te njerëzit e moshuar, kur natën e zbrazin mëshikëzën urinare. Të ulurit me rastin e urinimit mund t`i parandalojë sinkopat.

Sinkopa vazovagale (shih kapit. e 11-të, IV. dhe të 26-të, II. C) mund të ndodh në reakcionin vazovagal.

C. SINKOPAT PËR SHKAK TË NDRYSHIMIT TË PËRMBAJTJES SË GJAKUT

Hiperventilimi shkakton hipokapninë dhe alkalozën respiratore. Për shkak të hipokapnisë ngjanë vazokonstrikcioni në tru, i cili e rritë rezistencën e rrjedhës së gjakut dhe e zvogëlon qarkullimin. Për shkak të alkalozës zvogëlohet funksioni i kalciumit të jonizuar. Andaj hiperventilimi mund të shkaktojë shtangime në ekstremitete dhe rreth gojës.

Sinkopa për shkak të hipoksisë mund të zërë fill edhe te njerëzit me anemi dhe hipoksemi, pa marrë parasysh etiologjinë e këtyre çrregullimeve.

D. SHKAKTARËT TJERË TË HUMBJES KALIMTARE TË VETËDIJES

Çrregullimet hipoglikemike të vetëdijes ndodhin për shkak të dozës së madhe të insulinës, rrallë pas marrjes së barërave orale hipoglikemike, kurse shumë rrallë për shkak të insulinomit. Rëndom përqëndrimi i glukozës në gjak zvogëlohet nën 2 mmol/L. Turbullimi i vetëdijes mund të zërë fill edhe për shkak të *hipokalciemisë* (shih kapit. e 7-të, IV. A1) pas humbjes së gjëndrës paratireoide, për shkak të malapsorbimit apo mungesës së vitaminës D.

Hutueshmëria e shkurtër dhe mjegullimi pa humbjen e vetëdijes, si dhe humbja e përnjëhershme, kalimtare e vetëdijes (me rrëzim) mund të zënë fill edhe për shkaqe neurologjike. Këtu bënë pjesë epilepsia (grand-mal, petit-mal dhe epilepsia fokale e tipit të Jacksonit), lëndimet, histeria, etj.

Lëndimi mund të shkaktojë humbje të shkurtër të vetëdijes me amnezion dhe pa amnezion. Histeria manifestohet me sulme, të cilat shpesh janë të pazakonshme, me opistotonus të fortë dhe lëvizje të fuqishme. Me këtë rast mund të shkaktohet humbja e vetëdijes, por jo edhe mosmbajtja e urinës dhe kafshimi i

gjuhës siç ndodh në epilepsi. Gjatë sulmeve histerike, është vështirë që pacientit t`i hapen sytë, mollëzat e syve kthehen kah toka, bile edhe atëherë kur pacienti rrotullohet prej njërës në anën tjetër.

V. Vlerësimi i çrregullimeve të vetëdijes

Me rastin e vlerësimit të çrregullimit të vetëdijes duhet konstatuar shkakun dhe thellësinë e çrregullimit. Të dhënat që i kemi në dispozicion janë heteroanamneza, simptomet të cilat vërehen gjatë ekzaminimit të pacientit, rezultatet laboratorike dhe ekzaminimet plotësuese të cilat i bëjmë sipas nevojes.

Shkaktarët e çrregullimit të vetëdijes i kemi sqaruar në pjesën e mëparme të këtij kapitulli. Në diagnozën diferenciale duhet të dallojmë se a është koma pasojë e proceseve patologjike të cilat e përfshijnë trurin në mënyrë të drejtpërdrejtë, apo kemi të bëjmë me komën metabolikotoksike. Shpesh, që në fillim të përpunimit të pacientit menjëherë është e qartë se për çka është fjala, për shembull në rastin e lëndimit të qartë të kokës, kur ekzistojnë të dhënat për barërat e marra në dozë toksike ose aroma e acetonit te diabetikët, çrrregullimi i ritmit të punës së zemrës, etj.

A. VLERËSIMI I PËRGJITHSHËM I ÇRREGULLIMEVE TË VETËDIJES

Komat të cilat janë pasojë e proceseve patologjike, të cilat në mënyrë parësore ndodhin në tru ose në mbështjellësët e trurit shpesh kanë shenja të lateralizimit, d.m.th. shprehje jo e njëjtë e simptomeve në vende simetrike, gjegjësisht do të manifestohen shenjat e ngacmimit të mbështjellëseve të trurit.

Thellësinë e çrrregullimit të vetëdijes e vlerësojmë më së thjeshti sipas intensitetit të ngacmimit dhe përgjigjes së pacientit, të cilët tregojnë reakcion të vetëdishëm. Intensitetin e ngacmimit e rrisim gradualisht nga thirja me zë të zakonshëm, britmë, britmë me lëkundje të pacientit dhe në fund ngacmimi i pacientit duke i shkaktuar dhembje.

Dëmtimet funksionale dhe strukturore të cilat kanë shkaktuar çrregullime të vetëdijes ndikojnë edhe në një varg funksionesh të tjera të hemisferave të trurit dhe të trungut trunor. Patogjeneza e simptomeve të shumtë bazohet në dukurinë e tërheqjes ose zbrapsjes (shih kapit. e 32-të, V), Në të vërtetë, në rastin e dëmtimit të qendrave më të larta, bie efekti i tyre rregullator, kryesisht inkibitor në qendrat më të ulëta të sistemit nervor. Andaj, në rastin e çrregullimeve të vetëdijes mund të zënë fill reflekset primitive, siç është psh. refleksi i Babinskit, si dhe rigjiditeti dekortikues dhe decerebrues.

B. EKZAMINIMI I FUNKSIONIT TË TRUNGUT TRUNOR

Ekzaminimi i funksionit të trungut trunor jep të dhëna të rëndësishme për shkakun e komës. Më së shpeshti orientohemi me ekzaminimin e bebëzave, pozitës dhe lëvizjes së mollëzave të syve dhe refleksit okulocefalik, gjegjësisht përgjigjes okulovestibulare, meqë këto funksione varen nga tërësia e trungut trunor.

Ndërrimi i pozitës së mollëzave të syve sugjeron në dëmtimet e bërthamave të nervave, të cilat inervojnë muskujt bulbomotorikë.

1. Refleksi pupilar

Duke e ekzaminuar bebzën vlerësojmë madhësinë, formën, simetrinë dhe refleksin e bebzës në dritë (refleksi pupilar).

Fijet aferente të refleksit pupilar shkojnë me nervin optik, kurse fijet eferente janë fijet parasimpatike të nervit të tretë të trurit (n. oculomotorius) (fig. 17-6). Ngacmimi i tyre shkakton miozë. Ngacmimi i fijeve simpatike të cilat nisen nga ganglioni i sipërm cervikal shkakton midriazë.

Bebëzat me madhësi të njëjtë, të rrumbullakëta, me diametër mesatar, me refleks pupilar të ruajtur, eliminojnë dëmtimin e trungut trunor.

Dëmtimet e trungut trunor, të cilat e përfshijnë bërthamën e Edinger-Westphal-it (për shkak të mbizotërimit të simpatikusit shkaktojnë midriazë në anën e njëjtë dhe reakcion të ngathtë të bebzës në dritë. Çrregullim të njëjtë mund të shkaktojë shtypja në nervin e tretë trunor për shkak të procesit patologjik në trurin e madh. Në rastin e dëmtimeve të rënda të dyanshme të trungut trunor, që të dy bebzat janë midriatike dhe nuk reagojnë në dritë.

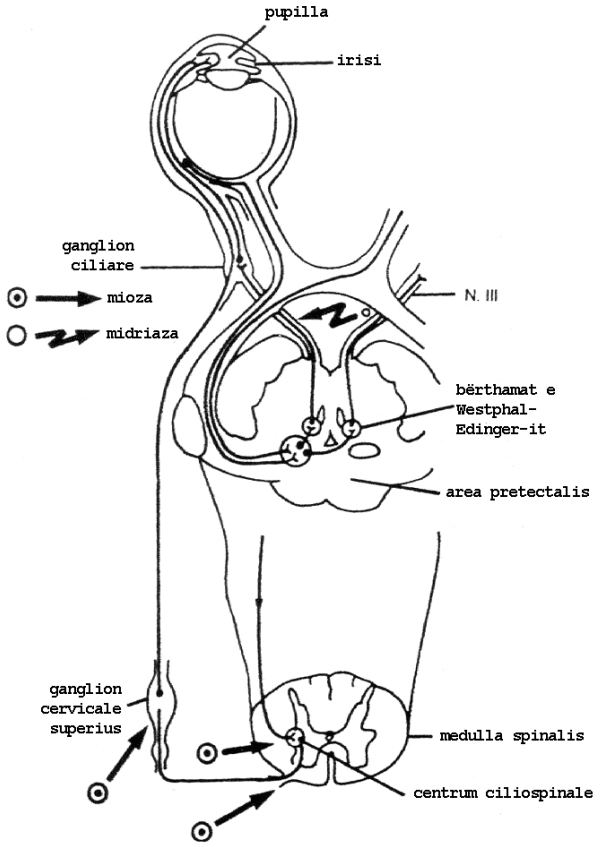


Figura 17-6. *Mbikqyrja nervore e refleksit pupilar. Janë përfshirë fijet aferente nga nervi optik, fijet eferente parasimpatike të n. oculomotorius, fijet simpatike, të cilat nisen nga ganglioni i sipërm cervikal, bërthamat e Edinger-Wesphalit në trungun trunor dhe pons. Është shenuar se cilat lëndime shkaktojnë miozë dhe midriazë.*

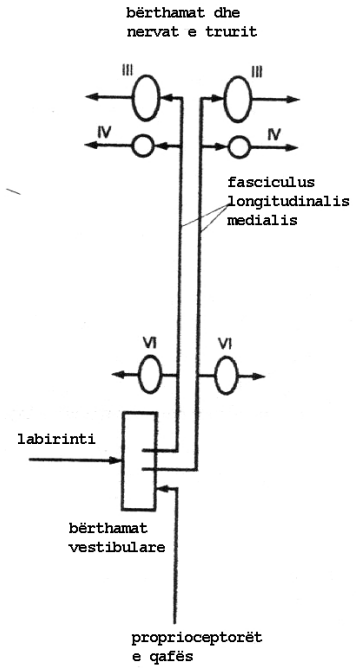


Figura 17-7. *Skema e rrugëve me të cilat kryhet refleksi okulocefalik dhe reakcioni okulovestibular*

Dëmtimet e gjera të ponsit shkaktojnë miozë.

Në komat metaboliko-toksike bebëzat janë simetrike, me diametër mesatar ose të ngushtuara, me refleks të ruajtur pupilar. Përjashtim bëjnë helmimet të cilat kanë efekt antikolinergjik dhe komat për shkak të hipoksisë së rëndë kur zë fill midriaza dhe humbin reflekset në dritë. Helmimet me barbiturate dhe me narkotik shkaktojnë miozë.

2. Refleksi okulocefalik

Fijet aferente të refleksit okulocefalik shkojnë nga labirinti në bërthamat vestibulare, kurse nga propriocep-torët e qafës në pjesën kraniale të palcës së kurrizit. Impulset aferente vijnë përmes fasciculus longitudinalis medialis deri në bërthamat e nervave bulbomotorikë. Andaj, për kryerjen e refleksit okulocefalik është e nevojshme tërësia e trungut trunor (fig. 17-7). Refleksi shkaktohet me kthimin e shpejtë të kokës anash, kurse si përgjigje është lëvizja e konjuguar e bulbusve në anën e kundërt. Ky refleks në gjendjen e zgjuar zbrapset normalisht me fiksimin e shiqimit; kur koma është e shkaktuar me çrregullimin e funksionit të hemisferave të trurit, kjo zbrapsje e refleksit okulocefalik zvogëlohet; andaj kur nuk është i dëmtuar trungu trunor, refleksi shkaktohet aq më lehtë sa më e thellë që të jetë koma. Në rastin e dëmtimit të trungut trunor, lëvizjet e mollëzave të syve nuk janë të konjuguara me rregull.

3. Refleksi okulovestibular

Përgjigja okulovestibulare (fig. 17-7) ekzaminohet me ngacmueshmërinë termike të labirintit me ujë të ngrohtë ose të ftohtë. Me këtë shkaktohet lëvizja e endolimfës në duktuset semicirkulare dhe nistagmusi. Komponenta e ngadalshme e nistagmusit, shkaktohet me lëvizjen e endolimfes, kurse komponenti i shpejtë korektues varet nga funksioni i hemisferave të trurit. Në rastin e çrregullimit të funksionit të hemisferave, pran trungur trunor me funksion të rregullt, me ngacmimin kalorik (psh. me ujë të ftohtë) zë fill lëvizja e ngadalshme tonike e konjuguar e mollëzave të syve në anën e veshit të cilin e ngacmojmë. E kundërta ndodh kur ngacmojmë labirintin me ujë të ngrohtë. Lëvizja e pakonjuguar sugjeron në dëmtimin e trungut trunor.

18

Çrregullimet e zhvillimit dhe të rritjes

Përmbajtja

I. Fispatologjia e shtatzënisë (G. Grubishiq) ... 476
A. NDRYSHIMET FIZIOLOGJIKE NË SHTATZËNI ... 476
1. Sistemi kardiovaskular ... 476
2. Gjaku ... 476
3. Sistemi lokomotor ... 476
4. Sistemi urinar ... 476
5. Sistemi nervor dhe psika ... 476
6. Lëkura ... 476
B. SHTATZËNIA SI FAKTOR FISPATOLOGJIK ... 477
1. Ngjarjet imunologjike ... 477
2. Prostaciklina dhe tromboksani ... 477
3. Ndryshimet e qarkullimit ... 477
C. GESTOZAT ... 477
1. Teoritë për zanafillën e gestozave ... 478
a) Qarkullimi i zvogëluar uteroplacentar si nismëtar i proceseve patologjike ... 478
b) Iskemia e mitrës si nismëtar i mekanizmit fispatologjik ... 478
c) Prostaglandinet si faktor i mundshëm fispatologjik ... 478
2. Preeklampsia dhe eklampsia ... 479
II. Çrregullimet e rritjes dhe zhvillimit të fetusit (A. Drazhançiq) ... 479
A. FIZIOLOGJIA E JETËS SË FETUSIT ... 479
B. HIPOTROFIA E FETUSIT ... 480
C. HIPERTROFIA E FETUSIT ... 481
Ç. NOKSAT TERATOGJENE DHE PRINCIPET E PËRGJITHSHME TË TERATOGJENEZËS ... 481
III. Çrregullimet e rritjes (N. Jellaviq) ... 482
A. BAZAT FIZIOLOGJIKE TË ÇRREGULLIMEVE TË RRITJES ... 483
B. SHTATI I SHKURTËR ... 484
1. Zvogëlimi i kushtëzuar gjenetikisht i rritjes ... 484
2. Sëmundjet organike dhe të tjerat ... 484
3. Çrregullimet hormonale ... 485
C. SHTATI I GJATË ... 485
Ç. ÇRREGULLIMET E PROPORCIONEVE TRUPORE ... 485
IV. Çrregullimet e diferencimit të gjinisë dhe zhvillimit (M. Dumiq) ... 486
A. ÇRREGULLIMET E DIFERENCIMIT TË GJINISË ... 486
1. Diferencimi seksual ... 486
a) Krijimi i gjinisë gjenetike ... 486
b) Krijimi i gjinisë gonadike ... 486
c) Krijimi i gjinisë fenotipe ... 486
ca) Zhvillimi i organeve të brendshme seksuale ... 486
cb) Zhvillimi i organeve të jashtme seksuale ... 486
2. Predispozicioni parësor i zhvillimit fenotip të organeve seksuale femërore ... 486
3. Ndarja e interseksualitetit ... 487
a) Çrregullimet kromozomale dhe gonadike ... 487
b) Pseudohermafroditizmi femror ... 487
c) Pseudohermafroditizmi mashkullor ... 488
ç) Çrregullimet embriologjike ... 488
B. ÇRREGULLIMET E ZHVILLIMIT SEKSUAL ... 488
1. Puberteti i parakohshëm ... 489
a) Puberteti vërtetë i parakohshëm (pubertas praecox vera) ... 489
aa) Pjekja e parakohshme e gonadostatit ... 489
ab) Dëmtimet e sistemit nervor qendror ... 489
b) Puberteti rrejshëm i parakohshëm (pubertas praecox spuria, pseudopubertas praecox) ... 489
c) Zhvillimi jo i plotë i parakohshëm seksual ... 490
2. Puberteti i vonuar ... 490
V. Fispatologjia e plakjes (J. Shprung dhe M. Marushiq) ... 490
A. NDRYSHIMET BIOKIMIKE DHE QELIZORE ... 490
B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË ORGANEVE TË VEÇANTA DHE SISTEMEVE ORGANIKE ... 491
1. Gjaku dhe qelizat e gjakut ... 491
2. Indi lidhor ... 491
3. Eshtrat ... 491
4. Muskujt ... 491
5. Lëkura ... 492
6. Sistemi i frymëmarrjes ... 492
7. Zemra dhe enët e gjakut ... 492
8. Veshkët ... 493
9. Sistemi tretës ... 493
10. Sistemi nervor qendror ... 493
11. Sistemi endokrin ... 494
C. TEORITË E PLAKJES ... 494
1. Plakja dhe vdekja ... 494
2. Gjatësia e jetës ... 494
3. Teoritë e plakjes ... 495
a) Teoria e harxhimit dhe vjetërsimit ... 495
b) Teoria e thyerjes imunologjike ... 495
c) Teoria e mutacioneve somatike ... 495
ca) Mutacioni somatik ... 496
cb) Gjenet që përcaktojnë gjatësinë e jetës ... 497
VI. Testet për vlerësimin e rritjes dhe zhvillimit (M. Dumiq) ... 497
A. RRITJA NË GJATËSI DHE SHTIMI I MASËS TRUPORE ... 497
B. RRITJA E MADHËSISË SË KOKËS ... 497
C. VLERËSIMI I PJEKURISË ... 497
1. Përcaktimi i moshës kockore ... 497
2. Zhvillimi i dhëmbëve ... 498
Ç. PARASHIKIMI I LARTËSISË PËRFUNDIMISHT TË ARRITSHME ... 498
D. LLOGARITJA E SIPËRFAQES TRUPORE ... 498
E. KRITERET PËR VLERËSIMIN E ZHVILLIMIT TË PUBERTETIT ... 499

I. Fispatologjia e shtatzënisë

A. NDRYSHIMET FIZIOLOGJIKE NË SHTATZËNI

Pas implantimit të vesë dhe krijimit të placentës, organizmi i shtatzënës bukvalisht vërshohet me hormone, të cilat i tajojnë qelizat e trofoblastit. Këto janë gonado-tropina korionale (HCG), estrogjenet, progesteroni, laktogjeni human placentar (HLP). Në fillim të shtatzënisë, më së shumëti tajohet HCG, i cili stimulon qelizat e trupit të verdhë, për të krijuar estrogjene dhe progesteron. Tajimi i këtyre hormoneve (dhe i laktogjenit human placentar), gradualisht shtohet deri në fund të shtatzënisë. Estrogjenet stimulojnë rritjen e qelizave të lëmuara muskulare të mitrës, me grumbullimin e aktomiozinës në qelizat e miometrit, si dhe nxisin përçuarjen e ngacmimeve nëpër miometrium, gjë që në fund i mundëson kontrahimet e mitrës në kohën e lindjes. Ata po ashtu stimulojnë punën e gjinjëve dhe mbajtjen e natriumit dhe ujit në trup. Duke frenuar tajimin e FSH, pengojnë rritjen e folikuleve të reja në ovarium.

Progesteroni e zvogëlon shpejtësinë e përçuarjes së ngacmimit në mitër dhe ngritë pragun e ngacmimit të qelizave muskulare të miometriumit, me çka mundëson qetësinë e mitrës. Stimulon rritjen e kanalëzave të gjinjëve dhe çliron muskulaturën e lëmuar dhe organet ekstragjenitale (sistemi urinar dhe tretës). Ka veprim natriurezik, shton grumbullimin e yndyrnave në organizëm dhe ngritë temperaturën bazale.

HLP stimulon sintezën e proteinave, vepron në mënyrë të kundërt me insulinën, ndërsa në metabolizmin e yndyrnave ka veprim lipolitik.

1. Sistemi kardiovaskular

Në shtatzëni, vëllimi i gjakut rritet për rreth 1,5L, ndryshohet shpejtësia e qarkullimit të gjakut, kurse vëllimi minutor i zemrës rritet për 30%. Rezistenca periferike arteriale zvogëlohet, me gjasë për shkak të lidhjes së tërthortë (angl. "shunt"), që krijon qarkullimi utero-placentar. Frekuenca e punës së zemrës është e rritur për 10-15 rënie, kurse shtohet edhe vëllimi goditës i zemrës. Shtypja në regjionin e venës femorale rritet disa herë, gjë që në rast të qëndrimit të gjatë në këmbë shkakton edemë (në pozitën e shtrirë kjo shtypje është padukshëm e rritur). Në rajonin e ekstremiteteve të sipërme, kjo gati që edhe nuk ndryshohet.

Në 15% të shtatzënave vërehet i ashtuquajturi sindrom hipotenziv i shtatzënisë së vonshme, apo *sindromi i vena cava inferior.* Kur shtatzëna një kohë është e shtrirë në shpinë, mitra e rritur bënë shtypje në venën cava inferior, e kjo zvogëlon ardhjen e gjakut në parabarkushën e djathtë; zë fill sinkopa prekardiale e përcjellur me djersitje, zbehje dhe humbje të vetëdijës. Ndërrimi i pozitës së shtatzënisë (në krah), menjëherë e normalizon gjendjen.

Shtypja arteriale e gjakut në shtatzëni ndryshon padukshëm. Në dy tremujorët e parë, shtypja sistolike dhe diastolike bie padukshëm (diastolike diç më shumë), kurse në tremujorin e tretë shtypja sistolike ngritet lehtë, kurse ajo diastolike normalizohet.

2. Gjaku

Vëllimi i gjakut në shtatzëni rritet, dhe kjo rritje është më e madhe në llogari të plazmës, sesa të eritrociteve. Rritja e vëllimit është më e madhja në javën e 34-të të shtatzënisë, kurse në dy javët e fundit zvogëlohet, posa-çërisht vëllimi i plazmës.

3. Sistemi lokomotor

Para së gjithash, falë estrogjeneve, ndryshon indi lidhor dhe grumbullohet lëngu në lidhjet e nyjeve të kurrizit dhe të komblikut. Rritja e peshës së shtatzënës (para së gjithash për shkak të rritjes së mitrës dhe gjinjëve, si dhe grumbullimit të yndyrnave në lëkurën e barkut dhe mbështjellësen e barkut) e çrregullon shpërndarjen e peshës së pjesëve të trupit: mbizotëron pesha e gjysmës së përparme të trupit, kurse shtatzëna e kompenson këtë me lordozën lumbale, me ç'rast janë të ngarkuar tepër muskujt e belit dhe të shpinës. Për këtë arsye, shpesh lajmërohet dhembja në kryqe.

4. Sistemi urinar

Për shkak të vëllimit të rritur të gjakut dhe rritjes së vëllimit minutor të zemrës, qarkullimi i gjakut nëpër veshkë shtohet që në tremujorin e parë të shtatzënisë. Filtrimi glomerular rritet, kështu që është i shtuar ekskre-timi i karbamideve, kreatininës dhe acidit urik. Shtohet ekskretimi edhe i jodit, acidit folik dhe amino-acideve. Aftësia e ekskretimit të ujit në tremujorin e fundit zvogëlohet, por jo aq sa të rrezikohet mbajtja e diurezës normale dhe homeostaza e natriumit dhe kaliumit.

Në shtatzëninë normale rritet jodukshëm mbajtja e natriumit dhe kaliumit, prej së cilës pjesa më e madhe shkon në fryt, lëngun amnional, placentë dhe mitrën e rritur, kurse pjesa shumë më e vogël në lëngun jashtëqelizor. Paralelisht me këto, ekziston edhe mbajtja e vogël e ujit prej së cilit pjesa më e madhe i takon frytit, lëngut amnional, placentës dhe mitrës, kurse pjesa më e vogël lëngut jashtëqelizor. Në shtatzënat pa edemë, kjo sasi është një litër, kurse te ato me edemë, deri në 5 L. Në shtatzëninë patologjike, në rastin e insuficiencës së veshkëve, mund të ndalen sasitë e konsiderueshme të ujit, kripërave dhe kreatininës.

5. Sistemi nervor dhe psiha

Te shtatzënat e shëndosha dhe normale, janë të shpeshta ndryshimet e lehta të gjendjes psikike dhe të ndjenjave: depresionet e lehta, lodhja, ndjenja e rraskapitjes, përgjumësia e ndonjëherë edhe të tronditurit. Reakcionet neuropsikogjene janë pjesë e konflikteve të brendshme apo konflikteve me rrethin, me ç'rast rol kryesor kanë dëshira e shprehur apo e fshehur për fëmijë, apo shtatzënia e padëshiruar.

6. Lëkura

Nën veprimin e hormoneve të cilët stimulojnë melanocitet në shtatzëni është shtuar pigmentimi i lëkurës, posaçërisht atyre pjesëve të cilat normalisht janë më shumë të pigmentuara, për

shembull, thitha e gjirit dhe rajoni vulvoanal. Regullisht paraqitet linea fusca midis simfizës dhe zgjatimit ksifoid, kurse në shumë shtatzëna në fytyrë paraqiten chloasma uterinum, njolla bashkuese me ngjyrë të verdhë në të gështenjët, të cilat humbin pas shtatzënisë.

B. SHTATZËNIA SI FAKTOR FISPATOLOGJIK

Në disa shtatzëna, shtatzënia normale në momentin e caktuar me lëkundje të vogël, mund të shkaktojë çrregullim fispatologjik. Shtrohet pyetja, cilat janë këto lëkundje, në çfarë niveli ngjajnë dhe a do të thotë edhe shtatzënia normale për një numër të caktuar ngarkim, i cili ndryshon reaktivitetin e tyre sipas rrethanave fispatologjike.

1. Ngjarjet imunologjike

Në popullatën e cila nuk është në farefisni, gjithëherë ekziston dallimi gjenik dhe antigjenik midis babait dhe nënës. Mirëpo, përkundër lidhjes së afërt me organizmin e nënës, fetusi rëndom (duke përjashtuar inkompatibilinë Rh), nuk manifeston kurrfarë shenjash të dëmtimeve imunologjike. Kjo tolerancë e ndërsjellë midis indeve të papërputhshme të nënës dhe fetusit, tash për tash nuk është shpjeguar deri në fund.

Shtatzëna ndonjëherë krijon kundërtrupa kundër antigjeneve të papërputhshme HLA të fëmijës. Titri i tyre është më i lartë në gratë me lindje më të shpeshta, gjegjësisht në secilën shtatzëni të ardhshme. I gjejmë në 12% të grave pas shtatzënisë së parë dhe në 30-50% të atyre me shumë lindje.

Në shtatzëninë normale, kundërtrupat antitrofoblaste (kundërplacentare) zbulohen duke filluar prej ditës së 4-të deri 5-të pas lindjes, kurse në rastin e shtatzënive patologjike (gestozat), këto kundërtrupa i gjejmë dukshëm më heret, qysh në shtatzëni. Disa konsiderojnë se paraqitja e hershme e këtyre kundërtrupave në shtatzëni më gestozë, mund të jetë paralajmërim i ndërprerjes së imunotolerancës së nënës në antigjenet trofoblaste, gjegjësisht placentare dhe i dukurisë së reakcionit të sforcuar imunologjik.

2. Prostaciklina dhe tromboksani

Prostaciklina është e rëndësishme për mbajtjen e vazodilatimit të volitshëm dhe rezistencës së ulët enore në qarkullimin e nënës dhe frytit. Çrregullimet e krijimit të saj shkaktojnë në mikroqarkullim, çrregullime të ushqimit të indeve. Mund të pësojnë edhe shtatzëna edhe fryti. Frytit i është vështirësuar ardhja e substancave ushqyese dhe largimi i atyre të dëmshmeve dhe është vështirësuar frymëmarrja, kurse në mikroqarkullimin e nënës mund të shkaktohet çrregullimi i ushqyeshmërisë së indeve dhe dëmtimi i organeve vitale.

Prostaciklinën në shtatzëni e prodhojnë miometriumi, decidua, korioni, amnioni dhe trofoblasti. Përkundër veprimit vazodilatator dhe antiagregues të prostaciklinës, veprimi i tromboksanit është vazokonstriktiv dhe agregues, ndërsa e prodhon placenta, decidua, amnioni, korioni dhe miometriumi.

Përqëndrimi i tyre rritet me përparimin e moshës së gestacionit dhe në kohën e lindjes.

3. Ndryshimet e qarkullimit

Viskoziteti i gjakut varet nga diametri i kapilarëve, shpejtësia e qarkullimit të gjakut, elasticiteti i eritrociteve dhe hematokriti lokal. Mund të supozohet se ndonjë faktor vepron në murin e kapilarëve dhe ndikon në viskozitetin e gjakut dhe në furnizimin e indeve me përbërës ushqyes. Konstrikcioni i arteriolave e zvogëlon gradientin e shtypjes efektive dhe forcave lokale të zhvendosjes (forcat të cilat veprojnë në fërkimin e ndërsjellë të elementeve korpuskulare, para së gjithash eritrociteve dhe leukociteve) në kapilare dhe në venula. Gjaku i cili qarkullon shpejtë dhe sillet si emulzion, në venula qarkullon ngadalë, si suspenzion i agregateve të rruazave të kuqe të gjakut. Kur në njësinë kapilare është rritur përshkueshmëria e venulave, mund të shkaktohet hemokoncentrimi lokal me grumbullimin pasues relativ të proteineve me peshë të lartë molekulare dhe humbja e albuminave. Agregimi i eritrociteve në atë rast është i shtuar, kurse hematokriti kapilar mund të arrijë, apo bile edhe ta tejkalojë atë të venulave. Meqë është çrregulluar eliminimi i produkteve të tharta të metabolitëve, membrana e eritrociteve të ndalura është e vrazhdë (rigjide), gjë që zvogëlon rezistencën osmotike dhe këto eritrocite i bënë me afinitet kah sferocitoza.

Ngjashëm mund të sillen edhe leukocitet. Qarkullimi kapilar ngadalësohet dhe zë fill ngecja në enët e gjakut. Këto procese më tej e çrregullojnë ushqyeshmërinë e indeve dhe shkaktojnë ecuri patologjike.

C. GESTOZAT

Gestoza është sëmundje e shtatzënisë; me përfundimin e shtatzënisë gradualisht humbin edhe simptomet e gestozës. Kjo është gjendje serioze e cila kërkon kujdes të vendosur, meqë mund ta dëmtojë organizmin e nënës dhe të frytit. Paraqitet në 57% të shtatzënave. Më së shpeshti fillon në tremujorin e tretë të shtatzënisë. Me çrregullime të vogla të shtatzënisë deri atëherë normale fillon procesi fispatologjik në mikroqarkullim, i cili klinikisht manifestohet me simptome të ndryshme. Varësisht nga simptomi udhëheqës, dallojmë disa lloje të gestozave (tab. 18-1)

Kur pranë një apo më shumë nga këto simptome në shtatzënën lajmërohen edhe simptomet cerebrale (shqetësimi, kokëdhëmbjet, verbërimi fillestar), flasim për eklampsinë kërcënuese apo paraeklampsinë, EI

(*eclampsia imminens*). Kur pranë të gjitha të përmendurave paraqiten edhe shtangimet toniko-klonike (paraqiten para apo gjatë lindjes, apo në lehoni), flasim për eklampsinë konvulzive, EC (*eclampsia convulsiva*)

Tabela 18-1. *Ndarja e gestozave varësisht nga simptomi mbizotërues apo grupi i simptomeve.*

GESTOZAT MONOSIMPTOMATIKE
gestosis E (edemet – fytyra, nëngjuri, duart, barku i poshtëm, indet e tjera
gestosis P (proteinuria, më e madhe se 0,5 g/L)
gestosis H (hipertensioni, kur shtypja është më e madhe se 18,7/12 kPa)
GESTOZAT POLISIMPTOMATIKE
Gestosis EP
gestosis EH
gestosis PH
eclampsia imminens (paraeklampsia)
eclampsia convulsiva (eklampsia konvulsive)

Gestozat janë më të shpeshta në shtatzëninë e parë, në shtatzëninë e parë në moshë më të re, apo në rastin e shtatzënisë shumëfrytëshe. Trofoblasti veprues është kushti themelor për zanafillën e gestozave EPH. Fryti dhe lëngu amnional, nuk janë domosdo të nevojshëm. Simptomet e gestozës-EPH humbin shpejtë pas përfundimit të shtatzënisë, gjegjësisht pas vdekjes së frytit.

Kur gestozat-EPH paraqiten në shtatzënat deri atëherë të shëndosha, ndërsa pas përfundimit të shtatzënisë përfundojnë dhe nuk lënë pasoja, i quajmë *gestoza esenciale.* Ato të cilat paraqiten në shtatzënën e cila lëngon që më parë (para së gjithash në shtatzënat me sëmundje të veshkëve) i quajmë *të superponuara.* Ato kalojnë me përfundimin e shtatzënisë, por ndryshimet patologjike në organin e përfshirë mbesin edhe më tej.

1. Teoritë mbi zanafillën e gestozave

Për zanafillën e gestozave ka shumë teori, kështu që i quajnë sëmundje teorishë. Megjithatë, duket se duhet të përqëndrohemi në ngjarjet në mikroqarkullimin e organeve të veçanta dhe sistemeve në të cilat gestozat shkaktojnë lëkundje fispatologjike dhe manifestim klinik të sëmundjes.

a) Qarkullimi i zvogëluar uteroplacentar si nismëtar i procesit fispatologjik

Nëse është zvogëluar qarkullimi uteroplacentar, shkaktohen ndryshime degjenerative në placentë dhe derdhja e trofoblastit në mushkëri. Atje, ai filtrohet dhe shkrihet, kurse kjo përmbajtje shkon në qarkullim dhe (me gjasë) vepron në lirimin e monomereve të fibrinës. Fibrina monomerike fundërrohet pranë membranës bazale të glomeruleve të veshkëve, kështu që shkaktohet të ajurit e qelizave endoteliale dhe mbyllja e zgavrës. Kështu, zë fill dëmtimi i glomeruleve. Paraqitet proteinuria, zvogëlohen qarkullimi i gjakut nëpër veshkë dhe filtrimi glomerular, shkaktohet oliguria dhe mbahet natriumi dhe uji. Qarkullimi i zvogëluar nëpër veshkë e shton aktivitetin e sistemit reninë-angiotenzinë. Pos kësaj, zhvillohet vazokonstrikcioni i gjeneralizuar, kështu që edhe ky e zvogëlon qarkullimin e gjakut nëpër veshkë (fig. 18-1).

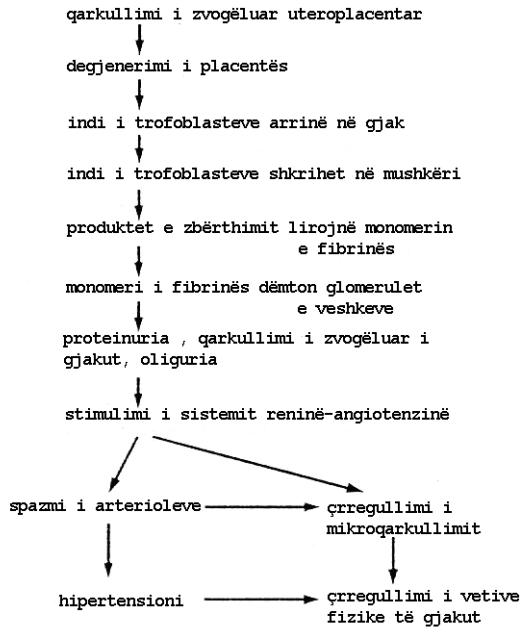


Figura 18-1. *Zvogëlimi i qarkullimit uteroplacentar si nismëtar i çrregullimeve fispatologjike të shtatzënisë*

b) Iskemia e mitrës si nismëtar i mekanizmit fispatologjik

Për shkak të iskemisë së mitrës, degjeneron trofoblasti dhe lirohet tromboplastina e cila shkakton endoteliozën glomerulare dhe proteinurinë. Krahas me këtë proces, intensifikohet tajimi i reninës trofoblastike, që hyn në qarkullimin e gjakut të nënës dhe katalizon krijimin e angiotenzinës II. Angiotenzina II në një drejtim shton rezistencën periferike në enët e gjakut dhe përmirëson perfuzionin uteroplacentar. Në drejtimin tjetër stimulon koren e gjëndrës mbiveshkore për tajimin e aldosteronit, ndërsa në të tretin trofoblastin për tajimin e prostaciklinës dhe prostaglandineve placentare, kurse veshkët në tajimin e prostaglandineve të veshkeve. Prostaglandinet placentare veprojnë në mënyrë vazodilatatore e përmirësojnë mikroqarkullimin dhe qarkullimin uteroplacentar, kurse ato veshkore kanë veprim antagonist me angiotenzinën II (fig. 18-2)

Prostaglandinet janë bashkëdyzime vazodilatatore, prej të cilave për shqyrtim të zanafillës të gestozave më e rëndësishmja është prostaglandina A. Pa të, në mikroqarkullim intensifikohet vazospazmi. Në veshkë ky spazëm shkakton dëmtimin e glomeruleve, si dhe filtrim të zvogëluar dhe hipertension. Është sforcuar reabsorbimi

i natriumit dhe krijimi i edemës, kurse mbajtja e ujit dhe kripës është shtuar edhe për shkak të tajimit të aldosteronit.

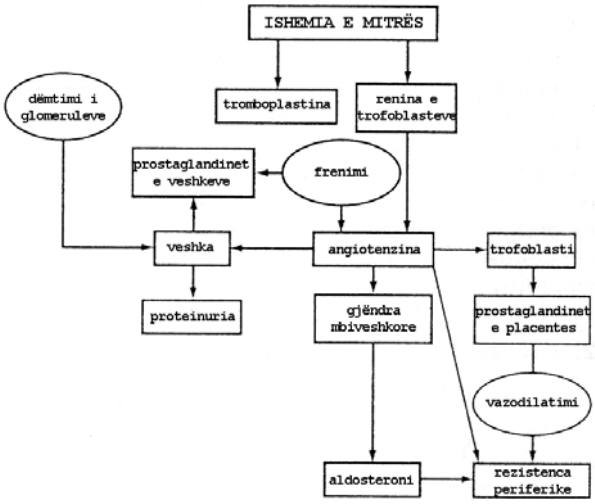


Figura 18-2. *Iskemia e mitrës si nismëtar i çrregullimeve fispatologjike të shtatzënisë*

Prostaglandinet placentare me veprimin vazodilatator e zvogëlojnë iskeminë e rajonit uteroplacentar. Prostaglandinet e veshkëve veprojnë në mënyrë antagoniste ndaj angiotenzinës dhe kështu nuk lejojnë ngritjen e shtypjes së gjakut. Shtimi i sasisë së prostaglandineve, të cilat paraqiten në rastin e iskemisë fillestare të mitrës, është përgjigje kompensatore. Kur ky kompenzim është i përshtatshëm, në organizmin e shtatzënës mbahen raportet përkatëse homeostatike dhe cirkulatore. Nëse çrregullohet sistemi reninë-angiotenzinë-prostaglandinë i shtatzënës, zhvillohet gestoza. Shenjat klinike të gestozës mund të zënë fill për shkak të zvogëlimit të prodhimit të prostaglandineve, mungesës së përgjigjes në prostaglandine, apo kombinimet e këtyre çrregullimeve.

Zvogëlimi i qarkullimit uteroplacentar, i cili paraqitet në të tri hipotezat (a, b, c), më i shpeshti është në mitrën e gruas në shtatzëni të parë. Më shpesh paraqitet edhe në rastin e tonusit të ngritur të mitrës, nevojës së shtuar vaskulare të mitrës (fryti i madh, placenta e madhe, shtatzënia bineqe), vazokonstrikcionit autonom (stresi), sëmundjeve të enëve të gjakut, shtypjes së ngritur abdominale, në pozitën e qëndrimit në këmb, si dhe në hipoplazionin aortal.

Sistemi enor i femrave të reja që lindin për të parën herë shpesh është hipoplastik, kurse dukshëm përmirësohet pas një apo dy shtatzënive. Pos kësaj, femrat në shtatzëninë e parë kanë murin më pak elastik të barkut, për çka shtypja intraabdominale kah fundi i shtatzënisë gjithnjë e më tepër sforcohet, gjë që sërish shkakton irigimin më të dobët të mitrës.

Qarkullimin uteroplacentar e kontrollon pjesërisht tonusi i miometriumit nëpër të cilin kalojnë të gjitha enët e gjakut, për të ardhur deri në rajonet intervilare. Tonusi i miometriumit shtohet me afrimin e lindjes. Në shtatzëninë shumëfrytëshe shtohet përjashtimisht sasia e gjakut, e nevojshme për mbajtjen e qarkullimit përkatës uteroplacentar.

2. Paraeklampsia dhe eklampsia

Paraeklampsia apo eklampsia kërcënuese (eclampsia imminens, EI) është formë e rëndë e gestozës EPH. Pranë proteinurisë, hipertensionit dhe (shumë shpesh) edemeve, shtatzëna rëndom ka xixa para syve, kokëdhëmbje, humbje fillestare të të pamurit (gjegjësisht rrathëve para syve për shkak të edemës së papillës së nervit optik), është e hutuar, logoroike apo depresive. Kjo gjendje kërkon hospitalizim urgjent, pushim, mjekim intensiv antihipertensiv dhe sedativ, dietë pa kripë dhe mbikëqyrje të fëmijës. Kur pranë këtyre simptomeve te shtatzëna paraqiten shtangimet toniko-klonike, themi se në të (apo në lehonën) është lajmëruar eklampsia, gjegjësisht eklampsia konvulzive (EC). Kur simptomet nuk humbin nga intensiteti, merret vendimi për ndërprerjen e shtatzënisë. Në këtë rast është e rëndësishme të vlerësohet vitaliteti i frytit dhe këtë duhet bërë përshtatshëm, sipas kushteve obstetrike. Pas përfundimit të shtatzënisë, gjendja e gruas përmirësohet relativisht shpejtë.

II. Çrregullimet e rritjes dhe zhvillimit të fetusit

Rritja e fetusit është e lidhur ngushtë me rritjen dhe zhvillimin e placentës, me të cilën bën një tërësi anatomike dhe funksionale, të ashtuquajturën njësi fetoplacentare. Dëmtimet, të cilat e përfshijnë njësinë fetoplacentare së pari përfshijnë placentën dhe vetëm pas saj drejtpërdrejtë edhe fetusin apo veprojnë tërthorazi, me çrregullimin e funksionit të placentës.

Zhvillimi dhe rritja e placentës dallon në katër të pestat e para të shtatzënisë nga zhvillimi dhe rritja në një të pestën e fundit. Në 32 javët e para të shtatzënisë, placenta gjegjësisht vilet e placentës (villi placentares) rriten me proliferim, gjegjësisht me shumimin e numrit të vileve dhe qelizave (hiperplazioni) dhe me rritjen e qelizave ekzistuese të vileve (hipertrofia). Në 8 javët e fundit të shtatzënisë, ndërpritet proliferimi aktiv i vileve placentare, kurse mbetet vetëm hipertrofia, gjegjësisht rritja e vëllimit dhe peshës së placentës (sasisë së gjithëmbarshme të ARN dhe proteineve, ndërsa sasia e ADN nuk ndryshon).

A. FIZIOLOGJIA E JETËS FETALE

Fetusi zhvillohet në bazë të potencialit të vet për rritje dhe rrugës me të cilën nga nëna me placentë dhe kordonin umbilikal në të shkojnë materiet ushqyese dhe oksigjeni. *Potenciali për rritje,* të cilin e përbëjnë *faktorët fetal të rritjes,* është i kushtëzuar me bazën trashëguese dhe me gjininë e fëmijës, me

enzimet e tij, me receptorët dhe me tajimin e hormoneve. Prej hormoneve fetale, më i rëndësishmi është inzulina, që e stimulon glikogjenezën, lipogjenezën dhe ndërtimin e aminoacideve. Tajimi i hormonit fetal të rritjes (somatotropina) megjithëse në fund të shtatzënisë në gjakun e fetusit gjendet në përqëndrim relativisht të lartë, nuk është i rritur në rastin e rritjes së intensifikuar të fetusit, as i zvogëluar në rastin e rritjes së zvogëluar të fetusit. Hormoni tireoid nuk ndikon në rritjen e fetusit, përqëndrimet e hormonit paratireoid dhe të $1,25(OH)_2D_3$ janë të ulëta kurse të kalcitoninës dhe $24,25(OH)_2D_3$ të larta dhe stimulojnë sintezën e kërcës dhe ndërtimin e kalciumit në eshtra. Androgjenet veprojnë kufizueshëm në rritjen e fetusit. Janë më të bollshme në fetusin mashkull, kështu që pesha e tij është më e madhe për 150 gram sesa fetusi femër. Somatomedine në gjakun e fetusit ka proporcionalisht pak, kurse përqëndrimi i tyre ngritet me përparimin e shtatzënisë. Shtimi i peshës në katër javët e fundit të shtatzënisë (pas 36 javësh) ngadalësohet, kurse pas lindjes (në 18 muajt e ardhshëm të jetës postnatale shtimi i peshës është i njëtrajtshëm.

Kufizimi i rritjes së fetusit në javët e fundit të shtatzënisë është kushtëzuar me zvogëlimin e *mbështetjes për rritje,* për shkak të ndryshimeve në placentë. Në kushtet fiziologjike nëpër 11 m^2 të sipërfaqes së membranës hemokorionike të placentës oksigjeni dhe lipidet nga nëna në fetus kalojnë në difuzion të rëndomtë, kurse glukoza me difuzion të lehtësuar. Aminoacidet kalojnë me transportin aktiv prej vendit me përqëndrim të ulët (nëna) në vend me përqëndrim më të lartë (gjaku i fetusit). Me transportin aktiv kalojnë edhe vitaminet e tretshme në ujë, hekuri, cinku, jodi dhe magnezi.

Rezultat i bazës normale trashëguese dhe ardhjes adekuate të materieve ushqyese dhe oksigjenit, si dhe membranës së pandryshuar kemokorionike, do të jetë rritja adekuate e frytit, e cila është lineare prej javës së 28-të deri në atë të 36-të të shtatzënisë, me një shtim javor prej 200 deri 220 g, kurse pas kësaj kohe ngadalësohet për shkak të zvogëlimit fiziologjik të ardhjes së materieve ushqyese.

Në rritjen e fetusit ndikojnë lartësia dhe pesha e nënës, pariteti dhe grupi etnik i saj. Me peshë më të madhe janë fëmijët e eskimëve dhe indianëve amerikanë, pastaj të grupit indoeuropian, negroid dhe mongoloid, kurse me peshë më të vogël fëmijët e grupit të Azisë Lindore. Gratë që lindin për të dytën herë (sekundiparat), lindin fëmijë rreth 200 gram më të rëndë sesa primiparat, kurse nënat shtatgjata dhe të trasha lindin fëmijën më të rëndë sesa ato shtatëshkurtëra dhe të ligështa. Pesha e fëmijës së lindur me kohë të grupit etnik indoeuropian është rreth 3.400 gram.

Fetusi shpenzon energji për rritje, gjegjësisht për shumim dhe diferencim të qelizave dhe indeve, për mbajtje, gjegjësisht për punën kimike, transport të materieve dhe mbajtjen e përqëndrimeve të tyre dhe së fundi për punë mekanike. Energjinë e merr gati ekskluzi-visht në mënyrë transplacentare, meqë glukoza (deri 50 mg) dhe aminoacidet të cilat i përbinë nga lëngu amnio-nal në kuptim energjetik janë të parëndësishëm. Në ditë, në fetus kalon 11.8 g glukozë/kg të peshës së tij. Glukoza shërben si burim themelor i energjisë, kurse teprica e tra-nsportit shndërrohet në rezerva yndyrore. Proteinet, në formë të amoniacideve, kalojnë në ditë në sasi prej 3,6 g/kg të peshës, kurse rreth gjysma ndërtohet në qelizat dhe indet e reja. Ndërtimi i aminoacideve është më i vogël në fazat më të hershme të shtatzënisë. Duke lloga-ritur në njësinë e peshës së trupit, shpenzimi i oksigjenit dhe krijimi i temperaturës në fetus janë konstante. Fetusi shpenzon 56 ml O_2 për kg të peshës në minutë, kurse prodhon rreth 17 J për kg të peshës në minutë.

Tabela 18-2. *Kalimi transplacentar, ndërtimi në fetus dhe vlera kalorike e materieve ushqyese për fetusin e njeriut me peshë 2 500 gram*

SUB-STANCA	KALIMI TRANS-PLACENTAR		NDËRTIMI NË FETUS	
	gram	vlera ener-gjetike (J)	gram	vlera ener-gjetike (J)
uji			21	–
glukoza	29,5	494	–	–
proteinat (azoti)	8,75 (1,4)	147	5,5 (0,875)	92
yndyrnat	0,8	29	4,0	151
gjithësej	39,05	670	31	243

Në mënyrë transplacentare kalon pak *yndyrë.* Në kohën e rritjes maksimale të frytit, përmbajtja e indit yndyror rritet në ditë për rreth 4 g (15% nga rritja prej 30 g të peshës), nga e cila sasi vetëm një e pesta pjesë krijohet me kalimin transplacentar të acideve yndyrore, ndërsa katër të pestat me lipogjenezë.

Sinteza e proteinave të plazmës së fetusit fillon shumë heret: qysh pas 6 deri 8 javë të shtatzënisë, në fetus mund të vërtetohen proteinat specifike: α-fetopro-teina, α_1-antitripsina, transferina, β_2-lipoproteina, α_2-ma-kroglobulina dhe ceruloplazmina. Pas 10 deri 12 javë të shtatzënisë janë vërtetuar në fetus enzimet e ciklit karbamid. Konsiderohet se për fetus janë esencialë 10 aminoacide: metionina, cistina, histidina, izoleucina, leucina. lizina, fenilalanina, treonina, triptofani dhe valina.

Në tabelen 18-2, janë prezentuar vlerat e përafërta të transportit transplacentar të materieve të ndryshme, ndërtimi i tyre dhe vlerat energjetike.

B. HIPOTROFIA E FETUSIT

Hipotrofia e fetusit kupton lindjen e fëmijës, i cili është më i lehtë për 10 percentila për kohën e dhënë të shtatzënisë (rreth 2 800 g për fëmijën e lindur me kohë). Shkaku më i shpeshtë i hipotrofisë së fetusit është marrja e pamjaftueshme e ushqimit të nënës, apo zvogëlimi i qarkullimit të gjakut nëpër mitër dhe placentë. Rëndësia e hipotrofisë fetale qëndron në mortalitetin disa herë më të madh perinatal të këtyre fëmijëve, si dhe në numrin më të madh të komplikimeve të të posalindurit. Zhvillimi postnatal i motakut po ashtu mund të jetë i ngadalësuar.

Ngadalësimi i rritjes mund të jetë simetrik (i njëtrajtshëm) dhe asimetrik (jo i njëtrajtshëm). Forma simetrike kupton se është zvogëluar njësoj pesha dhe gjatësia e fetusit, ndërsa ajo asimetrike e kupton zvogëlimin e peshës, por pranë gjatësisë së mbajtur mesatare të fëmijës. Hipotrofia fetale mund të jetë e lidhur me deformitetet (më rrallë), apo mund të zhvillohet pavarësisht nga ato.

Hipotrofia e fetusit pa malformime mund të jetë simetrike dhe asimetrike, që varet nga momenti kur ka filluar insuficienca vaskulare uteroplacentare, gjegjësisht marrja e pamjaftuar e ushqimit në nënën e fetusit. Kur noksa fillon të veprojë më heret, në fillim të rritjes intensive të fetusit dhe në kohën e rritjes hipoplastike të

placentës (para javës së 34-të të shtatzënisë), hipotrofia do të jetë simetrike: do të jetë e zvogëluar jo vetëm gjatësia, por edhe madhësia e kokës. Nëse noksa fillon pas javës së 34-të të shtatzënisë, kur rritja e fetusit ka përparuar, për shembull në rastin e gestozave-EPH të vonshme, rritja në gjatësi do të jetë pjesërisht e kufizuar, por fetusi do të jetë shprehimisht i ligsht. Kur ushqimi i pamjaftuar i fetusit fillon vonë, pak para lindjes apo pas saj, p.sh. në rastin e lindjes pas terminit, fetusi do të këtë gjatësi dhe madhësi normale të kokës, ndërsa peshë të zvogëluar.

Kur uria zgjatë shumë kohë, është e zvogëluar pesha e fetusit, e gjëndrave mbiveshkore, e shpretkës, e posaçërisht e mëlçisë, e cila është e vobegët me glikogjen. Truri dhe zemra janë relativisht të ruajtur. Sasia e ADN (shprehje e numrit të qelizave), tregon zvogëlim të shprehur të numrit të qelizave në trurin e vogël dhe në muskulaturë. Përmbajtja e ARN, e cila është masë për vëllimin e qelizave dhe organeve e përcjell rënien e përqëndrimit të ADN, kurse në trurin e vogël dhe në muskulaturë zvogëlimi është edhe më i shprehur dhe është shenjë e shkaktuar me paushqyeshmëri kronike, janë zvogëluar edhe qelizat.

Në të posalindurit e tillë në gjak ekziston hipoglikemia. Në mëlçi është e zvogëluar sasia e glikogjenit dhe aktivitetit të glikozo-6-fosfatazës dhe fruktozo-1-6-difosfatazës, me rritje të ngadalësuar të aktivitetit në kohën e hershme të të posalindurit. Përqëndrimi i aminoacideve në gjak të fetuseve hipotrofikë është normal, ndërsa aktiviteti normal i aspartat-aminotransferazës së mëlçisë sugjeron në shndërrimin e sforcuar të aminoacideve në glukozë. Në gjakun e fetusit me insuficiencën vaskulare uteroplacentare mezi është diç i zvogëluar përqëndrimi i inzulinës, kurse është i ngritur përqëndrimi i hormonit të rritjes.

Hipotrofia e fetusit për shkak të malformacioneve është përshkruar në pikën D.

C. HIPERTROFIA E FETUSIT

Hipertrofia e fetusit apo rritja e tepruar e fetusit, kupton lindjen e fëmijës më të rëndë për 90 percentila për moshën e dhënë të shtatzënisë, gjegjësisht për fëmijën e lindur në termin, kjo do të thotë peshën më të madhe prej 4100 - 4200 g, varësisht nga pariteti i nënës dhe gjinia e fëmijës. Fiziologjikisht janë më të mëdhej fëmijët e grave shtatlarta dhe të trasha.

Rritja e tepruar e fetusit haset në shtatzënat me shtim të tepruar të peshës së trupit në shtatzëni, që është gati ekskluzivisht e shkaktuar me të u*shqyerit e tepruar në shtatzëni,* si dhe në gratë të cilat lëngojnë nga *diabeti parësor apo gestacional.* Në të dy grupet e shtatzënave ekziston hiperglikemia e përhershme (diabeti parësor), apo ajo gestacionale (të ushqyerit e tepruar, diabeti gestacional), që shton kalimin e glikozës prej nënës në fetus. Hiperglikemia fetale është nxitje për hiperinzulineminë fetale.

Kalimi i aminoacideve më gjasë nuk është i shtuar, por kalimi i shtuar i glukozës mbulon pjesën më të madhe të metabolizmit energjetik, kështu që zvogëlohet katabolizmi i aminoacideve dhe zë fill "teprica" e aminoacideve. Hiperinzulinemia e fetusit, e cila është karakteristike për rritjen e sforcuar të fetusit, stimulon lipogjenezën, glikogjenogjenezën dhe rritjen e qelizave. Në të posalindurit e nënave diabetike, mund të gjendet numri i rritur i qelizave (ADN) në organe, ndërsa rregullisht është e rritur masa citoplazmatike (ARN, proteinet).

Ç. NOKSAT TERATOGJENE DHE PRINCIPET E PËRGJITHSHME TË TERATOGJENEZËS

Teratogjeneza është nocion, i cili shënon lëkundjen nga zhvillimi normal i fetusit, apo normogjeneza.

Defektet në zhvillim apo malformacionet, mund të manifestohen në forma të ndryshme. Forma më e rëndë është ajo që quhet monstrum apo shëmtim, ndërsa shumë më shpesh janë anomalitë më të lehta të organeve apo sistemeve të veçanta. Nuk është e domosdoshme që të jetë prezent ndryshimi i formës, por mund të konstatohet vetëm çrregullimi i funksionit.

Malformacionet zënë fill kur në gametin e nënës apo babait, që ka marrë pjesë në mbarsim ekzistojnë ndryshimet gjenetike, gjegjësisht ndryshime strukturore apo numerike të kromozomeve (*gametopatitë*). Këto ndryshime, mund t`i trashëgojnë prindërit, apo të zënë fill gjatë progjenezës (mejozës), si i ashtuquajturi mutacioni i freskët i gjeneve, apo si çrregullime kromozomale (shih kapit. e 2-të)

Format e rënda të shëmtueshmërisë, për shembull hondrodisplazioni apo *osteogenesis imperfecta,* që bëjnë të pamundur shumëzimin e mëtejmë, rëndom janë pasojë e mutacioneve të freskta. Shumë sëmundje metabolike, si p.sh. sindromi adrenogjenital, fenilketonuria dhe galaktozemia, apo talasemia, manifestohen edhe me malformacione të ndryshme të fetusit.

Prej anomalive kromozomale, më së miri janë studiuar sindromi i Tarnerit (Turner) (45 X0), me ç'rast, rritja është e zvogëluar për 16%, sindromi i Daunit (Down) (trisomia 21) dhe Eduardsit (Edwards) (trisomia 18). Rritja e zvogëluar e fetusit haset në rastin e delecionit të kromozomit, thyerjes së tyre dhe triploidive (shih kapit. e 2-të).

Mënyra tjetër e zanafillës së malformacioneve është *dëmtimi i zigotit*, që zë fill pas mbarësimit të vezës (kiematogjeneza). Dëmtimi mund të zërë fill në fazën e blastogjenezës (16 ditë pas mbarësimit), në fazën e embriogjenezës, gjegjësisht organogjenezës (85 ditë pas mbarsimit) apo në fazën e fetogjenezës (12 javë pas fillimit të shtatzënisë). Në fazën e *blastogjenezës,* gati ekskluzivisht vlen ligji "krejtë ose asgjë", gjegjësisht, blastociti i përfshirë shkatërrohet, kështu që rëndom hudhet jashtë me menstruacionin e ardhshëm (aborti subklinik), apo dëmtimet minimale riparohen plotësisht.

Faza e *embriogjenezës* gjegjësisht *organogjenezës* është faza më e ndieshme e zhvillimit. Dëmtimi i frytit më pak varet nga lloji i noksës e cila vepron, ndërsa më shumë nga madhësia dhe kohëzgjatja e dëmtimit si dhe nga koha e shtatzënisë kur vepron noksa. Noksat, të cilat me specificitet të lartë i godasin pjesët e veçanta të frytit, rëndom kanë edhe kohën e caktuar në zhvillimin e frytit, kur shkaktojnë dëmtime të tilla. Andaj, i dallojmë *zonat determinante teratogjene,* që shënojnë formacione të cilat noksa e veçantë i dëmton dhe *fazat determinante teratogjene,* të cilat shënojnë fazat kur fryti është posaçërisht i ndieshëm në veprimin e noksës së caktuar. Për shembull, virusi i rubeollës e dëmton syrin, veshin, zemrën dhe sistemin nervor vetëm kur vepron në 16 deri 20 javët e para të shtatzënisë. Në bazë të shqyrtimeve klinike është punuar i ashtuquajturi kalendari i malformacioneve, i cili është prezentuar në tabelen 18-3 dhe 18-4.

Noksat shumë të ndryshme mund ta përfshijnë dhe ta dëmtojnë frytin, gjegjësisht të veprojnë në mënyrë teratogjene. Noksat ndahen në ato fizike, kimike dhe biologjike (tab. 18-5). Prej noksave fizike, në vendin e parë është rrezatimi me rrezet e rentgenit. Rrezatimet e godasin së pari sistemin nervor qendror (anencefalia, mikrocefalia, anomalitë e syve) dhe sistemin skeletor, kurse munden edhe të ngadalësojnë rritjen. Sipas disa të dhënave, rrezatimi diagnostik i frytit në mitër me rreze të rentgenit, shkakton frekuencë diç të shtuar të leukemisë në jetën postnatale.

Tabela 18-3. *Koha e zanafillës së disa malformacioneve*

KOHA PAS MBARSIMIT	FORMA E DEFORMITETIT
dita e 24-të	anencefalia
dita e 26-të	meningomielocelet
dita e 30-të	atrezioni i ezofagut, agjeneza e veshkëve
dita e 34-të	traanspozicioni i enëve të mëdha të gjakut
dita e 38-të	defekti septal ventrikular
java e 6-të	sindaktilia, hernia diafragmale
java e 7-të	atrezioni i duodenit
java e 10-të	omfalocela, divertikuli i Meckely-t
java e 12-të	hipospadia

Tabela 18-4. *Koha e zanafillës së malformacioneve talidomide*

KOHA E MARRJES SË BARIT PAS MBARSIMIT	FORMA E MALFORMACIONIT
dita e 34-38-të	anotia
dita e 38-43-të	aplazioni i gishtit të madh të dorës
dita e 38-47-të	fokomelia e dorës
dita e 39-43-të	deformimi i shuplakës
dita e 39-45-të	ektromelia e dorës
dita e 42-47-të	fokomelia e këmbës
dita e 45-47-të	ektromelia e këmbës
dita e 46-50-të	gishti i madh i dorës me tri falanga

Tabela 18-5. *Noksat teratogjene*

FIZIKE	- veprimi termik
	- hipoksia
	- veprimi mekanik
	- ultrazëri
	- rrezatimi jonizant
	- rryma elektrike
KIMIKE – të brendshme	- produktet metabolike
(të nënës)	- hormonet
	- kundërtrupat
- të jashtme	- ushqimi
	- barërat
	- helmet
BIOLOGJIKE	- viruset
	- bakteret
	- parazitet

Prej teratogjenëve të jashtëm kimik, është i njohur mirë veprimi i disa barërave, për shembull, talidomidit (tab. 18-4) dhe aminopterinës. Prej dukurive të brëndshme, potencialisht të demshme, hormonet androgjene mund të virilizojnë fetusin femëror, kurse estrogjenet të feminizojnë fetusin mashkull. Hiperglikemia e nënës diabetike është faktor teratogjen në embriogjenezën fetale. Teratogjeniteti i barërave mund të manifestohet në gjeneratën e dytë: dhënia e dietilstilbestrolit shtatzënave, mund të shkaktojë karcinomin e qelizave të shëndritshme të vaginës së bijave të tyre kur arrijnë pjekurinë seksuale.

Prej faktorëve biologjikë, në vendin e parë janë viruset. Është e mirënjohur embriopatia rubeolare, e cila e ka të përpunuar "kalendarin", kurse përfshinë para së gjithash sistemin nervor qendror dhe zemrën. Rastet e veçanta të embriopative të lindura janë përshkruar edhe me rastin e infekcioneve të tjera virale: Coxakie-virusi, Varicella-Zoster-virusi, Hepatitis-virusi, Polyo-virusi dhe Citomegalo-virusi. Bakteret nuk janë shkaktarë të anomalive të lindura, kurse prej parazitëve kjo është *Toxoplasma gondii*, nëse infekcioni parësor zë fill gjatë shtatzënisë.

III. Çrregullimet e rritjes

Rritja është veti themelore e çdo organizmi të gjallë, e cila mund të manifestohet me ndryshimin e madhësisë. Kur këtu bëhet fjalë për rritjen, mendojmë në rritjen e qenieve njerëzore pas lindjes.

Zhvillimi dhe rritja e qenieve njerëzore janë dy procese të cilët vijojnë paralelisht, varën nga njëri-tjetri dhe përcillen në mënyrë të ndërsjellë: i pari është ndryshim cilësior, ndërsa i dyti sasior. Nocioni *rritja* kupton rritjen e numrit apo zgjerimin e qelizave të ndonjë organi apo organizmi. Rritja, mund të matet me gjatësi (cm), apo me masë (kg). *Zhvillimi* është ndryshim cilësior i qelizës: morfologjik, biologjik dhe funksional, kështu që mund ta vlerësojmë sipas ndryshimeve të strukturës morfologjike dhe me vlerësimin e funksionit.

Për shembull, qelizat e zemrës së zogut të pulës në kulturë rriten përherë, por kurrë nuk zhvillohen. Te njerëzit, megjithëse rrallë, mund të gjejmë rritje të kënaqshme e zhvillim të dobët dhe anasjelltas.

Pjekuria dhe diferencimi, si ndryshime të strukturës kimike dhe morfologjike, shpesh përdoren si sinonim për zhvillimin.

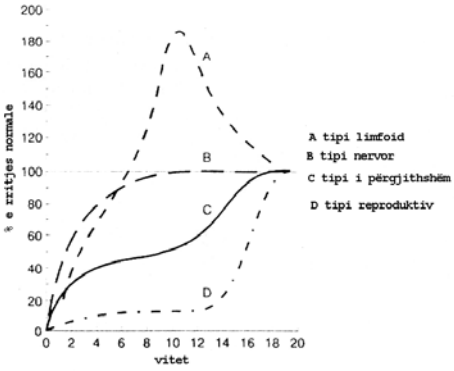


Figura 18-3. *Kurba e rritjes së llojeve të ndryshme të indeve.*

Marrë në përgjithësi, shpejtësia e rritjes pas lindjes zvogëlohet nga lindja deri në përfundim të rritjes, por ky ngadalësim është ndërprerë një herë apo dy herë me rritjen e shpejtësisë së rritjes. Kurba e rritjes është karakteristikë për pjestarët e llojeve të veçanta, si dhe dukja dhe sjellja e tyre. Edhe njerëzit kanë kurbën e vet karakteristike, e cila vlenë jo vetëm për tërë organizmin, por edhe për pjesët e veçanta të tij. Mirëpo, megjithatë të gjitha pjesët e trupit nuk rriten njësoj as në kohë të njëjtë, por secila pjesë ka kurbën e vet të rritjes (fig. 18-3). Në shembujtë e jashtëzakonshëm, disa pjesë bile edhe mund të zvogëlohen derisa rritja vazhdon si tërësi.

Secili ind dhe secili organ e ka kurbën e vet kohore të rritjes e cila është e përcaktuar gjenetikisht. Ekziston dallimi në rritjen e indit nervor, limfatik dhe reproduktiv (fig. 18-7). Kështu truri dhe pjesët e ndryshme të tij, si palca kurrizore dhe pjesët e sistemit të të pamurit dhe të dëgjimit rriten shpejtë, kështu që këto organe në vitet e para të jetes, gati e arrijnë maksimumin e vet. Truri praktikisht e ndërprenë rritjen në vitin e katërt apo të pestë. Gjëndrat seksuale dhe organet dytësore seksuale mbeten të qetë deri në pubertet, kur në të vërtetë fillon rritja e tyre. Indi limfatik, duke përfshirë timusin, normalisht arrinë maksimumin e rritjes në pubertet e pastaj madhësia e rritjes zvogëlohet.

A. BAZAT FIZIOLOGJIKE TË ÇRREGULLIMIT TË RRITJES

Normalisht, rritja është rezultat i faktorëve të ndryshëm, të cilët veprojnë në mënyrë sinergjike. Për rritjen dhe zhvillimin normal të qenieve, pranë strukturës normale gjenetike dhe ushqimit, është i nevojshëm edhe funksioni normal i gjëndrave endokrine. Hormoni tireoid dhe insulina janë të nevojshëm që hormoni i rritjes të ketë mundësinë e veprimit të plotë. Tiroksina është e nevojshme në përqëndrimin e vet të plotë fiziologjik, ndërsa përqëndrimi i insulinës mund të jetë më i ulët nga ai normal. Që të dy hormonet janë mëse të nevojshëm për rritjen dhe zhvillimin normal, por asnjëri nuk e stimulon rritjen pavarshëm. Hormoni i rritjes nga hipofiza dhe tiroksina janë të rëndësishëm për rritje deri në pubertet, e atëherë u bashkangjiten edhe hormonet seksuale. Gjëndrat seksuale ndikojnë në rritje në dy kahje të kundërta: në shpejtësinë e rritjes ("nxitësit e rritjes") dhe në ndërprerjen e rritjes ("frenuesit e rritjes").

Rritja definitive është funksion i shpejtësisë dhe i kohëzgjatjes së rritjes. Grafikisht këtë mund ta paraqesim me dy kurba divergjente: njëra tregon rritjen në lartësi: ajo vazhdimisht ngritet; kurba tjetër paraqet shpejtësinë e rritjes dhe ajo ngritet deri në fillim të pubertetit, kur rritet shpejtësia e rritjes, ndërsa i përgjigjet shtimit të rritjes në lartësi. Ky shtim quhet "vrulli i fundit i rritjes". Në këtë periudhë, gjëndrat seksuale e stimulojnë rritjen, andaj i quajmë "nxitësit e rritjes" (fig. 18-4).

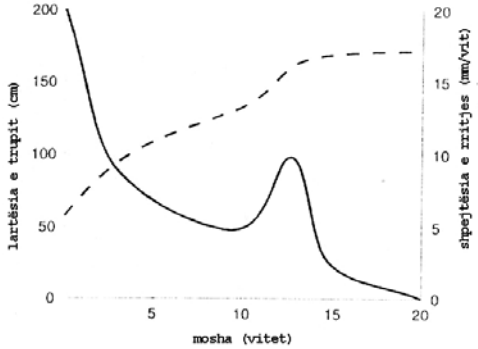


Figura 18-4. *Raporti midis shpejtësisë së rritjes (viza e plotë) dhe lartësisë së rritjes (viza e këputur).*

Mekanizmat me të cilët eshtrat rriten në gjatësi, pas pubertetit janë të ngjashëm me zëvendësimin e kërcës së embrionit me asht, por me atë dallim që "pllakat epifizale të kërcës bëhen të organizuara dhe të orientuara në funksionin e vet specifik: rritja në gjatësi. Para se të përfundojë rritja, pllaka e kërcës mbetet me gjerësi të pandryshuar: hondrogjeneza dhe osteogjeneza deri në këtë kohë janë në baraspeshë dinamike. Shumëzimi i qelizave në anën e epifizës (hondrogjeneza) është i njëjtë me osteogjenezën, gjegjësisht shkatërrimi i qelizave kërcore është i njëjtë me krijimin e ashtit në anën e diafizës (osteogjeneza). Rezultat i kësaj është rritja e ashtit në gjatësi. Para se rritja të ndërpritet, hondro-gjeneza shterret dhe osteogjeneza e mbizotëron. Pllakat e kërcës bëhen gjithnjë e më të holla dhë kërca plotësisht zëvendësohet me asht, organi i rritjes humbet, epifizat "mbyllen" dhe rritja ndërpritet (fig. 18-5). Kjo ngjanë nën ndikimin e

gjëndrave seksuale rreth pesë vjet pas pubertetit. Në këtë kohë gonadet veprojnë si "frenues të rritjes".

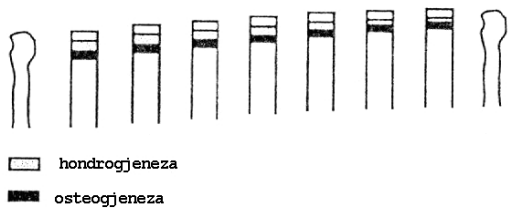


Figura 18-5. *Prezentimi shematik i rritjes së ashtit (organi i rritjes): raporti i osteogjenezës dhe hondrogjenezës deri te mbyllja e plotë e epifizave, humbja e organit të rritjes dhe ndërprerjes së rritjes së ashtit.*

Djemtë deri në pubertet janë pak më të lartë se vashëzat. Fillimi më i hershëm i pubertetit i bënë vajzat përkohësisht më të larta, por djelmoshat për shkak të shpejtësisë më të madhe dhe kohëzgjatjes më të gjatë të rritjes, më vonë i arrijnë dhe i tejkalojnë, kështu që në fund janë më të lartë.

Kur është i zvogëluar funksioni i gjëndrave seksuale, shpejtësia e rritjes është më e vogël, por rritja zgjatë më tepër, meqë epifizat mbeten të hapura dhe hormonet e rritjes janë më gjatë aktivë. Andaj, individi rëndom është më i gjatë se ai normal (fig. 18-6). Mirëpo, kur aktiviteti i gjëndrave seksuale (puberteti i parakohshëm, sindromi kongjenital androgjenital, tumoret e gjëndrave seksuale që tajojnë hormone) fillon më heret, shpejtësia në fillim do të jetë më e madhe dhe personi i tillë përkohësisht është më i lartë se moshatarët. Mirëpo, rritja zgjatë më shkurtë, meqë epifizat mbyllen më heret, kështu që individi i tillë në fund të rritjes do të jetë më i shkurtër sesa pritet normalisht.

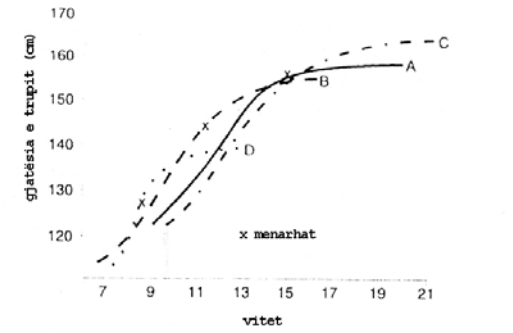


Figura 18-6. *Prezentimi i përafërsishëm i raportit të rritjes dhe menarhës: A) dhe B) gruaja normale, C) eunuhi dhe D) puberteti i parakohshëm.*

B. SHTATI I SHKURTËR

Rritja e zvogëluar mund të zërë fill në rrethana të ndryshme.

1. Rritja e zvogëluar gjenetikisht e kushtëzuar

Ngadalësimi konstitucional i rritjes dhe zhvillimit seksual, është forma më e shpeshtë e rritjes së ngadalësuar te fëmijët dhe shkak i pubertetit të vonuar. Pjekuria e eshtrave rëndom është e mbetur mbrapa. Funksioni i hipofizës, tireoidesë dhe gjëndrave mbiveshkore rëndom është normal, kurse gonadotropinet e plazmës dhe testosteroni i përgjigjen gjendjes së zhvillimit të fëmijës. Pasqyra karakteristike e gjendjes së këtillë është rritja normale në vitet më të vonshme. Babai i fëmijës ka pasur kurbën e ngjashme të rritjes.

Rritja e zvogëluar familjare është çrregullim kur ngadalësimi i rritjes manifestohet në fëmijërinë e hershme. Zhvillimi i pubertetit, mosha e eshtrave dhe gjëndrave endokrine rëndom janë normale. Kurba e ngjashme e rritjes ka qenë edhe në anëtarët tjerë të familjes.

Shkurtabiqi primordial apo gjenetik qysh në lindje është shprehimisht i vogël, për dallim prej shkurtabiqëve hipofizarë, të cilët fillojnë të ngecin në rritje pas 5-6 vjetëve. Shkurtabiqët primordialë janë njerëz të vegjël me proporcione normale, me pjekuri normale të eshtrave, pa shenja të sëmundjeve endokrine. Që të tre shembujtë e dhënë (zvogëlimi konstitucional, familjar dhe gjenetik i rritjes) janë të përcaktuar gjenetikisht.

2. Sëmundjet organike dhe të tjera

Këtu bëjnë pjesë sëmundjet e lindura të zemres me cianozë, sëmundjet e veshkëve dhe sëmundjet e ndryshme të skeletit (tuberkuloza, ahondroplazia). Në shembullin e sëmundjeve të zemrës, besohet se çrregullimi i rritjes zë fill për shkak të hipoksisë e cila pengon metabolizmin qelizor, ndërsa në sëmundjet e veshkëve për zvogëlimin e rritjes është përgjegjëse mbajtja e produkteve të metabolizmit. Këto rëndom janë të lidhura me acidozë; ndryshojnë rrethanat e brendshme dhe në këtë mënyrë ato i çrregullojnë funksionet e qelizave. Shkaqet e rritjes së zvogëluar për shkak të sëmundjeve të skeletit, përfshijnë shumë sëmundje të fituara dhe të trashëguara.

Abnormalitetet kromozomale, si agjeneza e vezoreve (Sindromi i Turner-it) dhe sindromi i Down-it janë të përcjellur me shtat të vogël.

Uria dhe *sëmundjet kronike* mund të shkaktojnë ngecje dhe ndërprerje të rritjes. Pasi është eliminuar sëmundja, rritja e ngecur mund të kompensohet. Në eshtra, si provë e përhershme e sëmundjes së përjetuar mund të jenë të ashtuquajturat vizat e tërthorta të ngecjes së rritjes. Largësia nga epifiza tregon kohën e krijimit të vizave. Vizat e tërthorta zënë fill për shkak të humbjes së baraspeshës midis shpejtësisë së fundërrimit të mineraleve dhe shpejtësisë së rritjes.

Malnutricioni ndikon në rritje dhe e zvogëlon vetëm kur është i rëndë për shkak të ushqimit të pamjaftuar apo tajimit të zvogëluar të hormonit të rritjes.

3. Çrregullimet hormonale

Mangësia e hormonit të rritjes mund të jetë e lidhur me hipopituitarizmin e përgjithshëm, por janë vërtetuar rastet e mangësisë së izoluar të HRr dhe rastet e pandieshmërisë periferike në veprimin e tij (shih kapit. e 9-të, V. A1a).

Hipotireoza është e lidhur me pjekurinë dukshëm të vonuar të eshtrave, ngadalësimin e rritjes së tyre dhe me ngecjen psikike. Përmasat skeletore mbeten infantile me proporcion të largësisë rashta e kresë - pubisi, pubisi - shputat e këmbëve më i madh se 1. Janë të shpeshtë edhe denticioni i vonuar dhe osifikimi i epifizës. Këto në të vërtetë janë të dhëna patognomonistike. Rritja çrregullohet për shkak se mungon stimulimi normal i ekspresionit gjenik dhe shtimi i proceseve oksidative dhe i aktivitetit të enzimeve respiratore me hormonin e tireoidesë.

C. SHTATI I LARTË

Konstitucionalisht shtati i gjatë është i kushtëzuar gjenetikisht. Edhe anëtarët tjerë të familjes rëndom janë me shtat të lartë.

Gjigantizmi mund të jetë i shkaktuar me hipersekretimin e HRr nga tumori i hipofizës. Gjigantizmi i vërtetë mund të zërë fill vetëm në kohën e fëmijërisë. Nëse hipersekretimi i HRr ngjetë pas përfundimit të rritjes, kur janë osifikuar (mbyllur) kërcet epifizare, zë fill *akromegalia.*

Hiperprodukcioni i hormoneve seksuale gjatë rritjes (androgjeneve dhe estrogjeneve), tregon nxitim të rritjes dhe shtat më të lartë sesa moshatarët, por për shkak të mbylljes së hershme të kërcave epifizare, rezultat definitiv është shtati i shkurtabiqit, të cilin e gjejmë në pubertetin e parakohshëm (pubertas praecox) (fig. 18-7).

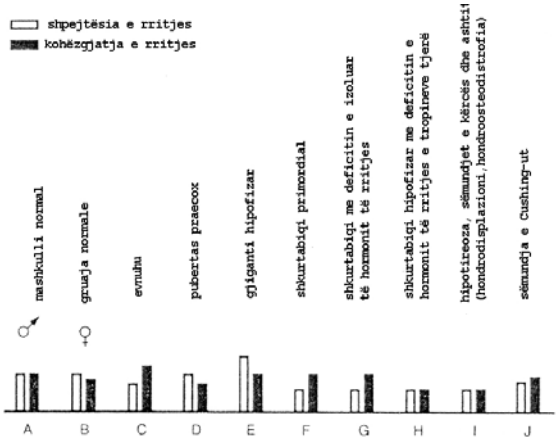


Figura 18-7. *Raporti midis shpejtësisë së rritjes dhe kohëzgjatjes së rritjes në individët normalë dhe ata abnormalë, me rritje të çrregulluar.*

Mangësia e hormoneve seksuale që zë fill për shkak të hipogonadizmit parësor apo dytësor, shkakton mbylljen e vonuar të hapësirave epifizare dhe zgjatjen e kohës së rritjes. Kërcet epifizare edhe më tej janë aktive kurse HRr aktiv. E tillë është rritja e evnuhëve.

Ç. ÇRREGULLIMET E PROPORCIONEVE TRUPORE

Hormonet nuk ndikojnë vetëm në rritjen lineare në lartësi, por edhe në proporcionet trupore. Hormoni i rritjes ndikon në rritje të kërcës, gjegjësisht në rritjen lineare, ndërsa tiroksina dhe hormonet seksuale pranë rritjes lineare, veprojnë edhe në proporcionet trupore.

Proporcionet trupore ndryshojnë gjatë rritjes. Kështu, fëmija rritet me proporcione infantile të trupit: pjesa e lartë (prej simfizës deri në rashtën e kresë) dhe pjesa e poshtme (prej simfizës deri në shputa të këmbës) janë në raporte 1,7:1. Me të rritur të fëmijës, këmbët rriten përpjestimisht më shpejtë sesa trupi, kështu që rreth vitit 12-të, barazohen pjesa e sipërme dhe ajo e poshtme. Pas kësaj kohe, këto mbeten në raport 1:1, kurse gjatësia e trupit (prej rashtës së kresë deri në shputa) i përgjigjet gjërësisë së duarve të shtrira (prej fundit të gishtit të tretë të dorës majtë e deri në fund të gishtit të tretë të dorës së djathtë). Kur ekziston mangësia e tiroksinës, pos çrregullimeve të tjera, proporcionet e trupit mbeten infantile. Në hipogonadizmin parësor dhe dytësor, është i çrregulluar raporti midis shpejtësisë dhe kohëzgjatjes së rritjes (fig. 18-7) e me këtë edhe proporcionet trupore. Gjërësia e duarve të shtrira është më e madhe sesa lartësia e trupit, kurse segmenti i poshtëm është më i gjatë se ai i sipërmi. Këto proporcione mund të jenë të vlefshme në vlerësimin e hipogonadizmit parësor dhe dytësor. Kur aktiviteti i gjëndrave seksuale fillon më heret, arrihet efekti i kundërt: shtati më i shkurtër dhe proporcionet infantile (pubertas praecox, tumoret që prodhojnë hormone seksuale).

Gjëndrat mbiveshkore janë të rëndësishme për jetë, por nuk janë qenësore për rritje. Mirëpo, në rastet patologjike, siç janë sindromi adrenogjenital, në të cilin është shumë i sforcuar tajimi i hormoneve seksuale, ndikimi i tyre në rritje është i dukshëm. Rritja është e nxituar, por zgjatë më shkurt. Andaj në fillim rritja është e shtuar, por rezultati definitiv është rritja e zvogëluar me proporcione infantile trupore.

Rritje të shkurtuar do të shkaktojë edhe hiperfunksioni i zonës fascikulare të gjëndrës mbiveshkore me tajim të shtuar të glukokortikoideve (sindromi i Cushing-ut), apo dhënia e glukokortikoideve për një kohë më të gjatë gjatë rritjes. Në sindromin e Cushing-ut është i zvogëluar tajimi i HRr, kështu që ky do të ishte shkak i zvogëlimit të rritjes. Mirëpo, ka prova se glukokortikoidet mund të veprojnë si antagonist në HRr në nivelin molekular.

IV. Çrregullimet e diferencimit dhe zhvillimit seksual

A. ÇRREGULLIMET E DIFERENCIMIT TË GJINISË

Diferencimi seksual është proces i ndërlikuar, akoma i pasqaruar në disa pjesë të veta. Nuk është për t'u habitur pra, pse emërtimi i çrregullimit të diferencimit seksual është mjaft i pa nivelizuar. Vështirësitë para së gjithash dalin nga fakti se jo rrallë pas fenotipit të njëjtë fshehet etiologjia plotësisht e ndryshme. Hutim të caktuar futë edhe ajo se për sëmundje të njëjta përdoren emërtime të ndryshme (hiperplazioni kongjenital adrenal dhe sindromi adrenogjenital, Turner-i mashkullor dhe sindromi i Noonen-it, disgjeneza e pastër e gonadeve dhe sindromi i syve dhe i Swyer-it, etj.

Për kuptim më të mirë të etiopatogjenezës së këtyre gjendjeve, është e nevojshme të njihen principet e diferencimit seksual.

1. Diferencimi seksual

Zhvillimi seksual përbëhet nga tri procese, të cilët vijojnë njëri pas tjetrit. Këto janë krijimi i gjinisë gjenike, gonadike dhe fenotipe (fig. 18-8).

a) Krijimi i gjinisë gjenike

Është i përcaktuar me llojin dhe numrin e kromo-zomeve; andaj është dhënë në momentin e mbarësimit.

b) Krijimi i gjinisë gonadike

Në një vijim akoma plotësisht të pasqaruar, shënimi gjenik përcakton se a do të zhvillohet gjëndra deri atëherë e papërcaktuar seksuale në testis apo në vezore. Në këtë rast, rol të rëndësishëm ka antigjeni H-Y. Ai është i përcaktuar me gjenin në kromozomin Y, kurse ekzistimi i tij është i rëndësishëm për diferencimin e gjëndrës primitive seksuale në testis.

c) Krijimi i gjinisë fenotipe

Gjinia gonade kalon në atë fenotipe me veprimin e drejtpërdrejtë të gonadës seksualisht të diferencuar: testisit apo vezores. Nën ndikimin e tyre prej bazës deri atëherë të padiferencuar gjenitale, zhvillohen organet seksuale. Si pasojë e kësaj, formohen format përkatëse të sjelljes dhe funksionit të individëve të veçantë.

ca) Zhvillimi i organeve të brendshme gjenitale

Organet e brendshme seksuale krijohen nga dy baza: nga kanalet e Müller-it dhe Wolff-it. Te meshkujt, kanalet e Müller-it veniten, ndërsa nga kanalet e Wolff-it krijohen epididimisi, vas deferens dhe vezikulet seminale. Te femrat veniten kanalet e Wolff-it, kurse prej kanaleve të Müller-it krijohen tubat uterine, uterusi dhe një e treta e sipërme e vaginës.

cb) Zhvillimi i organeve të jashtme gjenitale

Organet e brendshme seksuale në secilen nga gjinitë zhvillohen nga baza të ndryshme. Përkundër kësaj, ato të jashtmet krijohen nga baza e përbashkët: tuberkuli uro-gjenital nga i cili krijohet glans penis, gjegjësisht klito-risi, rrudha urogjenitale nga e cila krijohet korpusi i peni-sit, gjegjësisht buzët e vogla dhe nga gunga urogjenitale, nga e cila krijohet skrotumi, gjegjësisht buzët e mëdha (fig. 18-8).

2. Predispozita parësore për zhvillimin fenotip të organeve gjenitale femrore

Zhvillimi i fenotipit femëror është proces pasiv, i cili nuk kërkon veprimin e hormoneve nga gonadat fetale. Për këtë arsye, gjinia fenotipe diferencohet në kuptimin e femrës jo vetëm në praninë e vezoreve normale, por edhe atëherë kur nuk ka gjëndër seksuale apo kur nga ajo ekzistojnë vetëm fijet lidhore.

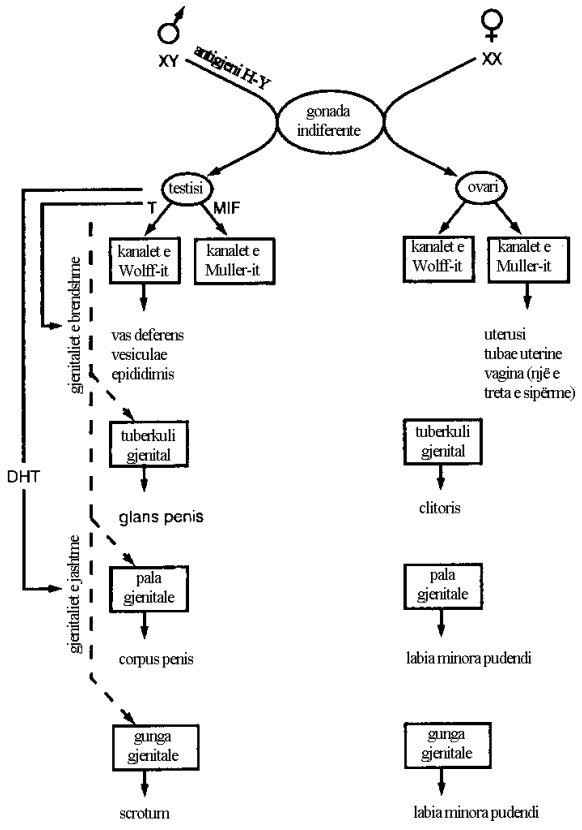


Figura 18-8. *Prezentimi shematik i diferencimit seksual. Në embrionin normal XX nga gonada e papërcaktuar krijohet vezorja dhe zhvillimi vijon në kuptimin femëror. Në embrionin XY, antigjeni H-Y ndalë zhvillimin në kuptimin femëror duke stimuluar zhvillimin e gonadës së papërcaktuar në testis. Qelizat e Sertolit tajojnë substancën e cila ndalë zhvillimin e kanaleve të Müller-it (MIF), ndërsa qelizat e Leydigut testosteronin (T), i cili stimulon diferencimin e kanaleve të Wolff-it. Një pjesë e testosteronit në periferi kalon në dihidrotestosteron (DHT), i cili është më se i nevojshëm për diferencimin e organit të jashtëm seksual në kuptimin mashkullor.*

Tabela 18-6. *Shkaqet më të shpeshta të interseksualitetit të shkaktuar me çrregullimet e kromozomeve dhe gonadeve*

KARAKTERI-STIKAT E RËNDËSISHME	HERMAFRODITIZMI	DISGJENEZA E PËR-ZIER DISGONADIKE	DISGJENEZA E PASTËR DISGONADIKE	TESTISET RUDIMENTAR (ANORHIA)
organet e jashtme seksuale	dyseksual M > F	dyseksual F > M	femëror	më së shpeshti mikro-penis
kanalet e Müllerit	uterusi tubat uterine	uterusi abnormal tubat uterine	uterusi tubat uterine	mungojnë
kanalet e Wolffit	epididimisi vas deferens ab normale	epididimisi vas deferens abnormale	mungojnë	epididimis dhe vas deferens normalë
gonadet	ovariumi dhe testisi, ovotestisi pal-pabil në 2/3 e rasteve, unilatera-lisht	testisi dhe shiriti lidhor shpesh unilateralisht palpabil	shiritat lidhor abdomi-nalisht	testiset hipoplastikë apo mungojnë, abdominal, inguinal apo në skrotum
fertiliteti	rrallë gra	jo	jo	jo
tumoret e gonadeve (gonadoblastomet dhe disgerminomet)	2%	25% deri në v. e 15-të; 75% deri në v. e 26-të	10% deri në v. e 15-të; 50% deri në v. e 40-të	rrallëherë
ndryshimet e pub-ertetit	shpesh			
virilizimi	shpesh	shpesh	rrallëherë	rrallëherë
gjinjtë	shpesh	rrallëherë	jo	jo
menstruacioni		jo	jo	jo
kariotipi	46 XX në 57% 46 XY në 12% mozaicizmi në 31%	45 X/46 XY	46 XX apo 46 XY	46 XY

Në anën tjetër, zhvillimi i fenotipit mashkullor është rezultat i veprimit të tri hormoneve fetale: substanca e cila frenon zhvillimin e kanaleve të Müller-it (MIF), të cilën e krijojnë qelizat e Sertol-it, testosteronit (T), që krijohet në qelizat e Leydig-ut dhe dihidro-testosteronit (DHT) që në periferi krijohet nga testosteroni. MIF dhe T veprojnë njëanshëm, MIF në involuimin e kanaleve të Müller-it, ndërsa T në diferencimin e kanaleve të Wolff-it. DHT është më se i nevojshëm për maskulinizimin e organit të jashtëm seksual dhe sinusit urogjenital.

3. Ndarja e interseksualitetit

Çrregullimet e diferencimit të gjinisë, gjegjësisht të gjendjes së interseksualitetit, i kemi ndarë në katër grupe: a) Çrregullimet kromozomale dhe gonadike; b) Maskulinizimi i individëve gjenetikisht femra (pseudohermafroditizmi femror); c) Maskulinizimi jo i plotë i individëve gjenetikisht meshkuj (pseudohermafroditizmi mashkullor); d) Çrregullimet e embriogjenezës, të cilat nuk janë në lidhje me çrregullimet kromozomale dhe gonadike.

a) Çrregullimet kromozomale dhe gonadike

Pengesat në diferencimin e gjinisë për shkak të çrregullimeve të kromozomeve dhe gonadeve janë dhënë në tabelen 18-6.

Ky grup i pacientëve para së gjithash i shënuar me mundësinë që në një person mund të zhvillohen kanalet edhe të Müller-it edhe të Wolff-it. Varësisht nga ajo se cili çrregullim është në pyetje, gjëndrat seksuale të këtyre pacientëve manifestojnë shkallë të ndryshme të zhvillimit të epitelit embrional, çrregullime të tajimit endokrin dhe jo aq rrallë, tumore malinje.Deri te diagnoza vie në bazë të kariogramit dhe shikimit histologjik të gonadeve.

b) Pseudohermafroditizmi femëror

Kariotipi i këtyre individëve është 46,XX. Kanë vezore dhe organe rregullisht të zhvilluara, të cilat krijohen nga kanalet e Müllerit, ndërsa organet e jashtme seksuale u janë të maskulinizuara.

Këto gjendje shkaktohen kur fetusi femëror në mitër i është ekspozuar ndikimit të përqëndrimeve të larta të androgjeneve. Sasitë e shtuara të androgjeneve mund të kenë prejardhje nga nëna, por shumë më shpesh janë me prejardhje fetale. Shkaqet e maskulinizimit të individëve femëror janë dhënë në tab. 18-7.

Më të shpeshta janë format virilizuese të hiperplazionit të lindur adrenal (për shkak të aktivitetit të çrregulluar të 21-hidroksilazës dhe 11-hidroksilazës, shih kapit. e 9-të, VII. A). Fjala është për sëmundjet e trashëguara, në të cilat për shkak të frenimit enzimatik të

sintezës së kortizolit tajohet më shumë ACTH, gjë që pastaj shkakton hipersekretim të androgjeneve të gjëndrës mbiveshkore. Të gjitha këto ngjajnë gjatë jetës intrauterine të fetusit, kështu që fëmijët e sapolindur femra kanë në masë të ndryshme organet e jashtme seksuale të maskulinizuara, ndërsa organet e brendshme janë plotësisht femërore.

c) Pseudohermafroditizmi mashkullor

Krahas kariogramit 46, XY dhe organeve seksuale të të dy gjinive, pacientët mund t`i kenë dyseksualë edhe organet e brendshme seksuale, edhe pse gonada e vetme ekzistuese është testisi. Kemi të bëjmë me grupin heterogjen të pacientëve me dallime të mëdha fenotipe: prej individëve në dukje me organet seksuale normale femërore deri te meshkujt me hipospadi lehtë të shprehur. Shkaqet më të shpeshta të maskulinizimit të mjaftueshëm të individëve meshkuj janë çrregullimet në krijimin e testosteronit, shndërrimit të testosteronit në dihidrotestosteron (DHT), mangësia apo çrregullimi i ndërtimit dhe funksionit të receptorëve androgjenë, si dhe çrregullimet e krijimit apo përgjigjes ndaj MIF (tab. 18-8).

Tabela 18-7. *Shkaqet e maskulinizimit të individëve gjenetikisht femra (pseudohermafroditizmi femnor)*

Prejardhja fetale e androgjenit
- hiperplazioni i lindur adrenal (deficiti i 21-hidroksilazës me humbjen e kripës dhe pa te
- deficiti i 11-hidroksilazës)
Prejardhja e androgjenit nga nëna
- virilizimi i shkaktuar jatrogjen me androgjene apo me gestogjene
- tumorët virilizuesë ovarialë apo adrenal
- luteomet e shtatzënisë

1. Njëri nga shkaqet më të rralla të pseudohermafroditizmit mashkullor është aplazioni, hipolazioni apo çrregullimi funksional i qelizave intersticiale të Leydigut. Ato nuk reagojnë në gonadotro-pinën horionike humane (hCG) dhe LH dhe nuk prodhojnë testosteron.

2. Është e ditur se për sintezën e testosteronit nga holesteroli është mëse i nevojshëm veprimi i pesë enzimeve (tab. 18-8). Nëse, për shkak të frenimit të sintezës së testosteronit, mungon ndonjëri nga këto enzime, do të shkaktohet mungesa e maskulinizimit të individëve mashkullorë. Te këta pacientë, organet e jashtme seksuale kanë karakteristikat e të dy gjinive, ndërsa ato të brendshmet janë mashkullore. Meqë tri enzimet e para (tab. 18-8) janë aktive edhe në korën e gjëndrës mbiveshkore, në pacientët te të cilët nuk janë prezentë, paraqiten edhe shenjat e insuficiencës adrenale.

3. Për shkak të mungesës së enzimit 5-α reduktazës, çrregullohet shndërrimi i T në DHT në indet periferike. Pran organeve të jashtme seksuale dykuptimëshe, organet e brendshme janë të zhvilluara rregullisht në kuptimin mashkullor.

4. Si shkak më të shpeshtë të pseudohermafroditizmit mashkullor, hasim sindromet e feminizimit të plotë dhe jo të plotë testikular. Ato janë pasojë e pandieshmërisë së qelizave të cakut në veprimin e androgjenëve dhe atë para së gjithash të DHT për shkak të mungesës apo ndërtimit dhe funksionit të çrregulluar të receptorëve androgjenë (shih kapit. e 9-të, II. c). Trashëgohen të lidhura me gjini. Klinikisht feminizimi i plotë testikular më së shpeshti manifestohet me moszbritjen e dyanshme të testiseve, me dukje femërore të organeve të jashtme seksuale, me vaginë të mbyllur dhe me mosekzistimin e mitrës dhe tubave. Feminizimi jo i plotë testikular, manifestohet me hipoplazion më pak apo më shumë të shprehur të organeve të jashtme seksuale dhe me fuzionin labioskrotal.

Tabela 18-8. *Shkaqet e maskulinizimit të çrregulluar të individëve gjenetikisht meshkuj*

1. Joreaktiviteti i qelizave intersticiale të Leydig-ut në stimulimin me hCG dhe LH
2. Çrregullimet e lindura enzimatike të sintezës së testosteronit
- mungesa e 20,22-dezmolazës
- mungesa e 3-β-hidroksisteroid-dehidrogjenazës
- mungesa e 17-hidroksilazës
- mungesa e 17,20-dezmolazës
- mungesa e 17-ketosteroid-reduktazës
3. Çrregullimet në metabolizmin periferik të testosteronit
- mungesa e enzimit 5-α-reduktazës
4. Joreaktiviteti i receptorëve për DHT
5. Çrregullimet në sintezën dhe përgjigjen ndaj MIF

5. Pacientët me çrregullim të sintezës dhe përgjigjes në MIF, rëndom kanë organe plotësisht dhe normalisht të diferencuara të jashtme seksuale. Ata kanë edhe organet e brendshme seksuale normalisht të zhvilluara, por pranë tyre gjenden edhe mitra dhe tubat.

ç) Çrregullimet embriologjike

Parregullësitë e zhvillimit të organeve seksuale mund të gjenden në kuadër të çrregullimeve të përgjithshme të embriogjenezës. Për shembull, këto janë epispadia e glansit, transpozicionet penoskrotale dhe penisi i çarrë, të shoqëruar me ekstrofinë e mëshikzës urinare, apo agjeneza e penisit e shoqëruar me anusin e paperforuar.

B. ÇRREGULLIMET E ZHVILLIMIT SEKSUAL

Puberteti dhe dukuritë e lidhura për të, janë kombinime të shumë ndryshimeve anatomike dhe fiziologjike, të cilat përfshijnë nxitimin e rritjes dhe zhvillimit somatik, pjekurinë e gjëndrave seksuale dhe zhvillimin e shenjave dytësore seksuale. Kalimi prej fëmijës në individin e rritur, të aftë për shumimin normal, është rezultat i ndryshimeve të shumëta hormonale të cilat ngjajnë në vijueshmëri pak a shumë të rregullt.

Hipotalamusi dhe hipofiza të fëmijët kanë prag shumë të ulët të ndieshmërisë për veprimin inkibitor të hormoneve seksuale: përqëndrimet minimale të hormoneve seksuale në kohën para pubertetit janë të mjaftueshme për të ndalur tajimin e hormoneve të lirimit (releasing) të gonadotropinës (LHRH) dhe vet

gonadotropineve. Mirëpo, me vite hipotalamusi dhe hipofiza bëhen gjithnjë e më pak të ndieshëm në veprimin supresiv të steroideve, kështu që me fillimin e pubertetit shkaktohet tajimi i sforcuar i LHRH dhe gonadotropineve. Kjo shkakton rritjen e gonadeve, sintezën e shtuar të steroideve seksuale, zhvillimin e shenjave dytësore seksuale, nxitimin e rritjes dhe pjekurinë kockore. Me hyrjen në pubertet vihet edhe baraspesha e re në sistemin e lidhjes së përkundërt negative midis hormoneve seksuale, LHRH dhe gonadotropineve, por në nivel më të lartë se më parë. I tërë ky proces quhet "pjekuria" e rajonit hipotalamo-hipofizar (i ashtuquajturi gonadostati).

1. Puberteti i parakohshëm

Me pubertet të parakohshëm (*pubertas praecox),* kuptojmë dukurinë e shenjave dytësore seksuale para moshës 8 vjet e gjysëm te vashëzat apo 9 vjet e gjysëm te djemët. Puberteti i parakohshëm mund të jetë i vërtetë dhe i rrejshëm.

a) Puberteti i parakohshëm i vërtetë (pubertas praecox vera)

Ky plotësisht i ngjanë zhvillimit fiziologjik të pubertetit. Gjithëherë është izoseksual dhe përcillet me zhvillimin e gjëndrave seksuale dhe zhvillimin e shenjave dytësore seksuale. Karakterizohet edhe me tajimin e shtuar të gonadotropineve dhe hormoneve seksuale. Etiologjia është e dyfishtë.

aa) Pjekuria e parakohshme e gonadeve

Më së shpeshti kemi të bëjmë me pubertetin e parakohshëm të vërtetë idiopatik, pa substrat patologjik. Paraqitet për shkak të pjekurisë së parakohshme të "gonadostatit", shkaku i të cilit nuk është i njohur. Çrregullimi në kuptimin e pubertetit të parakohshëm të vërtetë, kështu zë fill në 80 - 90% të vajzave dhe në rreth 50% të djemëve. Herë-herë merret vesh se edhe në njërin nga prindët zhvillimi i pubertetit ka filluar më heret. Te vajzat si shenjë e parë e zhvillimit të parakohshëm seksual rëndom vërehet rritja e gjinjëve, kurse të djemtë rritja e testiseve. Krahas zhvillimit të shenjave tjera dytësore seksuale, janë të nxituara rritja në gjatësi dhe pjekuria kockore. Mbyllja e hapësirave epifizale zë fill më heret, kështu që gjatësia e arritur definitivisht në këta fëmijë është e vogël (150 - 155 cm). Zhvillimi i dhëmbve dhe zhvillimi psikik i përgjigjen moshës kronologjike.

ab) Dëmtimet e sistemit nervor qendror

Dëmtimet organike të sistemit nervor qendror, më së shpeshti tumorët (pinealomet, gliomet, teratomet, neurofibromet, astrocitomet, ependimomet, hamartomet), po ashtu mund të shkaktojnë pubertetin e parakoshëm të vërtetë. Krahas shenjave të zhvillimit të parakohshëm seksual, rëndom vërehen shenjat e shtypjes së rritur intrakraniale, të përcjella me çrregullime neurologjike dhe oftalmologjike. Ndonjëherë gjejmë edhe simptome, të cilat janë veçori të dëmtimit të hipotalamusit (hipertermia, diabetes insipidus, të trashurit, të ligurit, ndryshimet e sjelljes).

b) Puberteti i parakohshëm i rrejshëm (pubertas praecox spuria, pseudopubertas praecox)

Zhvillohen karakteristikat dytësore seksuale, por nuk zhvillohen edhe gonadat. Mund të jetë izoseksual (zhvillimi i parakohshëm i shenjave dytësore seksuale në pajtim me gjininë e fëmijës), por edhe heteroseksual (zhvillimi i parakohshëm i shenjave dytësore seksuale nuk është në pajtueshmëri me gjininë e fëmijës, kështu që në djemë zhvillohen shenjat femërore seksuale, ndërsa në vashëza ato mashkullore). Karakterizohet me përqëndrim të ngritur të hormoneve seksuale, kurse të ulur të gonadotropineve.

Shkaqet e pubertetit të parakohshëm e të rrejshëm janë dhënë në tab. 18-9. Më i shpeshti është hiperplazioni i lindur adrenal, apo sindromi adrenogjenital (shih pikën IV. A3b dhe kapit. e 9-të, VIII. A).

Tabela 18-9. *Puberteti i parakohshëm i rrejshëm*

DJEMTË
Zhvillimi izoseksual (virilizimi)
- format virilizuese të hiperplazionit të lindur adrenal
- tumorët adrenokortikalë që tajojnë androgjene
- tumorët e qelizave të Leydig-ut
- marrja e androgjenëve
Zhvillimi heteroseksual (feminizimi)
- tumorët adrenokortikalë që tajojnë estrogjene
- marrja e estrogjeneve
VASHËZAT
Zhvillimi izoseksual (feminizimi)
- tumorët e ovariumit dhe cistat autonome funksionale ovariale
- tumorët adrenokortikalë që tajojnë estrogjene
- marrja e estrogjeneve
Zhvillimi heteroseksual (virilizimi)
- format virilizuese të hiperplazionit të lindur adrenal
- tumorët adrenokortikalë që tajojnë androgjene
- marrja e androgjenëve

Për shkak të hiperprodukcionit intrauterin të androgjenëve të korës së gjëndrës mbiveshkore në fëmijët e sapolindur femra, menjëherë shihen shenjat e pseudohermafroditizmit femëror, virilizimit të organit të jashtëm seksual (rritja e klitorisit, labiet e mëdha i ngjajnë skrotumit, fuzioni laboskrotal, hapja e përbashkët për uretren dhe vaginën, sinusi urogjenital). Në fëmijët meshkuj, vetëm rrallë në lindje mund të dallohet penisi më i madh dhe skrotumi më shumë i pigmentuar. Për

shkak të frenimit të sintezës së aldosteronit, në rreth 60% të pacientëve zhvillohet pasqyra e plotë e sëmundjes me humbjen e kripës. Kjo rrezikon jetën e fëmijës.

Mjekimi është i suksesshëm dhe arrihet me dhënien e kortizolit, i cili e zvogëlon tajimin e tepruar të ACTH dhe kështu normalizon tajimin e androgjenëve të gjëndrës mbiveshkore. Kur ekziston edhe sindromi i humbjes së kripës, jepen edhe mineralokortikoidet. Pa mjekim, në të dy gjinitë vazhdon virilizimi. Krahas rritjes së shpejtuar dhe pjekurisë kockore, për shkak të zhvillimit të parakohshëm të shenjave dytësore seksuale mashkullore te djemtë kjo shkakton pubertetin e parakohshëm të rrejshëm izoseksual, ndërsa te vashëzat atë heteroseksual.

c) Zhvillimi jo i plotë i parakohshëm seksual

Telarhet premature janë zhvillimi i parakohshëm i gjinjëve pa shenja tjera dytësore seksuale. Shkaku i saktë i këtij çrregullimi beninj, më së shpeshti kalimtar, nuk është i njohur.

Adrenarhet paramature janë dukuria e parakohshme e qimeve pubike pa zhvillimin e shenjave tjera dytësore seksuale. Zë fill për shkak të tajimit të sforcuar të androgjenëve të gjëndrës mbiveshkore.

Këto gjendje nuk kërkojnë kurrfarë mjekimi, por me përcjellje të kujdesshme klinike dhe me analiza laboratorike duhet të eliminohet puberteti i parakohshëm i vërtetë apo i rrejshëm.

2.Puberteti i vonuar

Për pubertetin e vonuar *(pubertas tarda),* flasim atëherë kur shenjat dytësore seksuale nuk paraqiten para moshës 14 deri 14 vjet e gjysmë te vashëzat, gjegjësisht 15 deri 15 vjet e gjysmë të djemtë.

Pos ngecjes në zhvillimin e pubertetit, te këta fëmijë më së shpeshti ngec edhe rritja. Jo rrallë konstatohet se shenjat dytësore seksuale në disa anëtarë të familjes po ashtu janë paraqitur më vonë se rëndom.

Me gjasë kemi të bëjmë me ngecjen fiziologjike të pjekurisë së boshtit hipotalamo-hipofizo-gonadal.

Kurba e rritjes përcjell më së shpeshti percentilin e tretë apo është diç nën të, ndërsa rritja vjetore në lartësi është më e madhe se 5 cm. Denticioni vijon kryesisht normalisht, por pjekuria kockore është e ngadalësuar. Mosha kockore kryesisht është në pajtim me gjatësinë e trupit, kurse ngecë pas moshës kronologjike.

Përqëndrimi i androgjenëve të gjëndrave mbi-veshkore në plazmë, për të cilët konsiderohet se kanë rol në pjekurinë dhe aktivimin e boshtit hipotalamo-hipofizo-gonadal, është i ulët në krahasim me moshën kronologjike dhe i përgjigjet moshës kockore.

Përqëndrimi i gonadotropineve (FSH dhe LH) është në pajtim me pjekurinë kockore dhe gjendjen e zhvillimit seksual, gjegjësisht më e ulët se sa do t`i përgjigjej moshës kronologjike. Dhënia e hormoneve të lirimit (release) të gonadotropineve (LHRH) shkakton tajim të shtuar të LH dhe FSH. Mirëpo, ky shtim është më i vogël sesa i përgjigjet moshës kronologjike dhe është në pajtim me pjekurinë kockore. Testi-LHRH në të vërtetë është testi i vetëm në bazë të të cilit para pubertetit ngecja konstitucionale në rritje dhe në zhvillimin e pubertetit mund të dallohet nga insuficienca e vërtetë hipotalamo-hipofizare dhe hipogonadizmi parësor.

Kjo gjendje rëndom nuk kërkon kurrfarë medika-menti, por fëmijës duhet sqaruar se edhe te ata me kohë do të zë fill zhvillimi normal i pubertetit. Atëherë, krahas zhvillimit të shenjave dytësore seksuale do të shpejtohet rritja dhe pjekuria kockore nën ndikimin e tajimit të shtuar të hormoneve seksuale.

V. Fispatologjia e plakjes

Tema e plakjes dhe vdekjes është provokim shekullor për shkencëtarët, por deri tash askush prej tyre nuk ka ofruar qëndrim të gjithëmbarshëm, i cili do të hapte mundësinë për t`u përgjegjur në të gjitha pyetjet. Mirëpo, numri i njohurive shkencore me kohë është rritur aq shumë, sa që sot është e mundur, nëse jo për të dhënë përgjigje definitive, atëherë bile për problem të flitet pa spekulime metafizike. Pos shkaqeve filozofike dhe shkencore, tema e plakjes është e rëndësishme edhe për shkak të numrit gjithnjë e më të madh të njerëzve pleq në popullatën e gjithëmbarshme (fig. 18-9) dhe nevojës që t'u ofrohet kujdes i përshtatshëm shëndetësor. Ky kujdes, duhet të jetë në pajtim me kërkesat gjithnjë e më të mëdha të individëve dhe popullatës në shoqërinë bashkëkohore, standardi i të cilës rritet pandërprerë.

A. NDRYSHIMET BIOKIMIKE DHE QELIZORE

Proceset anabolike mbizotërojnë prej lindjes e deri në pubertet dhe pastaj ngadalësohen dhe arrijnë baraspeshën me proceset katabolike. Predominimi i proceseve katabolike i dëmton sistemet trupore dhe lehtëson veprimin e faktorëve të dëmshëm nga jashtë.

Në qelizat të cilat plaken, kromatina grumbullohet në formë të topëzave, krijohet numri më i madh i bërthamëzave (nukleolluseve) dhe dredhja e membranës. Gradualisht humbet rrjeta endoplazmatike, e kjo lidhet për zvogëlimin e aktivitetit sintetizues të qelizës. Ndryshohet edhe dukja e kristeve të mitohondrieve.

Në qeliza, posaçërisht në ato muskulare dhe nervore, gjatë plakjes grumbullohet pigmenti *lipofuscina.* Me mikroskop duket në formë të kokërzave, të cilat me gjasë janë lizozome të mbushura me pjesë të membranave të shkatërruara, mitohondrie dhe pjesë tjera qelizore. Kokërzat lipofuscine mund të shtyejnë bërthamën apo të pengojnë metabolizmin qelizor. Mendohet se në krijimin e lipofuscinës rol vendimtar kanë dëmtimet oksidative me radikale të lira (shih kapit. e 10-të, X), në të vërtetë, krijimin e lipofuscinës e shpejton mungesa e antioksidanësve, për shembull, e vitaminës E.

Me plakje në qeliza shtohet sasia e enzimit 5'-nukleotidazës (5'N) i cili hidrolizon 5'-AMP dhe 5'GMP, me çka pengon shndërrimin e AMP në ATP. Kjo e çrregullon baraspeshën energjetike qelizore dhe kufizon aftësinë e shumëzimit qelizor. Vërtetë, qelizat e organizmave më të vjetër kanë aftësi më të vogël për ndarje sesa qelizat e organizmave më të rinj. Përqëndrimi i enzimit 5'N me gjasë është më i madh në eshtrat e të rriturve sesa

të të sapolindurve, ndërsa në qelizat tumorale nuk është i rritur.

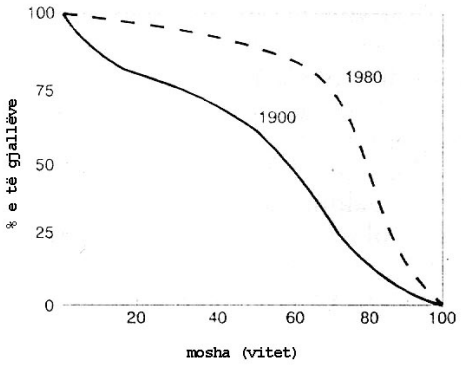


Figura 18-9. *Rritja e gjatësisë së jetës mesatare të njeriut në shekullin njëzetë. Duhet veneruar se në vitin 1980, kanë jetuar shumë më shumë njerëz pleq, gjegjësisht është zgjatur jetëgjatësia mesatare. Mirëpo, duhet po ashtu veneruar se mjekësia bashkëkohore aspak nuk e ka rritur gjatësinë përfundimisht të mundur të jetës. Gjasa që individi të përjetojë moshën 70-vjeçare është rritur dukshëm në vitin 1980, por gjasa për të përjetuar më shumë se 100 vjet, nuk është më e madhe sesa para 80 vjetëve.*

Plakja në disa qeliza shkakton ngritjen e përqëndrimit të cGMP, ndërsa uljen e përqëndrimit të cAMP. Ndryshimet e tilla të raportit midis cAMP dhe cGMP lajmërohen edhe te individët e rinj me sindromin e Down-it te të cilët është i shpejtuar procesi i plakjes.

Pas moshës 50-vjeçare, përqëndrimi i bikarbonateve për çdo 10 vjet zvogëlohet për 1%, kështu që si pasojë është ulja e lehtë e pH në gjak. Prej lipoproteinave, ngritet vetëm përqëndrimi i LDL.

B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË ORGANEVE DHE SISTEMEVE TË VEÇANTA ORGANIKE

Procesi i plakjes i përfshinë të gjitha organet dhe sistemet organike, pa marrë parasysh vetitë, strukturën apo funksionin e tyre. Në fund, çrregullimet e funksionit të njërit nga këta i pari arrinë pikën në të cilën funksioni dështon, kështu që shkaktojnë vdekjen. Cili sistem do të dështojë i pari, me gjasë varet nga shumë faktorë, kurse midis tyre është lehtë të dallohet grupi i madh i faktorëve të jashtëm (p.sh. pirja e duhanit) dhe atyre të brendshëm (p.sh. gjenetikë, siç është predispozicioni për atero-sklerozë).

1. Gjaku dhe qelizat e gjakut

Gjatë plakjes së organizmit, eritrocitet e zvogëlojnë përmbajtjen e tyre të kaliumit dhe bëhen më të ndieshëm në dëmtime mekanike, kurse diç më rezistent në ato osmotike. Vëllimi gradualisht u rritet. Në pleqëri, vetëm lehtë zvogëlohet vëllimi i gjakut. Kurba e disociacionit të oksohemoglobinës zhvendoset në të djathtë, për shkak të ngritjes së përqëndrimit të 2,3-DPG në plazmë. Granulocitet tregojnë segmentim të shtuar, granulim dhe aktivitet të çrregulluar osmotik. Zvogëlohet krijimi i limfociteve T, gjë që e dobëson reaktivitetin imunologjik. Përqëndrimi i proteinave të plazmës mesatarisht ulet, së bashku me shtypjen koloido-osmotike plazmatike dhe raportin midis përqëndrimit të albuminës dhe globulineve. Përqëndrimi i fibrinogjenit ngritet dhe shkakton rritjen e viskozitetit të gjakut, kurse së bashku me ndryshimet tjera të proteinave edhe shpejtimin e sedimentimit të eritrociteve.

2. Indi lidhor

Në fëmijën e sapolindur, indi lidhor përmbanë shumë ujë, ndërsa më vonë shtohet pjesëmarrja e polimereve, të cilët shpeshtohen me plakje. Membrana bazale e ndanë indin lidhor nga indet tjera, kështu që në rrugë prej gjakut deri në qelizë, substancat ushqyese duhet të kalojnë nëpër te dy herë. Zvogëlimi i përshkueshmërisë së saj në pleqëri rrezikon ushqyeshmërinë e qelizave dhe efikasitetin e proceseve shëruese.

Kolagjeni po ashtu humb ujin, kështu që i ndryshohen vetitë mekanike dhe nevojitet forca më e madhe për ta zgjatur, kurse fijet e zgjatura më vështirë kthehen në gjatësin e vet të mëparshme. Fijet elastine po ashtu e humbin ujin, zverdhen dhe bëhen më të vrazhda dhe më lehtë pëlcasin. Krijohet psudoelastina e cila ka veti të elastinës dhe të kolagjenit. Në ndonjë vend kolagjeni plotësisht i zëvendëson fijet elastine dhe retikulare të indit lidhor.

3. Eshtrat

Pleqëria shton predispozicionin e deponimit të kalciumit në indet lidhore, por njëkohësisht zvogëlon mineralizimin e eshtrave. Osteopoproza zë fill kur ashti humb 10% nga përmbajtja e mineraleve. Eshtrat e gjatë i shtojnë dimensionet e jashtme, por bëhen më të holla meqë zbërthimi nga ana e brendshme tejkalon krijimin periostal. Zbërthimi i ashtit posaçërisht është i shpejtuar te femrat pas menopauzës (shih kapit. e 23-të, II. B). Përgjithësisht, ndryshimet kockore të pleqërisë i mvishen mbizotërimit të aktivitetit të osteoklastëve mbi osteoblastët pas përfundimit të rritjes, si dhe zvogëlimit të krijimit të vitaminës D3 të hidrolizuar.

4. Muskujt

Zvogëlimi i numrit dhe madhësisë së miofibrileve, ndonjëherë edhe 30%, e zvogëlon masën muskulare. Rritet përqëndrimi i lipofuscinës qelizore dhe lipideve të tjera. Sarkomeret humbin, ndërsa diametri i boshtit

muskular zvogëlohet. Zvogëlohet madhësia e njësive motorike, kështu që për punë të njëjtë duhet të aktivohen më shumë sosh, e kjo kërkon investimin e përpjekjeve më të mëdha.

5. Lëkura

Për shkak të ndryshimeve në indin lidhor, lëkura bëhet më e hollë dhe më transparente, për shkak të zvogëlimit të aktivitetit të melanoforeve, pleqërisht e zbehtë, për shkak të humbjes së elasticitetit të indit nënlëkuror bëhet e thatë dhe me shpuza. Me humbjen e indit nënlëkuror yndyror, zvogëlohet izolimi termik, gjë që krahas zvogëlimit të irigimit të lëkurës dhe aftësisë së zvogëluar për përtëritjen e qelizave, rritet mundësia e krijimit të ulçerimeve dekubitusale dhe infeksioneve. Purpura nënlëkurore e pleqërisë është pasojë e furnizimit të zvogëluar me gjak dhe joelasticitetit të shtuar të kapilarëve.

Humbja e flokëve te meshkujt fillon rreth moshës tridhjetë vjeçare, ndërsa te femrat pas menopauzës. Flokët thinjen për shkak të krijimit të zvogëluar të melaninës. Ndërrimet e lëkurës varën shumë nga faktorët gjenetikë.

6. Sistemi i frymëmarrjes

Sipërfaqja e gjithëmbarshme alveolare në moshën 70-vjeçare, nga 80 m^2 zvogëlohet në 65-70 m^2, më së shumti për shkak të zgjerimit të duktuseve alveolare, të cilët bëjnë shtypje në alveole.

Me plakjen e organizmit, shtohet kapaciteti rezidual funksional. Ky është i përcaktuar me veprimin e kundërt të tendencës së mushkërive për kolaps dhe me joelasticitet të murit të kraharorit, me humbjen e vetive elastike të mushkërive mbizotëron forca e zgjerimit të mushkërive (me murin e kraharorit), kështu që rritet kapaciteti rezidual funksional. Meqë me vite zvogëlohet lëshueshmëria e murit të kafazit të krahrorit më shumë sesa që shtohet lëshueshmëria e mushkërive, zvogëlohet lëshueshmëria e gjithëmbarshme e sistemit mushkëror. Kjo e shton punën e muskulaturës gjatë frymëmarrjes dhe shton harxhimin përkates të oksigjenit.

Vëllimi i mbylljes quhet vëllim i mushkërive, në të cilin për shkak të zvogëlimit të mushkërive do të rritet shtypja intrapleurale në zero dhe mbylljes pasuese të rrugëve të vogla të frymëmarrjes. Normalisht, shtypja negative intrapleurale i mbanë mushkëritë të hapura dhe nuk lejon mbylljen e rrugëve të vogla të frymëmarrjes. Gjatë ekspiriumit, kjo ndryshon kah zeroja, por nuk e arrinë dhe i mbanë mushkëritë të hapura. Bile as ekspiriumi i sforcuar nuk e ulë në zero, meqë kapaciteti rezidual funksional (tani vëllimi rezidual) mbetet mjaftueshëm i madh, meqë ndërtimi kockor i kafazit të kraharorit e kufizon zvogëlimin e mëtejmë të vëllimit të gjoksit dhe mushkërive. Kështu, vëllimi i mbylljes bëhet më i vogël se vëllimi rezidual funksional, shtypja intrapleurale mbetet negative, ndërsa rrugët e vogla të frymëmarrjes të kalueshme. Zvogëlimi i elasticitetit në pleqëri e zvoglon tentimin e mushkërive kah kolapsi e me këtë edhe negativitetin e shtypjes intrapleurale. Pra, gjatë ekspiriumit, shtypja intrapleurale më lehtë do ta arrijë vlerën zero, gjë që do t`i mbyllë rrugët e vogla të frymëmarrjes. Meqë ato, atëherë mbyllen pranë vëllimit më të madh të mushkërive, themi se është rritur vëllimi i mbylljes. Ai megjithatë është mjaftueshëm i madh që në ekspirium të bëhet më i madh sesa kapaciteti rezidual funksional dhe të shkaktojë mbylljen e rrugëve të vogla të frymëmarrjes, posaçërisht në baza të mushkërive. Për këtë arsye, në rastin e frymëmarrjës normale disa alveole ventilohen dobët dhe kjo e shton hipokseminë arteriale (fig. 18-10).

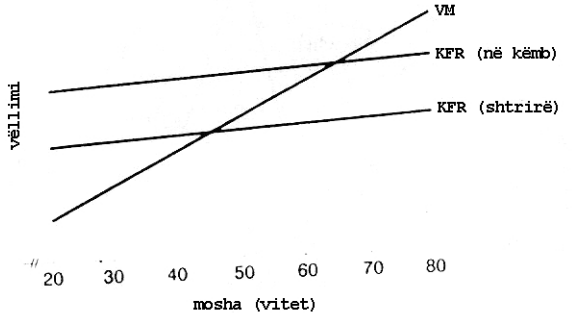


Figura 18-10. *Rritja e vëllimit të mbylljes (VM) me moshë. Deri në moshën 45-vjeqare, VM është më i vogël se kapaciteti rezidual funksional (KRF), e atëherë në pozitën e shtrirë bëhet më i madh se ai. KRF me moshë rritet e në pozitën e shtrirë është më i vogël për shkak të shtypjes së diafragmës kah lartë. Kur VM është më i madh sesa KRF, mungon ventilimi i alveolave gjatë ekspiriumit.*

7. Zemra dhe enët e gjakut

Miokardi i plakur është i përshkuar me indin lidhor, ndërsa valvulat janë joelastike. Zemra e tillë nuk mund të përgjigjet me hipertrofi në mbingarkim por dështon.

Prej moshës 20 deri në moshën 80-vjeçare, vëllimi minutor i zemrës zvogëlohet 1% , ndërsa vëllimi goditës 0,7% në vit. Për shkak të zvogëlimit të numrit të receptorëve β-adrenergjik në zemër dhe shumëzimit të indit lidhor në nyjën SA, zvogëlohet edhe frekuenca e zemrës; frekuenca më e madhe e lejuar e zemrës llogaritet se është 220 minus mosha në vite (fig. 18-11).

Për shkak të aterosklerozës, zvogëlohet kalueshmëria e enëve të gjakut, kështu që rritet rezistenca e përgjithshme periferike (më shumë se 1% në vjet, fig. 18-11). Ndryshimet e tilla në aortë i bëjnë rezistencë më të madhe pranimit të vëllimit goditës, kështu që zhvillohet hipertensioni sistolik arterial. Rritja e joelasticitetit të arterieve e rritë shpejtësinë e përçuarjes së valës së pulsit, ndërsa humbja e indit elastik në vena shkakton zgjerimin e tyre në vendet e shtypjes së rritur hidrostatike.

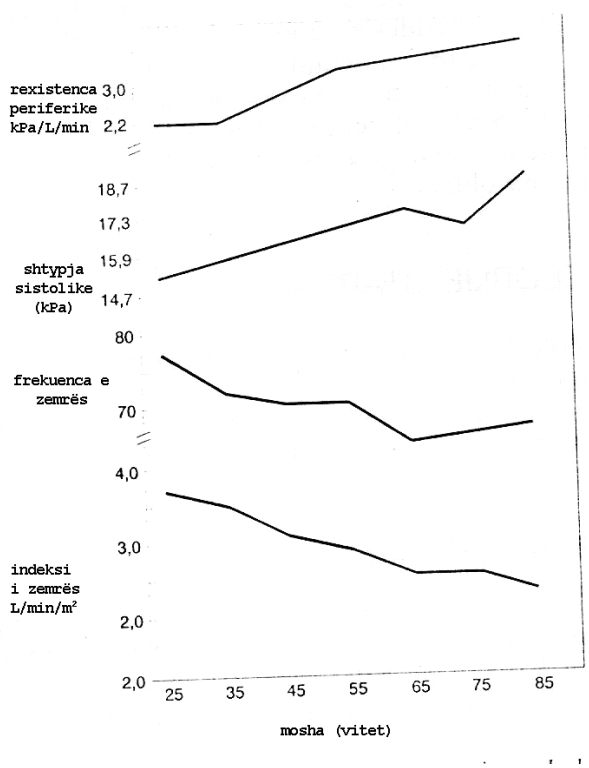


Figura 18-11. *Ndryshimet me moshë të disa funksione kardiovaskulare.*

8. Veshkët

Në pleqëri, numri i nefroneve (e me këtë edhe masa e veshkëve) zvogëlohet për 30 - 40%. Pasojë është zvogëlimi i perfuzionit të veshkëve dhe filtrimit glomerular (klirensi i karbamideve, fig. 18-12). Për shkak të ndryshimeve në palcë, zvogëlohet aftësia e veshkëve për koncentrimin e urinës, që në fund shkakton izostenurinë (fig. 18-12). Veshkët më të vjetra, reagojnë më dobët në ADH, e rregullojnë me dobët ekskretimin e acideve dhe bazave dhe krijojnë më pak amoniak.

9. Sistemi digjestiv

Prezbiofagus është çrregullim i pleqërisë së funksionit të peristaltikës dhe sfinkterit të ezofagut: valët peristaltike nuk përcjellin secilin akt të përbirjes, ndërsa secila valë peristaltike nuk shkakton relaksimin refleksiv të kardies. Duket se nuk është zvogëluar aktiviteti motorik, por është çrregulluar harmonizimi.

Gastriti atrofik, përcjellës gati i rregullt i pleqërisë, e ngadalëson zbrazjen e lukthit. Opstipacioni zë fill për shkak të zvogëlimit të aktivitetit motorik të zorrës së trashë, dobësimit të refleksit të defekimit, apo për shkak të hipotireozës. Inkontinenca senile (alvae) është pasojë e humbjes së tendosjes së sfinkterëve analë.

Funksionet sekretore të sistemit digjestiv në pleqëri, nuk janë dukshëm të çrregulluar.

Mesatarisht është i zvogëluar krijimi i mukusit, vëllimi i përmbajtjes së lukthit dhe tajimit të pepsinës. Funksionet digjestive të mëlçisë dhe pankreasit janë të ruajtura, vetëm se është shtuar frekuenca e holelitiazës. Edhe përkundër zvogëlimit të sipërfaqes dhe perfuzionit të mukozës digjestive, absorbimi i përbërësve kryesorë ushqyes nuk është i çrregulluar.

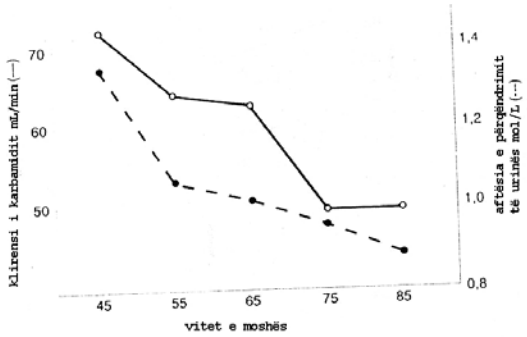


Figura 18-12. *Ndryshimet me moshë të funksioneve të veshkeve.*

10. Sistemi nervor qendror

Me pleqëri, humbin edhe deri në 45% të qelizave në disa rajone të korres së trurit, kurse çrregullohet edhe lidhshmëria midis tyre (fig. 18-13). Vlerësohet se përçuarja motorike në tru zvogëlohet 15%, kurse ajo senzitive 30%. Qarkullimi i gjakut nëpër tru, nga 70 ml/min/100 g ind normal, zvogëlohet në 40 ml/min/100 g ind, që është qarkullim kritik për funksionin normal të neuroneve. Për shkak të ndryshimeve degjenerative në kurriz, arteriet duhet të dredhen, kështu që edhe gjatë lëvizjeve të vogla të qafës, mund të shkaktohet kompresion dhe atak kalues iskemik.

Me pleqëri, më së shpeshti ngadalësohet përçuarja qendrore nëpër rrugët nervore multisinaptike. Me moshë rritet aktiviteti i enzimeve katabolike, ndërsa zvogëlohet aktiviteti i atyre anabolike, të cilëve u përshkruhet depresioni dhe apatia e pleqërisë. Çrregullimeve të tajimit të acetilkolinës në pjesët e trurit, ku ajo vepron në mënyrë ekscitatore u mvishet gjendja e demencionit senil e cila përfshinë 10% të popullatës më të vjetër se 65 vjet. Në këta persona në korën e trurit dhe në nukleus kaudatus, është i zvogëluar aktiviteti i kolin-acetil-transferazës, enzimit i cili katalizon sintezën e acetilkolinës. Ngjashëm është edhe te pacientët me horenë e Huntington-it, gjendje e cila është e lidhur me plakje.

Tremori i vogël, i cili shihet te personat e moshuar, mund të jetë në lidhshmëri me çrregullimin e metabolizmit dopaminik. Dopamina e ndërmjetëson përçuarjen e impulseve midis substantia nigra dhe corpus striatum; përqëndrimi në ganglionet bazale të trurit është i zvogëluar në sëmundjen e Parkinson-it, të cilën e karakterizon tremori i pandërprerë.

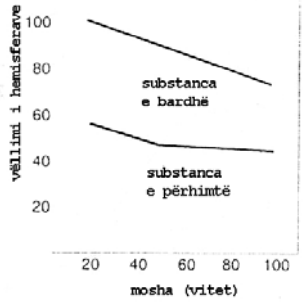


Figura 18-13. *Humbja e masës së murme e të bardhë të trurit dhe zvogëlimi pasues i hemisferave të trurit i varshëm nga mosha.*

11. Sistemi endokrin

Tajimi i hormoneve të hipofizës nuk ndryshon dukshëm me moshë. Pas menopauzës, te femrat zvogëlohet tajimi i prolaktinës.

Plakja nuk e ndryshon tajimin e glukokortikoideve, por me plakje zvogëlohet pakëz përqëndrimi i aldosteronit dhe androgjeneve të gjëndrës mbiveshkore në gjak. Tajimi i inzulinës është i pandryshuar, por ndryshohet forma e kurbës në testin e tolerancës së glikozës: për çdo 10 vjet të jetës, përqëndrimi i glukozës në gjak është më i lartë për 6%.

Te meshkujt tajimi i parathormonit është i vogël, por rritet pas njëzet vjet jete, kështu që në moshën 60-vjeçare është i trefishtë; më vonë sërish arrinë në nivelin e rinisë. Te femrat e reja është dyfish më i lartë sesa te meshkujt; zvogëlohet kah vitet e dyzeta, ndërsa më pas rritet. Kjo rritje është e shprehur në femrat me osteoporozë postmenopauzale.

Gjëndrat seksuale me kohë reagojnë më dobët në gonadotropinet hipofizare.

Përqëndrimet e ulëta të estrogjenëve dhe androgjenëve në moshën e shkuar, shumë më tepër e shfrenojnë tajimin e gonadotropineve hipofizare te femrat sesa te meshkujt (fig. 18-14). Në të vërtetë, duket se te meshkujt, në vend të androgjenëve, tajimi i të cilëve nga qelizat intersticiale është shumë i zvogëluar, tajimin hipofizar të gonadotropineve e frenon hormoni suprimues i qelizave të Sertolit (inkibina).

Prej lindjes, numri i oociteve te femrat zvogëlohet aq sa që në menopauzë mbesin vetëm 10% të folikuleve primordiale nga jeta fetale. Rrallimi i krijimit të trupave të verdha në paramenopauzë e zvogëlon plleshmërinë dhe shton frekuencën e aborteve spontane. Para menopauzës, ciklet menstruale bëhen të parregullta, ndërsa vezët kanë vitalitet të zvogëluar dhe predispozicion të shtuar për çrregullime kromozomale.

Te meshkujt, qelizat intersticiale të Leydig-ut prej pubertetit e deri në moshën tridhjetë vjeçare grumbullojnë lipide e pas kësaj kohe fillojnë edhe të shkatërrohen. Shkalla e grumbullimit të lipideve i përgjigjet zvogëlimit të aktivitetit androgjen. Spermatogjeneza zgjatet deri në pleqërinë e thellë, por me moshë rritet pjesa e spermatozoideve me formë të çrregulluar.

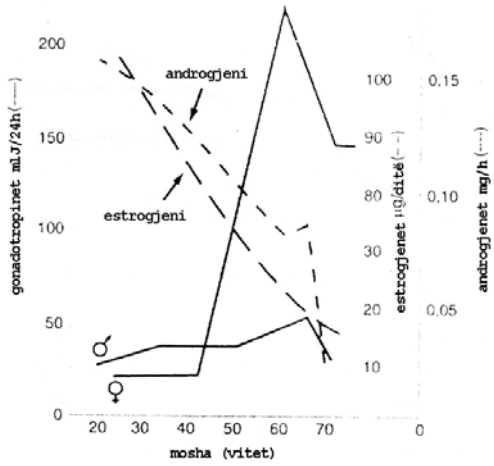


Figura 18-14. *Ndryshimet e tajimit të hormoneve seksuale të varshme nga mosha.*

C. TEORITË E PLAKJES

Biologjikisht, plakja është shumë e lidhur me vdekjen, ndërsa të dyjat për jetën e individit dhe llojit kanë rol të caktuar biologjik. Këtë rol, duhet kuptuar dhe pranuar para diskutimit mbi mekanizmat që shkaktojnë plakjen dhe vdekjen.

1. Plakja dhe vdekja

Plakja është dukuri e rrallë në natyrë. Njeriu i sotëm, në të vërtetë është përjashtim, meqë shumica e madhe e qenieve të gjalla vdes para se të plaket, gjegjësisht vdes me vdekjen e dhunshme. Në anën tjetër, të gjithë individët të cilët i shmangen vdekjes së dhunshme, plaken dhe plakja i çon në vdekje.

Në natyrë, vdekja ka funksion të qartë biologjik: eliminimi i të paadaptuarve dhe të paaftëve, si dhe i atyre të cilët janë shumëzuar. Me këtë ajo a) shërbenë si instrument kryesor i seleksionimit natyror dhe b) ua hapë hapësirën jetësore brezeve të reja. Pa vdekje nuk ka jetë, meqë pa selekcionim natyror nuk ka evolucion; ajo e mundëson ekzistimin e jetës në tokë, ku kushtet jetësore ndryshohen pandërprerë.

Në anën tjetër, plakja nuk ka funksion aq të qartë dhe të rëndësishëm biologjik. Duket se ajo është biologjikisht më pak e rëndësishme, meqë shumica e individëve në natyrë edhe ashtu nuk e përjeton; sa i përket mekanizmit të zanafillës, plakja duket se është vetëm produkt i ligjshmërive, të cilat përcaktojnë një parametër tjetër biologjik: gjatësinë e jetës.

2. Gjatësia e jetës

Gjatësia e jetës është e dhënë gjenetike. Këtë konstatim është lehtë ta vërtetojmë edhe me një shikim sipërfaqësor në botën e gjallë: siç dallohen për kah

forma, ngjyra, zëri dhe madhësia, llojet e ndryshme shtazore dallohen edhe për nga gjatësia e jetës. Meqë të gjitha vetitë anatomo-funksionale të organizmit të gjallë janë të përcaktuara me gjenet strukturore, nuk ka arsye që t'ia mohojmë vetisë së gjatësisë së jetës.

Si edhe në të gjitha gjenet, ashtu edhe në ato që përcaktojnë gjatësinë e jetës veprojnë seleksioni natyror, gjegjësisht kushtet në të cilat lloji jeton në mikroambientin e vet. Në princip për të mbijetuar, llojit i mjafton që individët e tij të mbijetojnë bile një sezonë reproduktive, gjegjësisht të mbijetojnë një vit në pjekurinë seksuale. Natyrisht, individët dhe llojet të cilat janë më të rrezikuara nga faktorët e ndryshëm të ambientit (grabitçarët, kushtet klimatike dhe ato të ushqimit, etj.), duhet *më heret* dhe *më shpejtë që* të përjetojnë pjekurinë reproduktive (seksuale). Me fjalë të tjera, seleksioni natyror në mënyrë parësore vepron në gjatësinë kohore të nevojshme, që të arrihet pjekuria e vetëm tërthorazi në gjatësinë e gjithëmbarshme të jetës (fig. 18-15). Thjeshtë, disa lloje shpejtësinë e tyre të arritjes së pjekurisë seksuale e shfrytëzojnë si përparësi në luftë për mbijetim. Në pajtim me këtë, llojet të cilat në mikroambientin e tyre jetojnë më sigurisht, pjekurinë seksuale e përjetojnë *më vonë,* kanë jetëgjatësi të gjithëmbarshme më të gjatë dhe kanë pak pasardhës për pjellë (lindje). Algoritmi i gjatësisë së jetës, do të ishte ky: $z = x^{1+c}$, ku z është gjatësia e jetës, x koha e nevojshme që të arrihet pjekuria seksuale, kurse c ndonjë konstantë, më e madhe se xero.

Me këtë i kemi përshkruar principet e përgjithshme biologjike, të cilat përcaktojnë gjatësinë e jetës së individëve në llojin e veçantë. Tani na mbetet t`i shpjegojmë mekanizmat konkrete gjenetike, përmes të cilëve seleksionimi natyror përcakton gjatësinë e jetës, e me këtë edhe plakjen.

3. Teoritë e plakjes

Me gjasë, as për një dukuri biologjike nuk janë krijuar aq teori, si për plakjen. Marrë në përgjithësi, këto mund të përmblidhen në tri grupe më të rëndësishme.

a) Teoria e harxhimit dhe vjetrimit

Supozohet se organizmi i gjallë plaket sikur palltoja apo automobili: harxhohet, vjetërsohet dhe më në fund nuk funksionon më. Mekanizmat e harxhimit dhe vjetërsimit janë gjetur në dukuritë subtile të radikaleve oksidative, të cilët dëmtojnë lipidet, në grumbullimin e lipofuscinës në dëmtimin e proteinave dhe ADN (shih kapit. e 10-të, X).

Teoria e thjeshtë e harxhimit dhe vjetërsimit është e papranueshme në bazë të argumentit të thjeshtë se harxhohen dhe vjetërsohen edhe gjërat e reja (p.sh. edhe personit më të ri mund t`i thyhet dhëmbi), si dhe në bazë të njohurisë se organizmi posedon mekanizmat e riparimit dhe përtëritjes së indeve, të cilët janë në kundërshtim me nocionin e harxhimit dhe vjetërsimit. Mirëpo, dëmtimet molekulare të cilat i shmangen riparimit, posaçërisht dëmtimet e ADN, në mënyrë të tërthortë dhe të drejtpërdrejtë, shkaktojnë mutacionet somatike dhe kështu marrin pjesë në procesin e plakjes.

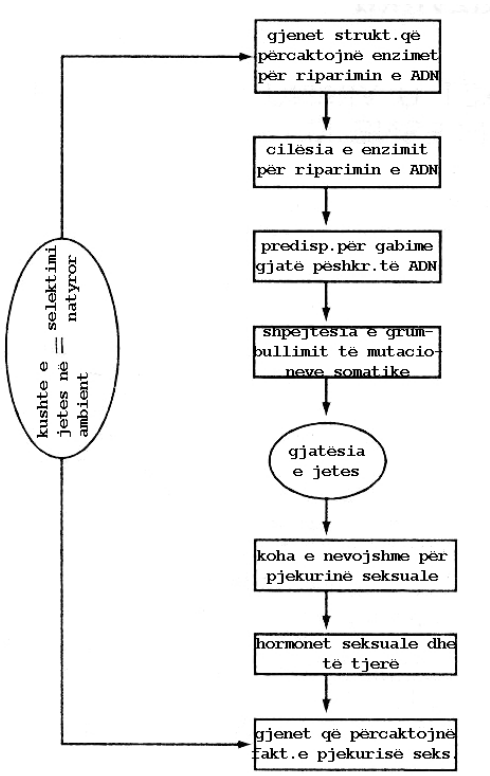


Figura 18-15. Faktorët hipotetik, të cilët përcaktojnë gjatësinë e jetës.

b) Teoria e falimentimit imunologjik

Supozohet se në organizëm parësisht dështon homeostaza imunologjike, gjë që pastaj shkakton simptomet e plakjes: dobësimi i reakcionit imunologjik e dobëson mbrojtjen nga parazitët dhe tumorët, ndërsa dobësimi i rregullimit imunologjik shkakton auto-imunitetin.

Megjithëse çrregullimet e dhëna janë vërtetë të krahasueshme me moshën më të vjetër jetësore, teoria nuk është e qëndrueshme, meqë nuk ka prova se çrregullimet imunologjike i *paraprijnë* plakjes. Çrregullimet imunologjike i përcjellin të gjitha çrregullimet tjera në organizëm dhe me gjasë, si edhe ato, kanë emërues të përbashkët në ndonjë mekanizëm tjetër.

c) Teoria e mutacioneve somatike

Teoria e mutacioneve somatike supozon se a) gjatësinë e jetës (dhe mekanizmin e plakjes) e përcakton shpejtësia e grumbullimit të mutacioneve somatike në organizëm, se b) mutacionet somatike zënë fill gjatë

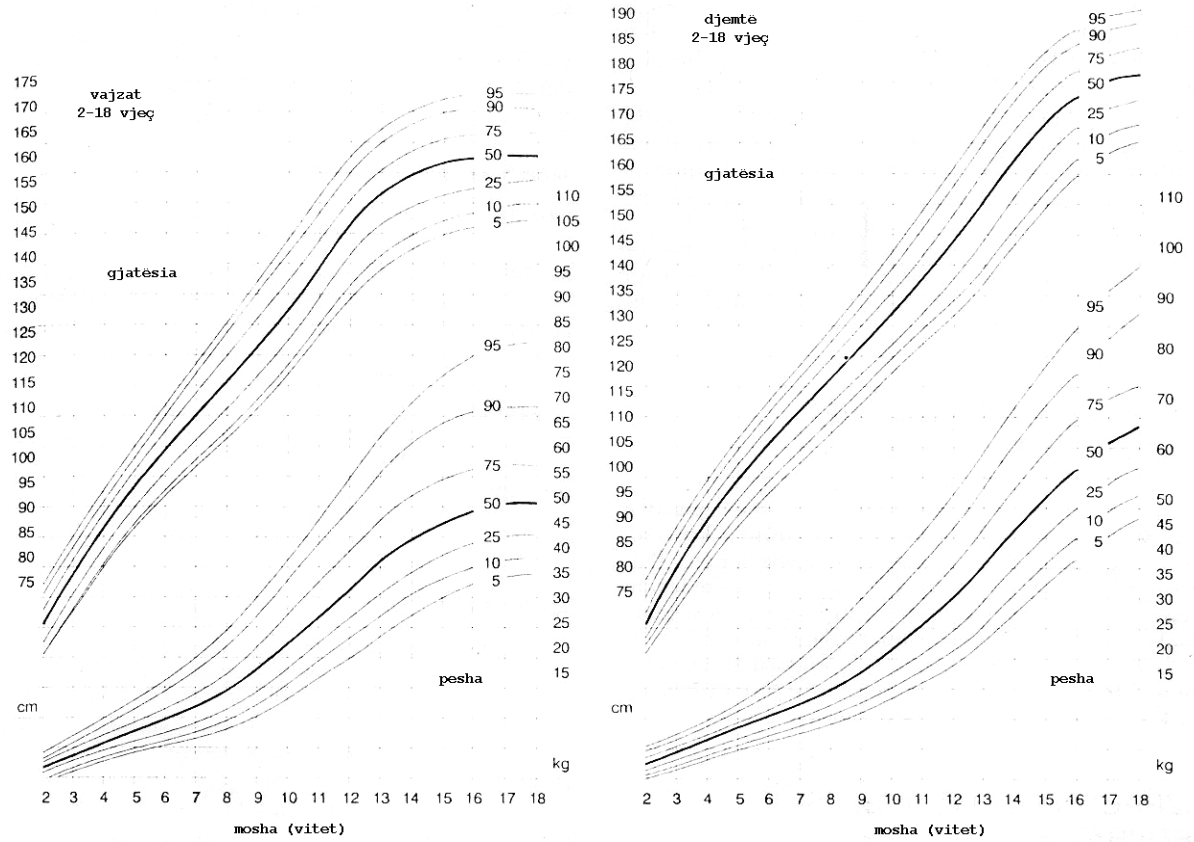


Figura18-16. *Kurbat percentile të gjatësisë dhe peshës së vashëzave dhe djemëve të moshës prej 2 deri 18-vjeçare.*

dyfishimit dhe riparimit të ADN dhe c) frekuencën e mutacioneve somatike e përcakton cilësia e enzimeve, të cilët narrin pjesë në riparimin dhe përshkrimin e ADN (fig. 18-5). Për secilin nga këto supozime, ekzistojnë prova të caktuara.

ca) Mutacioni somatik

Mutacioni somatik i godet qelizat somatike (për dallim prej atyre seksuale). Kur nuk është vdekjeprurës për qelizën, bartet në pasardhëset e saj (por jo edhe në pasardhësit e individit). Andaj, mutacioni somatik ekziston në organizëm deri në vdekjen e tij, gjegjësisht mutacioni somatik *grumbullohet* në organizëm. Pos kësaj, ai i godet të gjitha indet, bile edhe ato të cilat nuk ndahen.

Në pajtim me vetinë e "grumbullimit", kemi të dhënën se qelizat normale in vitro, mund të mbahen me transplantim vetëm një kohë të caktuar. Pas kësaj, ato fillojnë të ndahen jorregullisht dhe vdesin. Gjatësia e jetës së tyre e matur me numrin e dyfishuar të popullatës së qelizave në kulturë *in vitro* i përgjigjet (përafërsisht) gjatësisë së jetës së llojit, të cilit i përkasin qelizat. Kjo sygjeron në ate se gjatësia e jetës së llojit është përcaktuar në qelizë; andaj, qelizat e reja nuk e përtërijnë organizmin e vjetër. Përfshirja e të gjitha indeve, grumbullimi i ndryshimeve të cilat nuk mund të fshihen më, si dhe gradualiteti i proceseve të plakjes, na lejojnë që me emërtimin e përbashkët të të gjitha ndryshimeve të plakjes të shpallim mutacionin somatik.

Dëmin më të madh mutacioni somatik do ta bëjë kur godet ndonjë nga gjenet, të cilët janë të rëndësishëm për përkthimin e informatave prej shënimit gjenetik në strukturën e aminoacideve në proteine. Këtu, para së gjithash bëjnë pjesë gjenet të cilët i përcaktojnë enzimet për përshkrimin e saktë të ADN dhe gjenet përgjegjëse për sintezën e enzimeve, të cilët marrin pjesë në riparimin e ADN. Mutacioni somatik në këto gjene do të shkaktojë çrregullim të ndërtimit të proteinave, njësoj siç e bënë këtë mutacioni somatik që e godet gjenin strukturor, vetëm se këtu frekuenca e gabimeve do të jetë aq e madhe sa të shkaktojë katastrofa të vërteta (angl. error catastrophy).

Mutacioni është ngjarje e rastësishme, e cila zë fill edhe me rastin e dyfishimit të ADN. Enzimet të cilat e udhëheqin procesin e përshkrimit nuk janë përkryeshëm të saktë, kështu që ndonjëherë u shpëton ndonjë detaj i gabuar (nukleotid). Gabimet e tilla i korigjojnë sistemet e ndërlikuara enzimatike, ku enzimet e veçanta e njohin gabimin, të tjerët e këpusin, të tretët e sjellin nukleotidin e vërtetë, të katërtit e lidhin në vendin e vërtetë, etj. Me mekanizëm të njëjtë korigjohen edhe dëmtimet e ADN të shkatuara me faktorin e jashtëm.

Mirëpo, sistemet enzimatike, përgjegjës për mbajtjen dhe riparimin e ADN, megjithatë në fund e lëshojnë

ndonjë gabim, kështu që lirisht mund të flasim për veprimin e volitshëm të tyre. Është gjetur se efikasiteti i enzimeve, përgjegjës për riparimin e ADN dallohen prej llojit në lloj dhe se ky dallim përafërsisht i përgjigjet gjatësisë së jetës së llojit: sa më shumë që jeton lloji, aq më efikas janë enzimet për riparimin e ADN. Andaj, është e mundur që efikasiteti i këtyre enzimeve e përcakton gjatësinë e jetës së individit të llojit (fig. 18-15).

cb) Gjenet që përcaktojnë gjatësinë e jetës

Siç kemi thënë më parë, përcaktimin e gjatësisë së jetës, si dhe të gjitha vetitë tjera të organizmave të gjallë, duhet kërkuar në gjenet strukturore. Diskutimi për enzimet përgjegjëse për riparimin e ADN sugjeron në gjenet, të cilët caktojnë këto enzime. Me këtë, rrethi i përcaktimit të gjatësisë së jetës mbyllet plotësisht (fig. 18-15): seleksionimi natyror vepron në gjene, të cilët i përcaktojnë enzimet për riparimin e ADN, cilësia e këtyre enzimeve përcakton frekuencën (shpejtësinë e grumbullimit) të mutacioneve somatike, kurse përcakton gjatësinë e gjithëmbarshme të jetës, gjegjësisht moshën në të cilën zë fill plakja. Seleksionimi natyror vepron njëkohësisht edhe në gjene, të cilët përcaktojnë shpejtësinë e fillimit të pjekurisë seksuale. Marrë në përgjithësi, mënyra më e pasigurt e jetës së llojit në ambient e kushtëzon zgjedhjen e gjeneve përgjegjëse për vetitë e enzimeve, të cilët riparojnë ADN. Llojet të cilat në natyrë jetojnë me jetë më të sigurtë, nuk janë të detyruara që të arrijnë shpejtë pjekurinë seksuale, kështu që seleksionimi natyror, kryesisht vepron në gjene të cilët i përcaktojnë enzimet për riparimin e ADN. Në këtë shembull, këto enzime duhet të jenë shumë efikas, në mënyrë që të pritet me durim dhe shëndosh pjekuria më e vonshme seksuale.

Sikundër që tashmë kemi thënë, teoria e përmendur nuk është vërtetuar deri në fund. Rezultatet, të cilët flasin në favor të saj (p.sh. korelimi i gjatësisë së jetës së llojit me gjatësinë e jetës së qelizave të saja in vitro dhe me efikasitetin e enzimeve të saja për riparimin e ADN) më tepër janë cilësior sesa sasior. Megjithatë, ajo tash për tash është më e plotësishme dhe më e bindshme, edhe logjikisht, edhe eksperimentalisht.

VI. Testet për vlerësimin e rritjes dhe zhvillimit

A. RRITJA NË GJATËSI DHE SHTIMI I MASËS TRUPORE

Matja e gjatësisë dhe peshës së trupit janë parametrat më të thjeshtë, në bazë të të cilëve e vlerësojmë rritjen fizike. Me atë rast, gjatësinë dhe peshën e trupit të të ekzaminuarëve e krahasojmë me masat përkatëse të grupit të të ekzaminuarëve të shëndoshë të gjinisë dhe moshës së njëjtë, të cilat janë të dhëna në formë të kurbave, apo të tabeleve.

Kurbat e rritjes së gjatësisë dhe peshës konstruktohen në bazë të të dhënave të papërpunuara statistikore të numrit të madh të të ekzaminuarëve të shëndoshë, të futur në sistemin koordinant në të cilin në apscisë vendoset mosha kronologjike e të ekzaminuarëve, ndërsa në ordinatë janë pesha apo gjatësia. Pos kurbës e cila i bashkon pikat e gjatësisë mesatare, gjegjësisht peshës së të ekzaminuarit të moshës së caktuar (percentili i 50-të), në këto grafikone janë të vendosura edhe kurbat, të cilat e shënojnë gjerësinë normale variabile biologjike të gjatësisë dhe lartësisë, duke krijuar në këtë mënyrë tufën e të ashtuquajturave kurba percentile (fig. 18-16).

Të gjithë ata të ekzaminuar, gjatësia dhe pesha e të cilëve zvogëlohet nën percentilen e 5-të (apo të tretë), gjegjësisht rritet mbi percentilen e 95-të (apo 97-të), dukshëm dallohet prej shumicës së madhe të të ekza-minuarëve të moshës së njëjtë. Kjo atëherë do të ishte arsye për kërkesën e shkakut të shtatit të shkurtër, apo të lartë, masës (peshës) trupore të madhe apo të vogël.

Ka po ashtu edhe grafikone me kurbat percentile të peshës së trupit për gjatësinë e caktuar, ku në apscisë është e vendosur gjatësia e trupit, ndërsa në ordinatë pesha trupore. Të gjithë individët, pesha e të cilëve është mbi percentilin e 97-të në krahasim me të ekzaminuarit e shëndoshë me lartësi të njëjtë janë tepër të rëndë (tepër të trashë), kurse ata, pesha e të cilëve është nën percentilen e 3-të në krahasim me të ekzaminuarit e shëndoshë, janë me peshë tepër të vogël (tejet të ligshtë).

B. RRITJA E PERIMETRIT TË KOKËS

Kurbat percentile po ashtu shërbejnë për vlerësimin e perimetrit të kokës (që ka rëndësi të posaçme në praktikën psikiatrike). Në këtë rast, në sistemin koordi-nant, në apscisë vendoset mosha, ndërsa në ordinatë perimetri i kokës i matur përmes ballit dhe zverkut (prapakokës).

C. VLERËSIMI I PJEKURISË

1. Përcaktimi i moshës kockore

Në mesin e fëmijëve të moshës së njëjtë, jo rrallë ekzsistojnë dallime të dukshme në shpejtësinë e rritjes dhe pjekurisë së funksioneve dhe organeve të posaçme. Disa fëmijë zhvillohen shpejtë dhe hyjnë heret në pubertet, kurse të tjerët zhvillohen më ngadalë dhe në pubertet hyjnë më vonë. Po ashtu edhe pjekuria e funksioneve të veçanta fiziologjike te fëmijët nuk përcjell paralelisht kurbën e tyre të rritjes së përgjithshme. Të gjitha këto janë shkak pse dy fëmijë të moshës së njëjtë dhe me gjatësi të njëjtë, ndonjëherë mund të dallohen dukshëm duke marrë parasysh shkallën e arritur të pjekurisë. Metoda më së shpeshti e përdorur në vlerësimin e shkallës së pjekurisë është vlerësimi retgenologjik i pjekurisë së ashtit. Me te fitohen të dhëna për të ashtuquajturën *pjekuri kockore,* apo *moshë kockore* e të ekzaminuarit.

Në praktikën e përditshme, për këtë qëllim më së shpeshti krahasohen fotografitë e rentgenit të pjesës karpale të dorës së majtë me një varg fotografishë standarde në atlaset përkatëse, kurse më të njohurit janë atlaset e Greulich-ut dhe Pylej-it.

Mënyra tjetër e vlerësimit të pjekurisë kockore është aplikimi i metodës së Tanner-it dhe Whitehouse-it (metoda-TW2). Numri dhe madhësia e kockave karpale, epifiza e radiusit dhe ulnës, si dhe eshtrave të gishtërinjëve shprehen

numerikisht në poena. Pastaj mbledhen poenat pët të gjitha kockat, të cilat janë vlerësuar dhe mosha kockore lexohet nga kurbat ekzistuese percentile.

Me vlerësimin e pjekurisë kockore, si me njërin nga parametrat më të sigurtë të pjekurisë somatike, mundet më sakt sesa me moshën kronologjike, shtatlartësinë dhe peshën trupore, me probabilitet të caktuar të parashihet fillimi i pubertetit.

Te fëmijët, te të cilët pjekuria kockore ngec në krahasim me moshën kronologjike, puberteti rëndom do të fillojë më vonë, ndërsa nëse pjekja e kockave është e shpejtuar, puberteti do të fillojë më heret. Si një nga shenjat e zhvillimit fillestar të pubertetit konsiderohet dukja e ashtit sezamik në tetivën e aduktorit të gishtit të madh të këmbës, i cili te vashëzat paraqitet mesatarisht në moshën 10,5 vjeçare, kurse te djemtë në moshën 12,5 vjeçare.

2. Zhvillimi i dhëmbëve

Dhëmbët qumështorë (denticioni i parë), paraqiten midis muajit të pestë dhe të nëntë të jetës dhe atë, së pari prerësit qendror të poshtëm, pastaj prerësit qendror dhe lateral të sipërm. Pas përfundimit të vitit të parë të jetës, fëmijët rëndom kanë 6 deri 8 dhëmbë. Denticioni i parë përfundon në muajin e 24-të deri 26-të, deri kur dalin të gjithë 20 dhëmbët qumështorë. Numri i dhëmbëve qumështorë, të cilin fëmija duhet ta ketë në moshën e caktuar përafërsisht përcaktohet edhe sipas formulës: numri i muajve minus 6. Për shembull, fëmija 18 muajsh duhet t`i ketë 12 dhëmbë. Në daljen e dhëmbëve ka variacione të mëdha fiziologjike, kështu që në fëmijën përndryshe plotësisht të shëndoshë, të moshës një vjeçare, mund të gjinden vetëm dy dhëmbë, apo në të kundërtën, qysh në lindje mund të gjenden 1 apo 2 dhëmbë.

Dalja e dhëmbëve të përhershëm (denticioni i dytë) fillon në moshën gjashtë apo shtatë vjeçare. Së pari dalin dhëmballët e parë dhe prerësit e poshtëm qendrorë. Të fundit dalin dhëmballët e dytë të përhershëm dhe atë në moshën 13 vjeçare. Shumë më vonë, ndonjëherë në decenien e tretë të jetës, dalin dhëmballët e tretë apo "dhëmbët e pleqërisë". Në bazë të numrit të dhëmbve të përhershëm të dalë midis moshës 6 e 13 vjeçare, me ndihmen e tabelave përkatëse, mund të përcaktohet pjekuria apo e ashtuquajtura *moshë e dhëmbve*, ngjashëm si edhe mosha kockore, mirëpo, mosha e dhëmbve është më pak e sigurtë.

Tabela 18-10. *Zhvillimi i gjinjëve*

STADI I	- Stadi infantil, i cili zgjatë prej lindjes deri në fillimin e ndryshimeve të pubertetit
STADI II	- Stadi i sythit. Gjiri dhe pupilla janë të ngritura sikur një kodërz e vogël; rritet diametri i areolës
STADI III	- Gjiri dhe areola rriten edhe më dhe duken si "gjiri i vogël i rritur" me kontura të njëtrajtshme të rrumbullakësuara.
STADI IV	- Areola dhe papilla rriten edhe më shumë duke krijuar kodërzën dytësore, e cila projektohet mbi konturat e pjesës tjetër të gjirit
STADI V	- Gjiri tipik, plotësisht i zhvilluar me kontura të lëmuara. Ngritja dytësore, prezente në stadin IV, humbet.

Tabela 18-11. *Zhvillimi i qimeve pubike*

STADI I	- Stadi infantil, në të cilin nuk ka rritje të vërtetë të qimeve të pubisit, megjithëse mund të ekzistojnë qimet e imëta, të buta, të ngjashme me ato të murit të barkut.
STADI II	- Rritja e pakët e qimeve padukshëm të pigmentuara në labie, apo në bazë të penisit.
STADI III	- Qimet janë më të mbyllta dhe më të vrazhda, zgjërohen mbi mons pubis dhe në të dy anët e vizës mediale.
STADI IV	- Qimet sikur te të rriturit, por e mbulojnë sipërfaqën më të vogël dhe nuk zgjërohen në anën e brendshme të kofshës.
STADI V	- Qimet zgjërohen në anën e brendshme të kofshëve, të radhitura si trekëndësh i përmbysur te femrat, ndërsa duke u zgjëruar në drejtim të kërthizës te meshkujt

Tabela 18-12. *Zhvillimi i organit të jashtëm mashkullor*

Penisi dhe skrotumi	
STADI I	- Stadi paraadoleshent, i cili zgjatë prej lindjes e deri në fillim të pubertetit. Dukja themelore e testiseve dhe skrotumit gjatë kësaj kohe ndryshon pak, edhe pse madhësia e gjithëmbarshme rritet pak.
STADI II	- Rritja e testiseve dhe skrotumit, dukja e të skuqurit dhe ndryshimi i konzistencës së lëkurës së skrotumit.
STADI III	- Penisi rritet në gjatësi dhe në masë më të vogël në diametër. Testiset dhe skrotumi poashtu janë diç më të mëdhenj.
STADI IV	- Gjatësia dhe trashësia e penisit dukshëm janë të rritura, kurse është zhvilluar edhe gllansi. Testiset dhe skrotumi janë rritur, ndërsa lëkura e skrotumit ka marrë ngjyrë të mbyllur.
STADI V	- Me madhësi dhe formë, organi seksual plotësisht i zhvilluar.

Ç. PARASHIKIMI I GJATËSISË PËRFUNDIMISHT TË ARRITUR

Te fëmijët me moshë mbi gjashtë vjeçare, në bazë të të dhënave të gjatësisë mesatare të prindëve, si dhe të gjatësisë së fëmijës dhe pjekurisë kockore, me ndihmën e tabelave prognostike (të Bayley-it, Pineaue-it dhe Marshall-it dhe Tanner-it), është e mundur që me gabim të caktuar të parashikohet se cila do të jetë gjatësia përfundimisht e arritur. Më thjeshtë, por në mënyrë shumë më joprecize, gjatësia definitive mund të parashikohet edhe në bazë të matjeve longitudinale të gjatësisë me supozim se fëmija do ta përfundojë rritjen në percentilen, të cilës i ka takuar gjatë fëmijërisë.

D. LLOGARITJA E SIPËRFAQES SË TRUPIT

Nevojat ditore për lëngje, kalori dhe proteine, si dhe dozat e barërave dhe të substancave që përdoren në testet e ndryshme të ngarkimit, korelojnë më mirë me sipërfaqen e trupit, sesa me

gjatësinë dhe peshën. Pranë gjatësisë dhe peshës së njohur, sipërfaqen trupore mund ta llogarisim përafërsisht sipas nomogrameve. Sa për orientim, duhet ditur se sipërfaqja mesatare trupore e të posalindurit është 0,25 m^2, fëmijës dy vjeçar 0,50, pesë vjeçar 0,75, nëntë vjeçar 1,0, dymbëdhjetë vjeçar 1,25 kurse e personit të rritur 1,75 m^2.

E. KRITERET PËR VLERËSIMIN E ZHVILLIMIT TË PUBERTETIT

Si rezultat i veprimit të hormoneve seksuale në pubertet, zhvillohen karakteristikat dytësore seksuale, të cilat sot vlerësohen sipas kritereve të mirënjohura dhe të pranuara të Tanner-it dhe tabelave (tab. 18-10, 11 dhe 12).

Duhet pasur parasysh se lëkundjet fiziologjike, të cilat kanë të bëjnë me fillimin e pubertetit janë shumë të gjera. Të mëdha janë edhe lëkundjet në kohën prej paraqitjes së karakteristikave të para dytësore seksuale e deri te arritja e pjekurisë së plotë seksuale. Mosha mesatare e fillimit të pubertetit te vashëzat te ne është 10 vjet. Karakteristika e parë e cila vërehet rëndom është zhvillimi i gjinjëve. Te djemtë, zhvillimi i pubertetit fillon më vonë, kështu që mosha mesatare e fillimit të zhvillimit të pubertetit te ne është rreth 12 vjet. Karakteristika e parë e dukshme seksuale është rritja e testiseve.

19

Transformimi malinj dhe rritja

Përmbajtja

I. Karcinogjeneza (M. Jurin, M. Taradi dhe S. Gamulin) 501
A.KARCINOGJENEZA KIMIKE 501
1. Aktivimi i karcinogjenëve kimikë 502
a) Ndryshimet metabolike dhe aktivimi i parakarcinogjenëve 502
b) Reakcioni i karcinogjenëve me përbërësit e qelizës 503
c) Rëndësia e dozës së karcinogjenëve dhe kohës së aplikimit të tyre 504
2. Inicimi dhe promovimi i transformimit malinj 505
a) Inicimi 505
b) Promotorët dhe promovimi i transformimit malinj 505
B. KARCINOGJENEZA FIZIKE 505
1. Rrezatimi jonizues 505
2. Rrezet ultravioletе 506
C. KARCINOGJENEZA BIOLOGJIKE 506
1.Virusët onkogjenë 506
a) Vetitë e virusëve onkogjenë 506
b) Pasojat e hyrjes së virusit në qelizë 506
c) Virusët në patogjenezën e formacioneve të reja malinje te njerëzit 506
2. Onkogjenët dhe antionkogjenët 508
a) Veprimi i onkogjenëve dhe antionkogjenëve 509
b) Aktivimi i onkogjenëve 511
c) Inaktivimi i onkogjenëve 513
ç) Ndryshimet e shumëfishta gjenike në patogjenezën e transformimit malinj 514
II. Faktorët etiopatogjenik të transformimit malinj të qelizave të njeriut (M. Jurin dhe M. Taradi) 514
A.FAKTORËT GJENETIKË 515
B. AMBIENTI 516
III. Qelizat malinje (M.Jurin, M. Taradi) 516
A. KARAKTERISTIKAT METABOLIKE 516
1. Përqëndrimi i glukozës dhe shfrytëzimi i saj në tumor 516
2. Vetitë tjera të metabolizmit të qelizës tumorale 517
B. KARAKTERISTIKAT FUNKSIONALE 517
C. KINETIKA E RRITJES MALINJE 517
1. Rritja e tumorit 517
2. Klonet e qelizave tumorale 519
3. Raportet midis qelizave në tumor 519
IV. Raportet e tumorit dhe shtëpiakut (M.Jurin dhe M. Taradi) 519
A. RAPORTET NË NIVELIN E QELIZËS 519
1. Qelizat, të cilat e përbëjnë tumorin 520
2. Krijimi dhe rritja e tumorit 520
3. Angiogjeneza në tumor 521
B. RAPORTET TOPOGRAFIKE NË NIVELIN E INDEVE DHE ORGANEVE 521
1. Karakteristikat e rritjes lokale të tumorit 521
2. Metastazat e tumorit në organet tjera 521
3. Veprimet lokale të rritjes së tumorit 522
C. RAPORTET METABOLIKE 522
1. Kompeticioni i tumorit dhe shtëpiakut për substancat 522
2. Çrregullimet e metabolizmit indor dhe tajimit të gjëndrave 523
Ç. RAPORTET IMUNOLOGJIKE 523
1. Antigjenët tumoral 523
2. Reakcioni imunologjik në tumor 523
3. Evitimi i tumorit mbrojtjes imunologjike 524
D. FISPATOLOGJIA E SINDROMËS PARANEOPLASTIKE 524
1. Sindroma kahektike 524
2. Ngritja e temperaturës së trupit 524
3. Ndryshimet në gjak 524
4. Çrregullimet hormonale 525
V. Testet e transformimit malinj dhe rritjes (M.Jurin dhe M. Taradi) 525
A. TESTET E KARCINOGJENEZËS 525
1. Testi i Amesit 525
2. Testi i Devoretit 525
B. TESTI TRANSFEKTIV 526

Transformimi malinj është formë specifike e sjelljes së qelizës së gjallë (indit), por faktorët e përfshirë në transformimin malinj janë më të ndërlikuar prej atyre të cilët janë përgjegjës për devijimet tjera nga normalja. Karcinogjeneza përfshinë shkaktarët e transformimit malinj të qelizave, si dhe mënyrat e veprimit të tyre, shkurtimisht etiologjinë dhe patogjenezën e sëmundjes tumorale. Shkaktar i transformimit malinj të qelizës mund të jetë një varg substancash kimike, rrezatimet e ndryshme dhe virusët.

I. Karcinogjeneza

A. KARCINOGJENEZA KIMIKE

Karcinogjenikët kimikë janë grup i larmishëm i ksenobiotikëve të ndryshëm inorganik dhe organik, si dhe substancave endogjene, të cilat mund të transformojnë qelizën. Janë selektivë ndaj indeve dhe llojeve të organizmave. Disa prej këtyre substancave janë

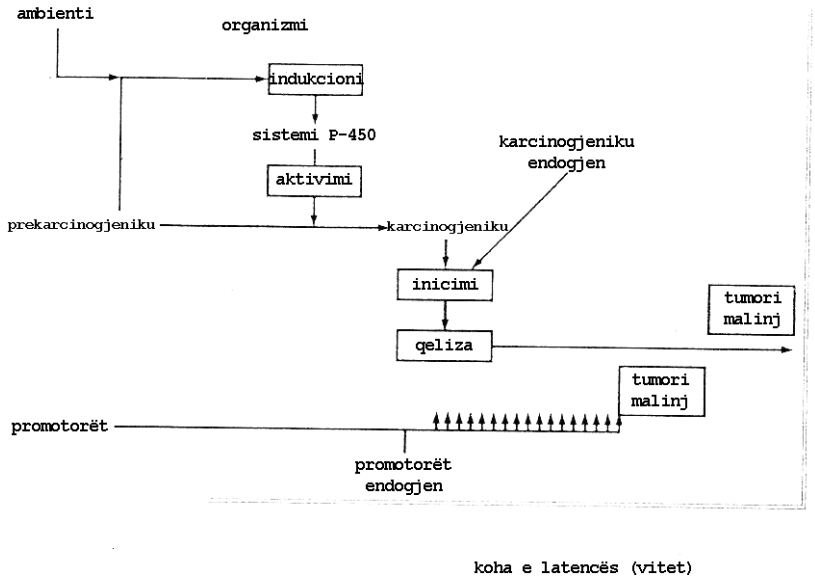


Figura 19-1. *Karcinogjeneza kimike. Shumica e karconogjenikëve kimikë në ambient është në formë joaktive (parakancerogjenikët), të cilët aktivohen me biotransformim në organizëm. Biotransformimin e ekzekutojnë monooksigjenazat polisubstrate (P-450), të cilat i indukojnë shumë parakancerogjenikë. Karcinogjenikët endogjenë dhe ekzogjenë shkaktojnë ndryshimet e para, të cilat qelizën e orientojnë kah transformimi malinj (inicimi), i cili zë fill pas latencës së gjatë. Latencën mund ta shkurtojnë promotorët.*

përherë në ambient, kurse shumë syresh janë prodhim i industrisë kimike: si prodhime përcjellëse, anësore, apo sintetizohen si prodhime të reja, për të cilat më pas vërtetohet karcinogjeniteti. Shumica e karcinogjenikëve në ambient gjenden në formë të parakancerogjenikëve joaktivë. Vetëm pas transformimit në organizëm këta parakancerogjenikë kalojnë në karcinogjenikë aktivë (fig. 19-1).

1. Aktivimi i karcinogjenikëve kimikë

Karcinogjenikët potencial gjenden në ambientin në të cilin njeriu mund të jetë i ekspozuar profesionalisht, apo në organizëm futen në jetën e përditshme (konzervansët, disa barëra dhe të ngjashme). Në tab. 19-1, është dhënë lista e disa karcinogjenikëve dhe vendeve në organizëm, në të cilët ata shkaktojnë tumor. Karcinogjenikët më të shpeshtë i takojnë grupit të karbohidrateve ciklike, amineve aromatike dhe azo-ngjyrave, por karcinogjenikët mund të jenë edhe metalet e ndryshme. Në të shumten e rasteve, këta karcinogjenikë janë *parakarcinogjenikë,* të cilët në shtëpiakun duhet të përjetojnë përpunimin e mëtejmë dhe të arrijnë karcinogjenitetin. Për dallim prej tyre, agjenset alkilizuese janë karcinogjenë në atë formë, në të cilën gjenden në natyrë. Karcinogjenikët mund të gjenden në ushqim si ndotës (aflatoksina), apo krijohen gjatë përgatitjes së tyre (piroliza). Disa karcinogjenikë krijohen në organizëm. Për shembull, prej amineve dytësore apo tretësore në reakcion me acidin azotik (i cili krijohet në lukth me reakcionin e acidit të lukthit dhe nitriteve, të cilët janë konzervanse të shpeshtë), krijojnë nitrozaminet, nitrozo-bashkëdyzimet, të cilat kanë veprim karcinogjen në kafshët eksperimentale. Vitaminat C dhe E frenojnë krijimin e tyre. Edhe disa citostatikë janë karcinogjenë, e kjo posaçërisht është e rëndësishme kur përdoren te fëmijët. Në të vërtetë, është vërejtur paraqitja e pastajme e tumorit të dytë te disa pacientë, të cilët në fëmijëri janë mjekuar me kemoterapi dhe janë shëruar nga tumori parësor. Thuhet se rreziku nga krijimi i tumorit të dytë për shkak të veprimit kemoterapeutik të parit është 7 - 12%.

Karcinogjenikët kimikë mund të jenë edhe substanca endogjene, të cilat krijohen në organizëm. Sot i kushtohet kujdes i posaçëm veprimit mutagjen, e kështu edhe atij karcinogjen të radikaleve të lira të oksigjenit (shih kapit. e 10-të, X).

a) Ndryshimet metabolike dhe aktivimi i parakancerogjenëve

Ndryshimet metabolike, me të cilat parakancerogjenët shndërrohen në kancerogjenë, janë të njëjta me biotransformim dhe me aktivimin e ksenobiotikëve të tjerë (shih kapit. e 21.të, II. D). Më së shpeshti këto janë oksidime dhe hidroksilime të grupeve të veçanta atomike të molekulave të monooksigjenazave polisubstrate, të cilat përmbajnë citokrom P-450. Ky sistem enzimatik përbëhet prej disa qindra enzimeve, kështu që në tërësi

vepron në një numër të madh të ksenobiotikëve të ndryshëm. Sistemi i monooksigjenazave polisubstrate është i vendosur në rrjeten e lëmuar endoplazmatike të gati të gjitha qelizave, por është në numër larg më të madh në hepatocite (shih kapit. e 30-të, I. C).

Tabela 19-1. *Karcinogjenikët kimik dhe vendi i krijimit të tumoreve të cilët i shkaktojnë*

SUBSTANCA	VENDI I KRIJIMIT TË TUMORIT
Kontakti profesional	
- aminet aromatike	mëshigëza urinare
- arseni	lëkura dhe bronket
- azbesti	bronket, pleura dhe peritoneumi
- benzeni	palca kockore
- bis(kloretil)etri	bronket
- bis(kloretil)sulfidi	sistemi i frymëmarrjes
- bloza, katranet dhe vajërat	lëkura dhe mushkëritë
- pluhuri i drurit	sinuset e hundës
- kadmiumi	prostata
- kromi	bronket
- avullimi gjatë zierjes	bronket
- xehet e niklit	bronket dhe sinuset e hundës
- vinil kloridi	mëlçia
Barërat	
- bashkëdyzimet alkilizuese (psh. Melfalani dhe ciklofosfamidi)	mëshigëza urinare, indi gjak formues
- steroidet anabolike	mëlçia
- arseni	lëkura
- dietil-stilbestroli	vagina
- fenacetina	mëshikëzat
- substancat imunosupresive	indi limfatik
- kontraceptivët oral	mëlçia
Të tjerat	
- aflatoksina	mëlçia
- pirja e duhanit	bronket, hapësira e go-jës, gryka, ezofagu, la-ringu, pankreasi dhe më-shikëza urinare

Karcinogjeniteti i parakancerogjenikëve të veçantë për llojet e veçanta apo të tipeve të llojeve të njëjta, varët nga përfaqësueshmëria e enzimeve të veçanta në sistemet, të cilat aktivojnë grupet e caktuara të bashkëdyzimeve. Andaj, substanca e caktuar mund të jetë karcinogjene për njerëz, por jo edhe për kafshët eksperimentale dhe anasjelltas, që është e rëndësishme të kemi parasysh kur të shqyrtohen provat e karcinogjenitetit të substancës së caktuar.

Veti shumë e rëndësishme e monooksigjenazave polisubstrate është induktiviteti i tyre. Shumë ksenobiotikë, e midis tyre edhe parakancerogjenikët e shumtë indukojnë (stimulojnë sintezën e molekulave të reja) të monooksigjenazave polisubstrate. Në këtë mënyrë, parakarcinogjenikët shpejtësojnë aktivizimin vetanak. Induktiviteti i monooksigjenazave polisubstrate është i përcaktuar gjenetikisht, kështu që njerëzit në të cilët ksenobiotikët indukojnë më dukshëm monooksigjenazat polisupstrate kanë edhe rrezik më të madh të fitojnë tumore malinje, të cilët i shkaktojnë karcinogjenikët kimikë. Për shembull, shumë të dhëna tregojnë se te duhanëpirësit, induktiviteti i lartë i monooksigjenazave polisubstrate shumëfisht e rritë rrezikun për zhvillimin e karcinomës së mushkërive.

Me disa shembuj, do të tregojmë aktivimin e karcinogjenikëve kimikë. Kështu 2-acetil-amino-fluoreni (AAF) në mëlçi të disa kafshëve mund të përpunohet në N-hidroksi-AAF, gjë që është edhe shkalla e parë e krijimit të karcinogjenikëve. Përkundër kësaj, në mëlçi të kavies nuk ka enzime, të cilat e katalizojnë reakcionin e përmendur, kështu që për ta AAF nuk është karcino-gjenik.

Edhe karbohidratet ciklike aktivizohen në organizëm. Së pari shkaktohet epoksidimi i tyre (oksigjeni lidhet në dy atome mes veti të lidhura në molekulë), kurse produkt përfundimtar është diol-epoksidi. Epoksidimi ngjanë edhe me aflatoksinën dhe vinilkloridin.

Edhe format tjera të shndërrimit metabolik janë të rëndësishme në karcinogjenezë. Kështu, nitrozaminet me oksidim shndërrohen në radikale shumë reaktive alkilizuese, kurse bashkëdyzimet-nitro heterociklike redukohen në derivatet hidroksi-amine.

b) Reakcioni i karcinogjenikëve me përbërësit qelizorë

Reakcionet fillestarë, të cilët e shkaktojnë transformimin malinj janë dëmtime kimike të ADN (shih kapit. e 2-të, I), me karcinogjenikët e aktivuar. Që dëmtimet e tilla vërtetë të shkaktojnë transformimin malinj, ato duhet të evitojnë sistemin e riparimit të ADN dhe të shkaktojnë mutacione somatike të gjeneve, të cilët e rregullojnë shumëzimin qelizor (proonkogjenet dhe antionkogjenet, shih më vonë). Pos çrregullimeve gjenike është e mundur që edhe çrregullimet epigjenike, për shembull prishjet e rregullimit të shprehjes gjenike të shkaktojnë transformimin malinj.

Transformimi malinj është proces i shumëfisht, me të cilin grumbullohen mutacionet e gjeneve të ndryshme. Andaj procesi i transformimit malinj prej veprimit të parë karcinogjen të ksenobiotikut deri te paraqitja e tumorit malinj rëndom është i gjatë, me latencë të gjatë e cila te njerzit vlerësohet në disa vjet.

Karcinogjenikët e shumtë kimikë kanë veprime karakteristike në dezoksinukleotide dhe shkaktojnë mutaci-one plotësisht të caktuara.

I ashtuquajturi *karcinogjeniku përfundimtar,* i përpunuar, ka jashtëzakonisht pak elektrone meqë i ka humbur në proceset oksiduese; andaj është shumë elektrofil. Edhe disa metale të veçanta, si beriliumi, kadmiumi, nikli dhe plumbi në formën jonike janë *elektrofilë*, kështu që në këtë mënyrë mund të veprojnë si karcinogjen. Në organizëm mund të zënë fill edhe bashkëdyzimet organike elektrofile të këtyre metaleve. Elektrofiliteti është veti themelore e substancave kimike, të cilat reagojnë me pjesët e ndryshme të qelizave dhe shkaktojnë transformim malinj.

Në qelizë, ekzistojnë normalisht substancat elektro-file, të cilat gjatë metabolizmit normal, përmes lidhjeve kovalente, reagojnë me përbërësit normalë të bërthamave qelizore. Atëherë

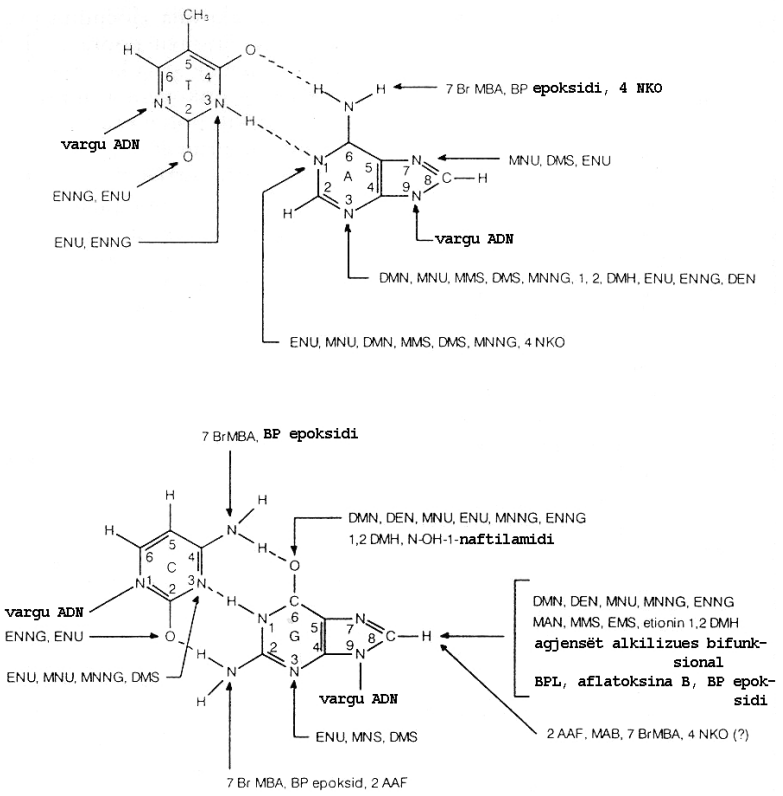


Figura 19-2. *Vendet në të cilat karcinogjenikët aktivë reagojnë me bazat ADN. Shkurtesat: T = timina; A = adenina, C = citozina; G = guanina; MNU = N-metil-N-nitrourea; ENU = N-etil-N-nitrourea; ENNG = N-etil-N'-nitrozoguanidina; 7 Br MBA = 7-bromo-metil-benz(a)antraceni; BP epoksidi = benz(a)pireni-7,8-dihidrodiol-epoksidi; 4 NKO = 4-nitrokinolinë-N-oksidi; DMS = dimetil-sulfati; DMD = dimetilnitrozamina; MMS = metilmetansulfonati; MNNG = N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidina; 1,2 DMH = 1,2-dimetilhidrazina; DEN = dietilnitrozamina; N-0H-1-naftilamina = N-hidroksi-1-naftilamina; 2AAF = 2-acetilaminofluoreni; MAM = metilazoksimetanoli; EMS = etilmetansulfonati; BPL = b-propiolaktoni; MAB = 4-metilaminoazobenzena.*

komponentet elektrofile dhe nukleofile krijohen dhe shoqërohen sipas radhitjes së caktuar, nën kontrollin enzimatik. Përkundër kësaj, forma shumë reaktive e karcinogjenikut kimik lidhet në përbërësit nukleofil qelizor pa dallim më të madh dhe gati gjithëherë pa pjesëmarrjen e enzimeve. Disa nga këto reakcione shkaktojnë fillimin e transformimin malinj, kurse të tjerat, pranë një varg reakcionesh enzimatike, shkaktojnë zbërthimin dhe inaktivimin e pjesës së dozës së marrë të karconigjenikut.

Pos lidhjeve të përmendura kovalente, mund të krijohen edhe interaksionet e forta jokovalente të karcinogjenikëve me makromolekula. Me këto lidhje, makromolekula mund të ndryshohet funksionalisht përkohësisht, kurse ky ndryshim mund të jetë mjaftueshëm i gjatë sa për të orientuar ndryshe qelizat-bija. Kjo ndodh kur karcinogjeniku ka vepruar në fazën-S të ciklit qelizor. Ka zënë fill bartja jopërkatëse në qelizat pasardhëse, molekulat qelizore janë ndryshuar, edhepse askund nuk është mbajtur as pjesa e molekulës karcinogjenike: tumori zë fill si të ishte mbajtur karcinogjeniku.

Ekzistojnë shumë makromolekula me të cilat reagojnë reaktantët elektrofilikë. Krahas ADN dhe ARN këto janë edhe molekulat e proteinave. Fig. 19-2 preze-nton vendin ku në bazat purine dhe pirimidine mund të reagojnë karcinogjenikët. Shihet se praktikisht në secilin vend reaktiv mund të reagojnë edhe nga disa karcinogjenikë. Më të rëndësishmit konsiderohen lidhjet e hidrogjenit midis bazave ADN; për shkak të ndryshimeve të tyre çrregullohet edhe kodimi dhe si pasojë zë fill transformimi malinj.

c) Rëndësia e dozës së karcinogjenikëve dhe kohës së aplikimit të tyre

Karcinogjeniteti i ndonjë substance varet dukshëm nga sistemet metabolike të shtëpiakut, meqë ato rëndom e përpunojnë substancën ashtu që ajo bëhet karcinogjenik i fortë. Është fakt se është më i fortë ai karcinogjenik përfundimtar i cili lidhet më mirë me proteina dhe nukleotide. Edhe doza e vogël e karcinogjenikut të fortë për një kohë të shkurtë shkakton shumë tumore.

Në veprimin e karcinogjenikut duhet dalluar *kohën e latencës dhe numrin e tumoreve të krijuara*. Veprimet e dozave të vogla mblidhen, kurse me atë rast doza e gjithëmbarshme e karcinogjenikut e nevojshme për zanafillen e tumorit varët nga shpeshtësia e dhënies. Dhënia më e gjatë e dozave të vogla kafshëve eksperi-mentale shkakton tumor edhe atëherë kur organizmi ka marrë më pak karcinogjenik sesa kur doza më e madhe është dhënë për një kohë më të shkurtër. Kjo paraqitje e tumoreve pas dozave të vogla dhe latencës së gjatë me gjasë zë fill për arsye se paraqitja e tumoreve bie në pleqëri më të shtyer

të kafshës, kur ajo është me rezistencë më të dobët në shumëzimin e qelizave të ndryshuara (shih më vonë). Me gjasë kjo dukuri është pasojë e faktit se gjatë latencës më të gjatë qelizat e ndryshuara edhe vet mund të shumëzohen në numër më të madh. Në anën tjetër, shpesh karcinogjenikët janë toksikë, kështu që dozat e mbysin qelizën e goditur andaj në këtë rast nuk zhvillohet tumori. Po ashtu duhet marrë parasysh se karcinogjeniku është i dëmshëm për qelizat normale, por jo edhe për qelizat e ndryshuara (në të cilat ka ndikuar) kështu që me veprimin e tij shkaktohet zgjedhja e qelizave (malinje), të cilat mbijetojnë dhe japin më shumë tumore të dukshme makroskopikisht. Këta shembuj, sugjerojnë në ndërlikueshmërinë e raporteve midis karcinogjenikëve, qelizave dhe organizmit.

2. Inicimi dhe promovimi i transformimit malinj

Hapi fillestar i karcinogjenezës kimike, zhvillohet në fokusin e caktuar dhe quhet *inicimi*. Më vonë, shumëzimin e qelizës së ndryshuar e cila mundëson paraqitjen e tumorit e quajmë *promocion.*

a) Inicimi

Aktivimi i karcinogjenikëve, të cilit i bashkangjitet lidhja e tij për ADN nuk guxon të barazohet me inicimin e karcinogjenezës. Procesi i inicimit kalon bile nëpër dy shkallë. E para është biokimike, në të cilën ende mund të shkaktohet riparimi i dëmtimit; në të bashkangjitet e dyta e cila zë fill pas disa ndarje të qelizës së "goditur"; me të përforcohen mutacionet somatike dhe ndryshimet vijuese në qelizë. Kjo komponentë më se e nevojshme proliferative e inicimit, e kufizon mundësinë e zanafillës së tumorit në organet në të cilët indet rëndom nuk proliferojnë (pankreasi, mëlçia, veshka, mëshikëza urinare, truri). Mirëpo, dëmtimet përcjellëse të indeve në të cilat lidhen proceset shëruese, mund të sigurojnë edhe këtë komponentë (shih më vonë).

Fakti se shumëzimi i qelizave është komponentë më se e nevojshme e inicimit të tumorit, shpjegon ndieshmërinë e theksuar të fetusit dhe të sapolindurit në karcinogjenikë, e me gjasë edhe frekuencën relativisht të lartë të tumoreve në decenien e parë të jetës. Është me rëndësi të theksohet se fetusi i njeriut, si dhe fetusi i brejtësve (miu, miu i madh) që në fazën më të hershme mund t'i aktivojë karcinogjenikët e ndryshëm. Andaj, ai mund të jetë më i ndieshëm në ndikimin e kemikalieve, sesa kafshët e rritura eksperimentale në të cilat ekzaminohet veprimi karcinogjenik.

b) Promotorët dhe promocioni i transformimit malinj

Promotorët janë substanca, të cilat nuk kanë veprim karcinogjen, por stimulojnë veprimin e karcinogjenikëve, duke zvogëluar latencën prej fillimit të veprimit të karcinogjenikëve deri te paraqitja e transformimit malinj. Veprimi i promotorëve kryesisht është me rrugën e nxitimit të sintezës së ADN dhe shumëzimit të qelizave, gjë që mundëson që veprimet e karcinogjenikëve të fiksohen. Shembull tipik i promocionit të veprimit të vajit të krotonit, i cili e përmbanë substancën vepruese estrin forbol. Kjo substancë shkakton inflamacionin dhe shumëzimin e qelizave të epidermit. Nëse lëkura e kafshës eksperimentale pas aplikimit të karcinogjenikut lyhet me vajin e krotonit, tumoret do të zhvillohen më shpejtë dhe në numër më të madh. Si promotor veprojnë edhe hormonet, për shembull estrogjenet për krijimin e karcinomës së endometriumit dhe gjirit. Tymi i cigares përmban shumë karcinogjenikë, por edhe promotorë. Përveç kësaj, si promotorë të shoqëruar me tymin e cigares veprojnë edhe azbesti, edhe nikeli. Meqë promotorët e shkurtojnë latencën dhe rrisin shpeshtësinë e transformimit malinj, në luftë kundër kancerit është i rëndësishëm edhe eliminimi i tyre nga ambienti.

B. KARCINOGJENEZA FIZIKE

Faktorët fizikë nga ambienti mund të shkaktojnë transformimin malinj të qelizës. Këto më së shpeshti janë valët elektromagnetike, të cilat në qelizë shkaktojnë jonizimin dhe dëmtimin e ADN. Pos rrezatimit, nga burimet natyrore (rrezatimi kozmik, rrezet UV të dritës së diellit, izotopet radioaktive nga toka dhe uji), ka edhe rrezatim nga aparatet e ndryshëm medicinal dhe industrial nuklear. Rëndom në karcinogjenezën fizike, bëhet fjalë për veprimet e rrezatimit jonizues dhe ultraviolet si faktorët shkaktues kryesorë.

1. Rrezatimi jonizues

Rrezatimi jonizues vepron në atë mënyrë që në qelizë nga molekula e ujit nxjerr një elektron me çka zënë fill radikalet e ndryshëm (shih kapit. e 20-të, IV. B), të cilët e dëmtojnë molekulen e ADN dhe shkaktojnë transformimin malinj. Mirëpo, është e mundur që rrezatimi t'i dëmtojë mekanizmat kontrollues të qelizës, kështu që aktivohet veprimi onkogjen i viruseve, të cilët gjenden në qelizë. Që të veprojnë si karcinogjen, dozat e rrezatimit duhet të jenë të mëdha.

Indi limfatik, tireoida, gjiri dhe mushkëritë janë më të ndieshmit në veprimet karcinogjenike të rrezatimit. Llogaritet se në vendet e përmendura, dozat e rrezatimit prej 1×10^{-2} Gy në vjet në një milion njerëz shkaktojnë vdekje për shkak të tumoreve në 77 - 226 të rrezatuar (vlera mesatare 150) (Gjerësia e kësaj llogarie sugjeron në pasigurinë e madhe të vlerësimit të tillë).

Duket se veprimit karcinogjen të rrezatimit duhet shtuar edhe mundësinë e veprimit sinergjik me një varg karcinogjenikësh të tjerë (p.sh. kimik), të aplikuar në doza të vogla. Në pajtim me këtë ekzistojnë të dhënat se te punëtorët në xeheroret e uranit të cilët pijnë duhan, tumori i mushkërive zhvillohet dhjetëfish më shpesh sesa te joduhanxhinjët.

2. Rrezet ultraviolete

Rrezet e diellit (ultraviolete) janë karcinogjenikë të fortë. Llogaritet se shkaktojnë më se 50% të tumoreve (të shkaktuar me të gjithë shkaktarët e mundshëm). Kryesisht këto janë karcinomat relativisht beninje të lëkurës, që eliminohen lehtë (pos melanomeve, këto tumore kryesisht nuk jepen në statistikat për karcinogjenezë). Rrezatimi ultraviolet, i cili është pjesa më e begatshme me energji e spektrit të diellit, depërton më së thelli në lëkurë dhe atje shkakton jonizim. Personat me sasi më të vogël të pigmentit janë të ndjeshëm, kurse veprimi është më i fortë kur dielli është në zenit dhe kur organizmi i është ekspozuar në lartësi më të madhe mbidetare. Llamba ultraviolete (dielli artificial), shkakton dëmtime më të forta të molekulave të ADN sesa rrezet e diellit (shih kapit. e 20-të, IV. A).

C. KARCINOGJENEZA BIOLOGJIKE

Transformimi malinj i qelizës, mund të jetë edhe pasojë e aktivimit të pjesëve të caktuara të gjenomit të qelizës. Faktorët aktivues mund të hyjnë në qelizë gjatë infekcionit viral, apo gjenet që gjenden në gjenom aktivohen në mënyrë jo të përshtatshme, por gjenet joaktive (proonkogjenet), gjegjësisht të inaktivuar janë me veprime të kundërta (antionkogjenet).

1. Virusët onkogjenë

Në polipet e detit, peshqit, reptilet, zogjët dhe në sisorët, tumoret mund të zhvillohen si pasojë e infekcionit viral. Kundër disa prej këtyre viruseve janë krijuar vakcinat, kështu që sot mund të parandalohen shumë sëmundje, të cilat i karakterizon gufimi malinj, e janë problem i rëndësishëm ekonomik. Edhe shumë tumore bimore janë pasojë e infekcioneve virale (p.sh. sëmundja mozaike e duhanit). Virusët të cilët mund të shkaktojnë tumor në marrësin i quajmë virusët onkogjenë.

a) Vetitë e virusëve onkogjenë

Veprim onkogjen mund të kanë viruset si ARN ashtu edhe ata ADN. Virusët ARN-onkogjen quhen edhe *oncornavirusët* (angl. oncogenic RNA), apo *retrovirusë* (meqë përmbajnë enzimin transkriptaza reverze - kthyese). Lista e viruseve onkogjene dhe shtëpiakëve të tyre është dhënë në tab. 19-2. Virusi sarkomik i Rous-it, virusi i leukemisë së Gross-it dhe shumë virus të tjerë leukemikë janë tipik viruse ARN (oncorna, retro). Prej viruseve ADN-onkogjen, më i rëndësishëm është grupi papova-viruset (viruset papiloma, polioma dhe vakuolizues), si dhe adenoviruset dhe herpesviruset.

Gjenomi virusal përbëhet nga *pjesët replikative* (në të dy skajet e gjenomit), me ndihmën e të cilave ndërtohet në gjenomin qelizor, dhe *pjesa infektive* (në mes) gjenet e së cilës përcaktojnë enzimet, të cilët nuk janë të pranishëm në qelizën e shtëpiakut. Këto gjene specifike virusale janë *pol,* që përcakton sintezën e enzimit të transkriptazës kthyese (të nevojshme për sintezën e ADN në bazë të ARN virusal), pastaj *gag*, i cili përcakton ndërtimin e brendshëm proteinik të virusit, si dhe *env,* që përcakton ndërtimin e membranës virusale. Midis pjesës virusale dhe replikative disa viruse kanë gjen të posaçëm, i cili është përgjegjës për transformimin malinj të qelizës së infektuar. Këtë gjen e quajmë *onkogjeni virusal* (v-onc). Me humbjen e pjesës replikative, humb aftësia e shumëzimit dhe në të vërtetë pushon së ekzistuarit si entitet biologjik. Kur humb pjesën infektive, virusi mbetet i ndërtuar në gjenomin qelizor dhe nuk mund ta braktisë.

b) Pasojat e hyrjes së virusit në qelizë

Pas reakcionit të membranës së virusit dhe qelizës, virusi ARN depërton në citoplazmë dhe krijon ADN përkatës (provirusi), i cili pastaj përfshihet në gjenomin e qelizës së infektuar. Gjenomi i përfshirë virusal e drejton krijimin e ARN virusal. Ky ARN shkon në periferi të qelizës, ku një pjesë e membranës tashmë është ndryshuar në pajtim me udhëzimet e gjenomit virusal. Virusi i ri futet në këtë pjesë dhe me mugullim ndahet nga qeliza. Virusët e krijuar në këtë mënyrë, mund t`i infektojnë qelizat e reja.

Pas depërtimit në qelizë, virusi-ADN drejtpërdrejtë inkuadrohet në gjenomin e saj dhe atje dyfishohet. ADN i sapokrijuar krijon viruset e reja, që është plotësisht e pavarshme nga krijimi i ADN të ri qelizor. Shumëzimin e shpejtë të materialit gjenik të virusit e mundësojnë pjesët replikative të tija. Krijimi i ADN virusal dukshëm është më i shpejtë se krijimi i ADN të qelizës. Disa ADN-viruse bartin onkogjenet, kurse të tjerët nuk i bartin, kështu që në onkogjenezë marrinë pjesë kryesisht duke shkaktuar dëmtime kromozomale.

Kur në qelizë shumëzohet sasia e mjaftueshme e viruseve, ajo shkatërrohet (liza) dhe viruset mund t`i infektojnë qelizat e reja. Nëse në këtë mënyrë shkatërrohen shumë qeliza të indeve me rëndësi jetësore, organizmi mund të ketë pasoja të rënda pra edhe t`u nënshtrohet.

Mundësia e ardhshme është që virusi të mbetet i fshehur në gjenomin qelizor. Nëse kemi të bëjmë me qelizën seksuale, virusi do të bartet në pasardhësit (bartja vertikale), kështu që në ndonjë pasardhës të largët mund të shkaktohet shumëzimi i tij.

Mundësia e tretë është se me aktivimin e gjenit tranformues (onkogjenit), qeliza i ndryshon vetitë në ato malinje dhe bëhet tumorale.

c) Viruset në patogjenezën e formacioneve të reja malinje të njeriut

Hulumtimet epidemiologjike, sugjerojnë se ekziston lidhshmëria e shumë viruseve dhe tumorëve të ndryshëm malinjë te njerëzit. Mirëpo, vetëm për një numër të vogël të viruseve është vërtetuar bashkëveprimi i drejtpërdrejtë

Tabela 19-2. *Viruset onkogjene dhe shtëpiakët e tyre* [a]

KLASIFIKIMI I VIRUSEVE				SHTËPIAKËT (DHE VIRUSËT MË TIPIK	
Virusët ARN (onkorna virusët, retrovirusët)	tipi C	ekzogjen	virusët e sarkomës	të plotë	zogjët (virusi i sarkomës së Rous-it)
				jo të plotë	zogjët (lloji i Brayan-it të virusit të sarkomës së Rous-it)
					mijtë (virusët e ndryshëm të sarkomës)
					macet
					primatet
			virusët e leukozave	të plotë	zogjët, (virusët e mieloblastozës, eritro-blastozës
					mijtë (virusët e leukemisë së Gross-it, Friend-it, Moloney-it, Raucher-it)
					macet
					mijtë (lloji i veçantë i virusit të Friendit
				jo të plotë	njerëzit ((HTLV I e II – virusi T limfotrop i njeriut)
		endogjen	virusët ekotrop		mijtë
					macet
					primatet
			virusët ksenotrop		mijtë
					macet
					primatet
	tipi B	ekzogjen			mijtë (virusi i tumorit të gjirit)
					sisorët e ndryshëm
		endogjen			mijtë
Virusët ADN	Papova-virusët	tipi A			njerëzit (virusi i papillomës)
					lepuri (papiloma-virusi i Shepe-it)
					llojet e ndryshme të kafshve
		tipi B			majmunët (virusi SV-40)
					llojet e ndryshme (virusi i poliomës)
	Adeno-virusët				njerëzit
					majmunët
					qentë
					zogjët
	Herpes-virusët	tipi A			njerëzit (virusi i herpes simplex)
		tipi B			njerëzit (virusi i varicellës)
		tipi C			shpezët (virusi i sëmundjës Marekut)
					njerëzit (virusi Epstein-Bar)
	Hepadna-virusët				njerëzit (virusi i hepatitit B)

[a] Virusët ekzogjenë infektojnë vetëm qelizat somatike shumëzohen në të njëjtën kohë me qelizën, por e braktisin dhe i infektojnë qelizat e reja; virusët endogjenë infektojnë edhe qelizat somatike edhe ato seksuale, mbeten të inkorporuar në gjenom dhe shkaktojnë infekcione spontane, bile edhe në pasardhës; virusët e plotë i kanë të gjitha informatat gjenetike të nevojshme për shumëzim; virusët jo të plotë nuk shumëzohen vet meqë kanë humbur aftësinë e sintezës së proteinave kryesore të virionit, kështu që u nevojitet virusi ndihmëtar; virusët ektropikë infektojnë vetëm qelizat e llojit (p.sh. virusi i miut infekton vetëm qelizat e miut, por jo edhe të maces), virusët ksenotropë nuk infektojnë qelizat e llojit të njëjtë, por të llojeve tjera (p.sh. virusi i miut nuk infekton qelizat e miut, por i infekton ato të maces).

në patogjenezën e këtyre sëmundjeve (tab. 19-3) dhe ate jo si shkaktarë të pavarur, por si një nga faktorët patogjenikë.

Virusi i hepatitit-B shkakton hepatitin akut, i cili shpesh kalon në sëmundje kronike. Disa dhjetëra vite pas infekcionit të përhershëm me virusin e hepatitit-B, në mëlçinë e sëmurë kronikisht shpesh paraqitet karcinoma parësore e mëlçisë. Në hepatocite, si dhe në qelizat e karcinomës, ADN virusal është i integruar me ADN të shtëpiakut. Infekcioni i përhershëm shkakton dëmtim të përhershëm të hepatociteve dhe shkatërrimin e tyre krahas regjenerimit të indeve të shkatërruara të mëlçisë me proliferimin e hepatociteve. Është e mundur se ky veprim proliferues i infekcionit të përhershëm virusal, krahas faktorëve të tjerë karcinogjenë (për shembull aflatoksina nga ushqimi), merr pjesë në patogjenezën e karcinomës parësore të mëlçisë. Duket se edhe disa gjene të VHB e stimulojnë aktivitetin e gjeneve të hepatociteve duke përfshirë edhe protoonkogjenet gjë që atëherë transformon qelizën në atë malinje.

Viruset T-limfotrope I dhe II të njeriut (HTLV-I dhe HTLV-II) janë retroviruse, por nuk përmbajnë

onkogjenin, kështu që veprojnë në atë mënyrë që stimulojnë aktivitetin e gjeneve qelizore. HTLV-I shkakton në Japoni leukeminë-T të të rriturve, por vetëm në 10% të personave të infektuar. Në qelizat leukemike ADN virusal është i integruar me gjenomin e qelizës dhe stimulon ekspresionin e gjenit për interleukinën-2 dhe receptorin e saj. Në këtë mënyrë, me stimulimin e tajimit dhe veprimit autokrin të interleukinës-2, HTLV-I stimulon proliferimin e qelizave të infektuara. HTLV-II lidhet me zanafillën e leukemisë së qelizave leshtore, kurse vepron po ashtu në atë mënyrë që ta stimulojë ekspresionin e gjeneve qelizore.

Tabela 19-3. *Viruset dhe tumoret malinje të njeriut*

VIRUSI	SËMUNDJA
Virusi Epstein-Barr	Limfoma e Burkitt-it Sëmundja e Hodgkin-it? karcinoma nazofaringeale?
virusi i hepatitit B	karcinoma parësore e mëlçisë
virusi T-limfotrop I i njeriut	leukemia-T e të rriturëve
virusi T-limfotrop II i njeriut	leukemia e qelizave leshtore
papiloma virusët	karcinomet e rajonit anogjenital (cerviksi!)

Papiloma-viruset lidhen me zanafillën e karcinomës së rajonit anorektal, posaçërisht të karcinomës së qafës së mitrës. ADN virusal gjendet i integruar me ADN të qelizave të shtëpiakut. Dy onkogjen virusalë, E6 dhe E7, prodhojnë proteina të cilat lidhen me proteinat e antionkogjenëve dhe kështu i inaktivojnë (onkoproteina virusale E6 lidhet për proteinën p53, kurse E7 për proteinën e gjenit Rb, shih pikën 2). Në këtë mënyrë humb funkcioni mbikëqyrës i funkcionit të antionkogjenit mbi proliferimin qelizor.

2. Onkogjenët dhe antionkogjenët

Onkogjenët janë gjene, aktiviteti i të cilëve është i lidhur me transformimin malinj të qelizave.

Onkogjenët së pari janë zbuluar në viruset ARN-onkogjenë. Këta *onkogjenë virusalë* (v-onc), janë quajtur me emra me tri shkronja, sipas virusit në të cilin janë gjetur, sipas llojit të kafshës në të cilën së pari është treguar se shkakton tumor, apo sipas llojit të tumorit i cili atëherë është krijuar.

Onkogjenët virusalë janë shumë të ngjashëm me gjenet të cilat gjenden në qelizat normale. Gjenët e tillë qelizorë janë quajtur *proto-onkogjenë*, kurse ata të cilët gjenden në qelizat e transformuara malinje quhen *onkogjenë qelizorë* (c-onc, sipas angl. cellular oncogen). Onkogjenët qelizorë krijohen me ndryshime të llojllojshme të proto-onkogjeneve qelizore. Këto ndryshime (aktivimi i onkogjenëve), përbëhen nga rritja e aktivitetit apo nga ndryshimi i ndërtimit të proto-onkogjenit. Aktiviteti adekuat i proto-onkogjenit është i rëndësishëm për diferencimin e qelizës, adaptim në ngarkimin e shtuar punues dhe për vijimin e ndarjes normale të qelizës. Andaj këto gjene, quhen edhe mitogjene. Rritja joadekuate e aktivitetit të tyre gjatë kalimit në onkogjene shkakton shumimin e pakontrolluar të mitozës së qelizave, që manifestohet si transformim malinj.

Në gjenomin e qelizës së njeriut, e cila ndryshe përmban me qindra mija gjene, proto-onkogjene ka shumë pak. Deri tash njihen rreth njëqind dhe quhen sipas emrave të homologëve të tyre virusalë (tab. 19-4).

Funksionin e proto-onkogjenit, drejtpërdrejtë apo tërthorazi e mbikëqyrin antionkogjenët apo gjenet e supresionit të tumorit. Janë quajtur ashtu, meqë aktiviteti i tyre e pengon transformimin malinj. Kur antionkogjenët futen në qelizën e ndryshuar malinje, qeliza e tillë i humb vetitë e malinjitetit.

Tabela 19-4. *Onkogjenet e gjenomit të njeriut*

FUNKSIONI I PROTEINAVE	ONKOGJENI	KROMO-ZOMI
faktorët e rritjes	sis	22
receptorët në	erb-1	7
faktorët e rritjes	erb B2 (HER2/ neu)	17
	fms	5
	mos	8
proteinat ras	H-ras-1	11
	H-ras-2	X
	K-ras-1	6
	K-ras-2	12
	N-ras	1
proteinë-kinazat	Src	1
	Abl	9
	Fes	15
	yes	18
proteinat e	Myc	8
bërthamës	N-myc	2
	Myb	6
	Ets	11
	Ski	1
	Fos	16

Në nivelin gjenik, transformimi malinj është çrregullim i baraspeshës midis aktivitetit të proto-onkogjenit dhe anti-onkogjenit, ashtu që predominon aktiviteti i proto-onkogjenit (fig. 19-3). Çrregullimin e tillë mund ta shkaktojë aktivimi joadekuat i proto-onkogjenëve, kur ata kalojnë në onkogjene apo humbja e aktivitetit të antionkogjenit. Që të rritet aktiviteti i proto-onkogjenit, mjafton që një alel i proto-onkogjenit të caktuar të kalojë në onkogjen, pra ndryshimi i tillë mund të zërë fill në konstelacionin heterozigot. Përkundrazi, për humbjen e funksionit të antionkogjenit është e nevojshme që të dy alelet e antionkogjenit të caktuar të humbin funkcionin, meqë produktet e një aleli normal mjaftojnë për rregullimin e funksionit të proto-onkogjenit. Pra, për ndryshimin e tillë është i nevojshëm konstelacioni homozigot, me që të dy alelet e inaktivuara.

Për këtë arsye quhen edhe gjene recesive të kancerit. Ndryshimi i cili inaktivon që të dy alelet e antionkogjenit më lehtë zë fill nëse është i trashëguar një alel i mutuar dhe i inaktivuar, pra në heterozigot. Në personat e tillë mjafton edhe një mutacion somatik, i cili inaktivon alelin tjetër, pra shkakton humbjen e heterozigoditetit në indin e tumorit, kështu që tumori bëhet homozigot me që të dy alelet e inaktivuara antionkogjene. Për këtë arsye, personat të cilët janë heterozigot konstituiv për antionkogjenet e caktuara, që kupton se në të gjitha qelizat somatike kanë delecion apo mutacion të një aleli, kanë edhe predispozicion të lartë të trashëguar për zhvillimin e tumoreve malinje (shih tab.19-5).

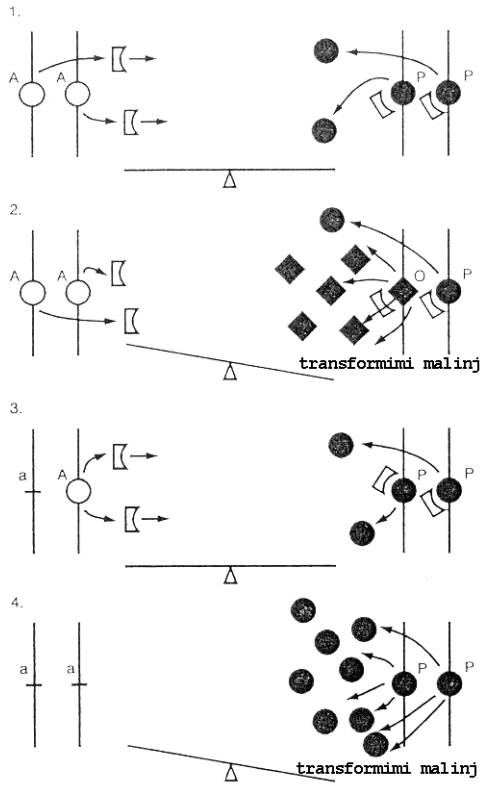


Figura 19-3. *Transformimi malinj në nivelin gjenik është çrregullim i veprimit të proto-onkogjenit dhe antionkogjenit me veprim të rritur të onkogjenit. Në figurë është treguar çifti i idealizuar i një proto-onkogjeni (P) dhe antionkogjenit përkatës (A). (1) Në qelizat normale veprimet e proto-onkogjenit i kontrollon veprimi i antionkogjeneve. (2) Aktivimi joadekuat i një aleli të proto-onkogjeni (i cili ka kaluar në onkogjen-O), që mund të jetë i suprimuar me veprimin e antionkogjenit, drejton qelizën kah transformimi malinj. (3) Humbja e funksionit të një aleli të antionkogjeni me mutacion apo me delecion (a) nuk mjafton për transformim malinj, meqë aleli tjetër, normal, mund ta kontrollojë funksionin e proto-onkogjenit. Qeliza e tillë heterozigote transformohet lehtë në qelizë malinje, kur humben që të dyja alelet e antionkogjenit dhe bëhet homozigote për antionkogjenin e mutuar jofunksional (4).*

Transformimi malinj është proces shumëshkallësh me humbjen pasuese të funksionit të antionkogjenit dhe me aktivim të onkogjenit në të cilin qeliza normale gradualisht, përmes formave të ndryshme të gjendjes paramalinje, transformohet në qelizë malinje. Vlerësohet se në këtë proces marrin pjesë ndryshimet e katër deri pesë proto-onkogjenëve dhe se te njerëzit zgjatë disa vjet (shih pikën d).

Proto-onkogjenet ekzistojnë në llojet e ndryshme të kafshëve, që do të thotë se nuk janë ndryshuar gjatë evolucionit. Kështu gjeni c-src gjendet jo vetem në të gjithë kurrizorët, por edhe në shumë organizma më të ulët, duke përfshirë këtu edhe mickojën e verës. Gjenet e grupit c-ras janë gjetur në diapazon të gjerë prej llojeve të këpurdhëzës së tharmit deri te njeriu.

Ngjashmëria e madhe e onkogjeneve qelizorë dhe virusalë është pasojë e mënyrës në të cilën zënë fill onkogjenet virusale. Në të vërtetë, onkogjeni virusal është onkogjeni qelizor pak a shumë i ndryshuar, i cili është përfshirë në gjenomin virusal me rastin e ndonjë infekcioni të mëparmë virusal. Në këtë mënyrë, është krijuar virusi, i cili përmban gjenin e huaj dhe atë gjen, i cili mund të shkaktojë transformimin malinj. Kështu, edhe virusi është bërë virus onkogjen. Kombinimin e tillë të gjenomit virusal dhe eukariotip e karakterizon edhe aftësia e shumëzimit të shpejtë, që bëhet falë pjesëve aktive replikative të gjeneve të virusit.

a) Veprimi i onkogjenit dhe antionkogjenit

Proto-onkogjenët e përcaktojnë sintezën e proteinave jashtëzakonisht të rëndësishme, aktiviteti i të cilave është i rëndësishëm për shumimin e qelizave. Kur proto-onkogjenet ndryshohen në onkogjene, aktiviteti i këtyre proteinave rritet ose për arsye se rritet prodhimi i tyre, ose për arsye se strukturalisht ndryshohen ashtu që intensifikohet veprimi i tyre.

Proteinat, të cilat i kontrollojnë proto-onkogjenet, gjegjësisht onkogjenet, sipas funksionit mund t`i ndajmë në disa grupe. Këta janë faktorët e rritjes, proteinë-kinazat, ras-proteinat dhe proteinat e bërthamës (fig. 19-4).

Proto-onkogjeni c-sis kontrollon sintezën e pjesës së faktorit trombocitar të rritjes (vargut B), i cili stimulon shumëzimin e qelizave me prejardhje mezenkimale dhe ka rol të rëndësishëm në shërimin e lëndimeve, posaçërisht të endotelit të enëve të gjakut. Për këtë arsye, është i rëndësishëm në patogjenezën e aterosklerozës (shih kapit. e 5-të, II. B2). Në kulturat e qelizave të sarkomës dhe glioblastomës së njeriut, është i rritur ekspresioni i gjenit sis.

Një varg proto-onkogjenesh kontrollon receptorët për faktorët e rritjes. Më së miri është i njohur receptori për faktorin epidermal të rritjes, të cilin e kontrollon proto-onkogjeni *c-erb-1*. Ky receptor gjendet në membranën e qelizave të shumëta, kurse është i ndërtuar nga pjesa jashtëqelizore dhe citoplazmatike, si dhe ajo transmembranike e cila i bashkon dy të parat. Kur në

pjesën jashtëqelizore të receptorit lidhet faktori epidermal i rritjes, apo faktori transformues i rritjes (shih kapit. e 10-të, V), stimulohet aktiviteti enzimatik i pjesës citoplazmatike të receptorit, i cili ka veprim të tirozinë-kinazës. Ky enzim fosforilon mbetjet e veta tirozinike (autofosforilimi), si dhe mbetjet tirozinike të shumë proteinave qelizore.

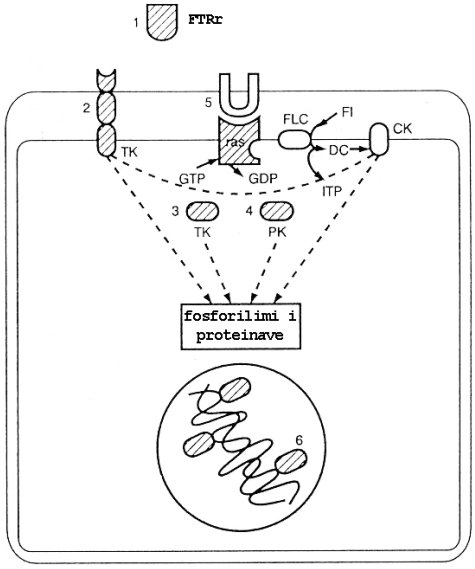


Figura 19-4. *Funksioni i proteinave, të cilat i kontrollojnë proto-onkogjenet. 1. Faktori trombocitar i rritjes me gjasë edhe faktorët tjerë të rritjes. 2. Receptori për faktorin epidermal të rritjes (edhe për faktorët tjerë të rritjes). Pjesa citoplazmatike e këtyre receptorëve është tirozinë-kinaza e cila fosforilon mbetjet e veta tirozinike (autofosforilimi) dhe proteinat e ndryshme qelizore. 3. Tirozinë-kinazat citoplazmatike dhe 4. Proteinë-kinazat tjera. 5. Proteinat ras janë pjesë e sistemit, i cili bartë porosinë nga receptori për faktorët e rritjes në faktorët transkriptiv në bërthamë. Funksionin e tyre e kufizon aktiviteti GTP-azik meqë GTP e stimulon, kurse GPD e suprimon. 6. Proteinat e bërthamës. Veprimet e gjithëmbarshme të këtyre proteinave janë stimulimi i proceseve anabolike dhe ndarjës qelizore.*

Me këtë fosforilim stimulohen përmes mekanizmave të ndryshëm proceset e shumëta qelizore, siç është këmbimi i joneve nëpër membranën qelizore, hyrja e glukozës, pinocitoza, ndryshimet në citoskelet, glukoliza, sinteza e ARN dhe proteinave, dyfishimi i ADN dhe në fund, ndarja qelizore. Në këtë rast, stimulohet edhe ekspresioni i proto-onkogjenit *c-myc* dhe *c-fos,* të cilët e mbikëqyrin sintezën e proteinave të matriksit të bërthamës qelizore. Faktori trombocitar i rritjes merr pjesë në rregullimin e punës së receptorit për faktorin epidermal të rritjes, ashtu që e stimulon lidhjen e faktorit epidermal të rritjes për receptor. Tirozinë-kinaza nuk është vetëm pjesë e receptorit për faktorin epidermal të rritjes, por edhe receptor për një varg faktorësh të tjerë si inzulina dhe faktorët e rritjes të ngjashëm me inzulinën. Të gjithë këta faktorë, në qelizat e caktuara i stimulojnë proceset anabolike dhe ndarjen e qelizave. Në membranat e qelizave të ndryshuara malinje, është i rritur numri i receptorëve për faktorin epidermal të rritjes. Për më tepër, kanceri i gjirit ka ecuri posaçërisht malinje nëse qelizat tumorale e bartin në membranën e vet këtë receptor.

Njohuritë se onkogjenet kontrollojnë faktorët e rritjes dhe receptorët e tyre kanë sjellur deri te teoritë mbi mekanizmin autokrin të rritjes së tumorit (fig. 19-5). Qelizat e transformuara malinje i tajojnë faktorët e rritjes, të cilët veprojnë në receptorë, numri i të cilëve mund të rritet në qelizën e vet dhe atë fqinje dhe në këtë mënyrë të stimulojnë shumimin e qelizave dhe rritjen e tumorit.

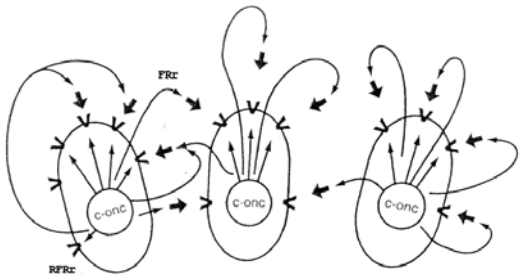


Figura 19-5. *Qelizat tumorale tajojnë faktorë të rritjes (FRr), të cilët veprojnë në receptorët e qelizës së vet dhe atë fqinje (RrFRr) dhe kështu stimulojnë shumimin e qelizave dhe rritjen e tumorit.*

Pos tirozinë-kinazës receptorike, proto-onkogjenët kontrollojnë edhe tirozinë-kinazën citoplazmatike, si dhe proteinë-kinazat të cilat fosforilojnë mbetjet serine dhe treonine të proteinave. Për shembull, proto-onkogjeni *abl* e kontrollon njërën nga tirozinë-kinazat citoplazmatike. Në qelizat normale, aktiviteti i tirozinë-kinazave është shumë i vogël kështu që vetëm 0,03% të mbetjeve tirozine në proteina është e fosforilizuar. Në qelizat e ndryshuara malinje, aktiviteti i këtyre enzimeve rritet për tridhjetë herë.

Ndikimi i fosforilimit të proteinave në funksionin e tyre dhe pjesëmarrjen në mekanizmin e transformimit malinj të qelizës do ta tregojmë në shembullin e proteinave, të cilat e ndërtojnë skeletin qelizor. Në qelizat normale proteina vinkulinë lidhet me proteinën aktinë, e cila në formë të fijeve kalon nëpër qelizë deri në vendin e lidhjes së qelizës për bazament. Për shkak të fosforilimit të intensifikuar të tirozinës në vinkulinë, në qelizat tumorale vinkulina dhe aktina lidhen mes veti më dobët, kështu që është i çrregulluar organizimi i skeletit qelizor. Andaj qeliza tumorale ndryshon formën e vet, lidhet dobët për bazamentin, kurse lidhjet midis qelizave të goditura dobësohen. Mu këto janë karakteristikat tipike të transformimit malinj.

Proto-onkogjenet e grupit *ras* i kontrollojnë proteinat, të cilat janë të lidhura pranë membranës qelizore dhe marrin pjesë në sistemin, i cili bartë porosinë nga receptori për faktorët e rritjes në faktorët e transkripcionit

në bërthamë. Këto proteina sikur proteina-G (shih kapit. e 9-të, II) lidhin GTP dhe kanë aktivitet GTP-azik. Lidhja e GTP e stimulon veprimin e proteinave-*ras*, kurse hidroliza GTP në GDP ndryshon konformacionin e saj dhe e përkthen në formën joaktive. Qelizat e tumoreve të shumëta malinje të njerëzve (karcinoma e gjirit, zorrës së trashë, mëshikëzës urinare, lukthit), përmbajnë onkogjenin *ras,* i cili zë fill me mutacionin pikësor të proto-onkogjenit *ras* (shih pikën b). Ky mutacion, ndryshon proteinën *ras* dhe në këtë mënyrë ajo e humb aktivitetin GTPazik, andaj, kur për të lidhet GTP, gjithëherë mbetet në konformacionin aktiv.

Një varg i proto-onkogjeneve i kontrollon proteinat e bërthamës të nevojshme për vijimin dhe mbështetjen e ciklit qelizor. Në qelizat e gati të gjitha tumorëve malinjë të njeriut është i rritur ekspresioni i gjenit *myc* dhe *fos,* të cilët i kontrollojnë proteinat e tilla.

Mekanizmat me të cilët *antionkogjenet* suprimojnë veprimin e proto-onkogjeneve vetëm supozohen, por është e dukshme se janë të lloj-llojshëm. Më hollësisht është i njohur veprimi i proteines p53, të cilën e kontrollon antionkogjeni p53 i vendosur në kromozomin e 17-të

Njohurit e deritashme sugjerojnë se antionkogjeni p53 mbikëqyrë riparimin e dëmtimit të ADN dhe në këtë mënyrë parandalon mutacionet dhe ruan integritetin e gjenomit qelizor (fig. 19-6). Qelizat me antionkogjenin p53 pas rrezatimit me rrezet γ kanë rreth një milion herë në shumë mutacione sesa qelizat normale.

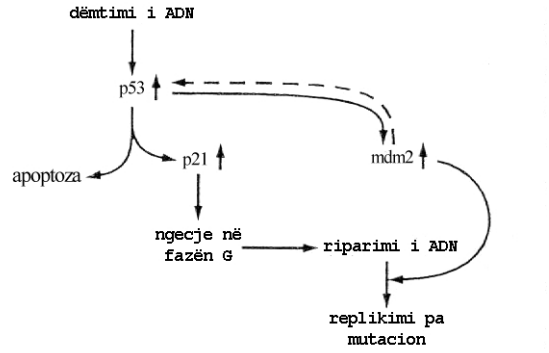


Figura 19-6. *Veprimi i proteinës p53. Dëmtimi i ADN rritë sasinë e proteinës p53 në qelizë. Kjo proteinë indukon proteinën p21 apo WAF1 dhe kështu e ndalë qelizën në fazën G1 të ciklit qelizor. Pas riparimit të ADN, p53 indukon proteinën mdm2 e cila e futë qelizën me ADN të riparuar në replikim. Kështu, p53 parandalon zanafillën e mutacionit. Proteina mdm2 suprimon veprimin e p53 (vizat e këputura). Kur dëmtimet janë të papërmirësueshme, p53 e futë qelizën në apoptozë.*

Pas dëmtimit të ADN, sasia e proteinave p53 në qelizë rritet shumëfish. Kjo proteinë e stimulon transkripcionin e disa gjeneve. Prodhim i njërit nga ata (p21 apo WAF1) e ndalë qelizën në fazën G-1 të ciklit qelizor dhe e mundëson riparimin e ADN, kurse të tjetrit (mdm-2) e futë qelizën në fazën S dhe kështu e mundëson ndarjen pas riparimit të ADN. Pos që stimulon replikimin, proteina mdm-2 lidhet për proteinën p53 dhe e suprimon veprimin e saj në transkripcionin gjenik dhe frenimin e ciklit qelizor. Për këtë arsye, gjeni mdm2 numërohet në proto-onkogjene.

Kur dëmtimi është i papërmirësueshëm, p53 e futë qelizën në vdekjen e programuar (apoptozë, shih kapit. e 3-të, VI).

Proteina p105Rb të cilën e kontrollon antionkogjeni Rb (delecioni i së cilës shkakton retinoblastomën), e rregullon ciklin qelizor. Kur është e defosforilizuar e ndalë qelizën në fazën G_o apo G_1, kurse kur është e fosforilizuar, ky veprim humbet dhe qelizat hyjnë në proliferim. Ky është njëri nga shembujt se si fosforilizimi i proteinave ndikon në shumimin e qelizave. Proteina p105Rb me gjasë ndikon në funksionin e proto-onkogjeneve (për shembull *fos*), duke u lidhur për rajonet e tyre rregullative. Proteina e antionkogjenit NF-1 (delecioni i këtij antionkogjeni shkakton neurofibro-matozën e tipit 11), stimulon aktivitetin GTPazik të proteinave ras dhe kështu e nxiton aktivitetin e tyre.

b) Aktivimi i onkogjeneve

Onkogjeni aktiv mund të paraqitet në qelizë me hyrjen e virusit onkogjen, apo me shndërrimin e proto-onkogjenit qelizor në onkogjen pa pjesëmarrjen e virusit (fig. 19-7).

Virusët mund të marrin pjesë në onkogjenezë në disa mënyra. Njëra është stimulimi i çrregullimeve kromozomale dhe mutacioneve të cilët mund t`i aktivojnë onkogjenët qelizorë, e dyta është futja e onkogjenit në qelizë, kurse e treta, nxitimi i onkogjenëve të qelizës me veprimin e pjesëve rregullative (LTR) të gjenomit virusal. Viruset me onkogjenët e vet marrin pjesë në zanafillën e shumë tumoreve malinje në kafshë; te njerëzit është vërtetuar roli i tyre në zanafillën e disa tumoreve. Siç kemi përshkruar më heret, veprojnë në atë mënyrë që stimulojnë proliferimin e qelizave apo aktivitetin e proto-onkogjeneve, kurse papiloma-viruset në qelizat e infektuara i fusin onkogjenet e tyre.

Proto-onkogjenet qelizore mund të kalojnë në onkogjene me translokimin e gjeneve, me shumimin e gjeneve dhe me mutacionin pikësor.

Proto-onkogjeni joaktiv mund të zhvendoset në kromozomin heterolog dhe kështu të vjen nën veprimin rregullues të ndonjërit nga gjenet aktivë, të cilët gjenden në këtë kromozom; me atë rast proto-onkogjeni mund të humb edhe pjesën e vet rregullator. Kështu, proto-onkogjeni deri atëherë i qetë kalon në onkogjenin shumë aktiv. Për shembull, në limfomën e Burkitt-it, fragmenti i kromozomit të tetë, në të cilin gjendet proto-onkogjeni *myc*, me translokim arrinë në kromozomin e katërmbëdhjetë. Ky vend është jashtëzakonisht aktiv, meqë janë shumë afër gjenet të cilat përcaktojnë sintezën e vargjeve të rënda imunoglobulinike (fig. 19-8A). Me aktivimin e gjeneve imunoglobulinike, në limfocitet B aktivohet edhe onkogjeni *c-myc* dhe kështu edhe zë fill qeliza limfomatike.

Mekanizmi i dytë me të cilin me translokimin kromozomal aktivohen onkogjenet, është bashkimi i proto-onkogjeneve me ndonjë gjen të atij kromozomi, në të cilin zhvendoset proto-onkogjeni. Kështu krijohet

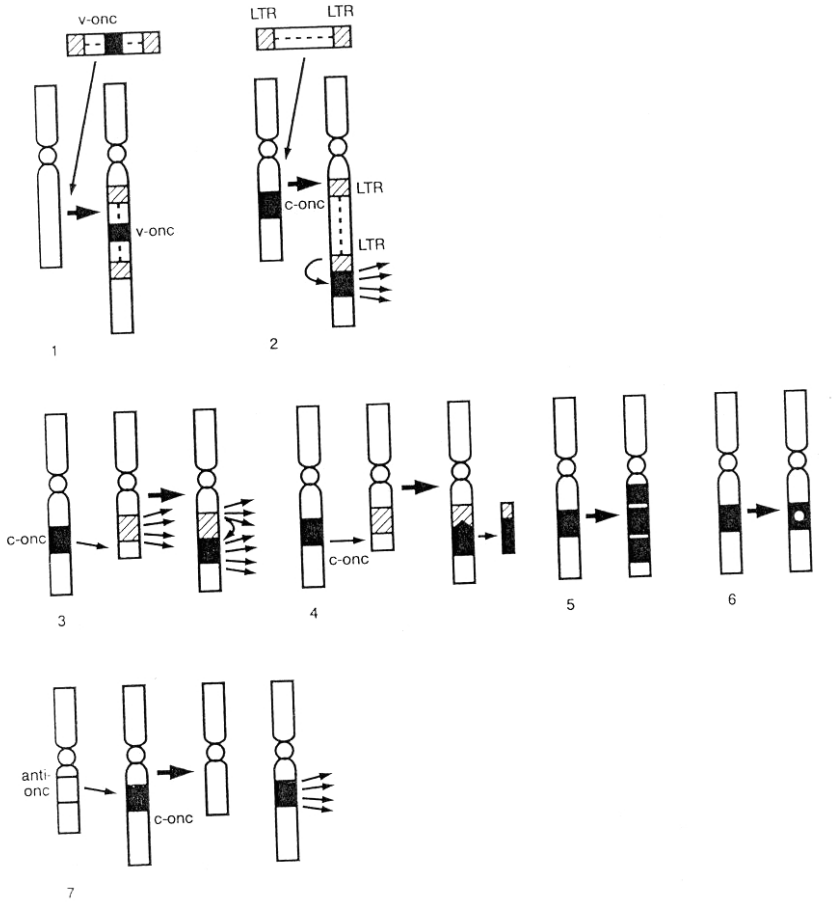


Figura 19-7. *Mekanizmat e aktivizimit të onkogjenit. Integrimi i virusit onkogjen dhe kromozomit të shtëpiakut: (1) Virusi sjell onkogjenin virusal (v-onc); (2) Virusi nuk përmbanë v-onc, por me veprimin rregullator (LTR) stimulon aktivitetin e onkogjenit qelizor (c-onc). (3-5) Aktivimi i c-onc pa pjesëmarrjen e virusit (3) Translokimi i c-onc në kromozom ku bie nën ndikimin e ndonjë gjeni aktiv; apo (4) Lidhet me ndonjërin nga gjenet dhe krijohet gjeni hibrid i cili e prodhon proteinën shumë aktive hibride; (5) Amplifikimi i c-onc; (6) Mutacioni pikësor i proto-onkogjenit në c-onc; (7) Delecioni i anti-onkogjenit, i cili e suprimon aktivitetin e c-onc.*

gjeni hibrid, i cili vepron si onkogjen. Shembull për aktivim të këtillë të onkogjenit është krijimi i kromozomit Philadelphia (Ph^1), në leukeminë kronike mieloide (fig. 19-8, B). Kromozomi Ph^1 krijohet me translokimin reciprok midis kromozomit të 9-të dhe të 22-të. Me këtë rast, nga kromozomi i 9-të në kromozomin e 22-të bartet onkogjeni *c-abl,* por kromozomi i 22-të e humb edhe pjesën e krahut të gjatë. Kromozomi i tillë i 22-të quhet kromozomi Philadelphia. Onkogjeni *c-abl* me translokim ndryshohet strukturalisht meqë bashkohet me gjenin *brc* të kromozomit të 22-të dhe produkti i tij bëhet më i madh. Produkti i tillë ka aktivitet më të madh enzimatik (tirozinë-kinaza), sesa produkti normal i onkogjenit *c-abl.* Pos shembujve të përmendur, në shumë tumore malinje të njeriut janë përshkruar ndryshimet specifike të ndërtimit të kromozomit, të cilat përfshijnë mu proto-onkogjenet dhe me gjasë në këtë mënyrë i aktivojnë.

Proto-onkogjenet mund të aktivohen në atë mënyrë që numri i tyre të shumohet (amplifikimi i gjeneve). Te njerëzit, amplifikimi i onkogjenit *c-erb* B2 (HER-2/neu), është i njohur në karcinomën e gjirit. Ky gjen është përgjegjës për sintezën e njërit nga receptorët për faktorët e rritjes (i cili është i ngjashëm me fatorin epidermal të rritjes). Numri i rritur i kopjeve të këtij onkogjeni në qelizat tumorale e bënë tumorin më malinj.

Shumëzimi i protoonkogjenit mdm2 është konstatuar në llojet e ndryshme të sarkomës së njeriut. Proteina mdm2 e stimulon replikimin e qelizave dhe në këtë mënyrë e inaktivon proteinën p54 të antionkogjenit (shih pikën a). Nëse me këtë rast qelizat e sarkomës kanë edhe antionkogjenin e mutuar p53, tumorët e tillë janë tumorë posaçërisht malinjë.

Mutacioni pikësor në protoonkogjen, mund të ndryshojë veprimin e tij ashtu që ta shndërrojë në onkogjen. Në tumorët malinjë të njeriut, grupi i onkogjenëve *ras* aktivohet me mutacionet pikësore. Vendi më i shpeshtë i mutacionit është kodoni i 12-të i proto-onkogjenit. Në këtë vend në proto-onkogjen, gjendet kodoni për glicinë (GGT) dhe zëvendësimi me

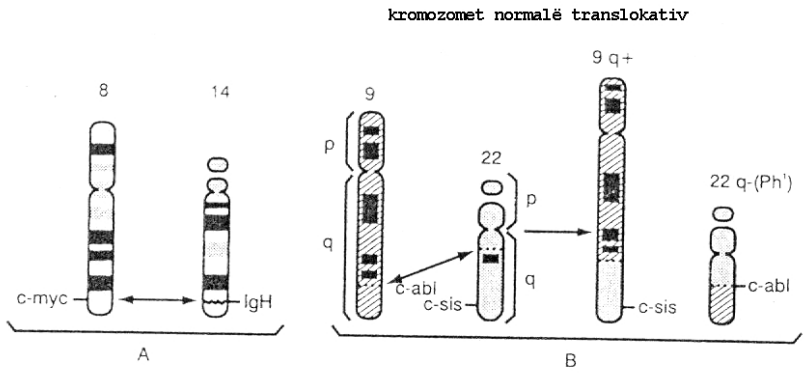


Figura 19-8. *(A) Translokimi midis kromozomit të 8-të dhe të 14-të në qelizat e limfomës së Burkitt-it. Kromozomet pëlcasin saktësisht në vendet e caktuara, kështu që në vendet e ndërprerjes në kromozomin e 8-të gjendet onkogjeni* c-myc*, kurse në kromozomin e 14-të gjenet për vargjet e rënda të molekulave të imunoglobulineve IgH). Pas translokimit onkogjeni* c-myc *vie shumë afër gjeneve jashtëzakonisht aktive për pjesët konstante të IgG në kromozomin e 14-të. Nga kromozomi i 14-të në kromozomin e 8-të, zhvendosen gjenet për pjesët variabile të IgH.*
Translokimi midis kromozomit të 9-të e të 22-të dhe krijimi i kromozomit Philadelphia (Ph[1]) në qelizat e leukemisë kronike mieloide. Pas translokimit me të cilin transferohen dy onkogjenë c-abl *dhe* c-sis, *krahu q i kromozomit të 9-të bëhet më i gjatë (9q+), kurse krahu q i kromozomit të 22-të më i shkurtër (22q). Kromozomi i tillë i 22-të quhet* kromozomi Philadelphia (Ph[1]).*Me rastin e translokimit* c-abl *bashkohet me një gjen (*brc *në kromozomin e 22-të. Proteina të cilën e programon gjeni i krijuar në këtë mënyrë pranë produktit proteinik të gjenit* abl, *përmbanë edhe një pjesë të cilën e programon gjeni brc.*

kodonin për cilido aminoacid pos prolinës, shndërron proto-onkogjenin në onkogjen. Onkogjeni *ras* mund të aktivohet edhe me amplifikim.

c) Inaktivimi i antionkogjenit

Në hyrje kemi theksuar se për inaktivim të ndonjë antionkogjeni është i nevojshëm ndryshimi, i cili që të dyja alelet do t`i nxjerrë nga funksioni. Ndryshimi i tillë mund të jetë delecioni i pjesës së kromozomit, në të cilën ky antionkogjen gjendet, si dhe delecioni i vet antionkogjenit. Personat të cilët janë heterozigot konstitutiv dhe bartin çrregullimin e tillë të një aleli të antionkogjenit në të gjitha qelizat somatike si veti e trashëguar, kanë predispozicion të madh për zhvillimin e disa tumorëve malinjë (tab. 19-5). Sëmundjet e tilla paraqiten familjarisht, apo si mutacione të reja të qelizave gamete, kurse trashëgohen në mënyrë autosome dominante. Predispozicioni i lartë për karcinom zë fill për arsye se në personat e tillë për inaktivimin e antionkogjenit është i nevojshëm vetëm edhe një mutacion somatik, i cili do ta inaktivojë alelin tjetër normal (humbja e heterozigotitetit, shih më parë), e jo të dy aleleve, si në kromozomet normale Shembulli më i mirë i tumorit të tillë, në të cilin edhe është vërejtur ekzistimi i antionkogjenit, është retinoblastoma. Rb-antionkogjeni gjendet në krahun e gjatë të kromozomit të 13-të. Mbi 80% të heterozigotëve me delecionin e këtij krahu të kromozomit të 13-të apo me mutacionin e antionkogjenit Rb në fëmijërinë e hershme fitojnë retinoblastomën e dyanshme. Krijimi i tumoreve është pasojë e mutacionit plotësues somatik në qelizat e retinës i cili inaktivon alelin normal Rb. Qelizat e tumorit me këtë mutacion somatik e kanë humbur heterozigotitetin për gjenin e mutuar Rb (fig. 19-9). Retinoblastoma është shumë e rrallë në homozigotët normalë, meqë për krijimin e saj janë të nevojshme dy mutacione somatike në qelizat e retinës, të cilat do t`i inaktivojnë që të dy alelet normale Rb. Rishtas është zbuluar gjeni BRCA1, i cili gjendet në krahun e gjatë të kromozomit të 17-të. Gratë heterozigote me mutacione të këtij gjeni, kanë rrezik shumë të lartë (mbi 80% deri në moshën 80-vjeçare), për të fituar kancerin e gjirit. Sipas vetive gjenetike ky gjen është qartë antionkogjen, por ndërtimi i tij dhe funksioni deri tash nuk janë të njohur.

Në tumorët e shumtë janë konstatuar mutacionet dhe delecionet e shumëta të antionkogjenëve të ndryshëm. Më së miri janë të studiuara ndryshimet e p53-antionkogjenit, të cilat janë konstatuar në përqindje të ndryshme në shumicën e tumorëve malinjë të njerëzve, për shembull, në 70% të karcinomave të kollonit dhe rektumit, 50% të kancerit të mushkërive dhe 40% të kancerit të gjirit. Tumorët, të cilët e kanë antionkogjenin p53 të mutuar rëndom janë më malinj (më shpejtë metastazojnë dhe pacientët mbijetojnë më shkurt), sesa tumorët e llojit të njëjtë, të cilët nuk i kanë këto mutacione. Deri tash janë përshkruar disa delecione dhe insercione në rajone të ndryshme të gjeneve dhe rreth 1.500 mutacione të ndryshme pikësore. Këto mutacione mund të kenë lidhje me veprimin karcinogjen të faktorit. Për shembull, në kancerin e mëlçisë, i cili paraqitet midis

banorëve të cilët i janë ekspozuar përqëndrimit të lartë të aflatoksineve në ushqim, janë të shpeshta tranzicionet G në T, të cilat janë karakteristikë për veprimin e kësaj mikotoksine. Mutacionet e antionkogjeneve p53 mund të shkyqin këtë gjen nga funksioni apo ta ndryshojnë, që të prodhojë proteinën joaktive p53.

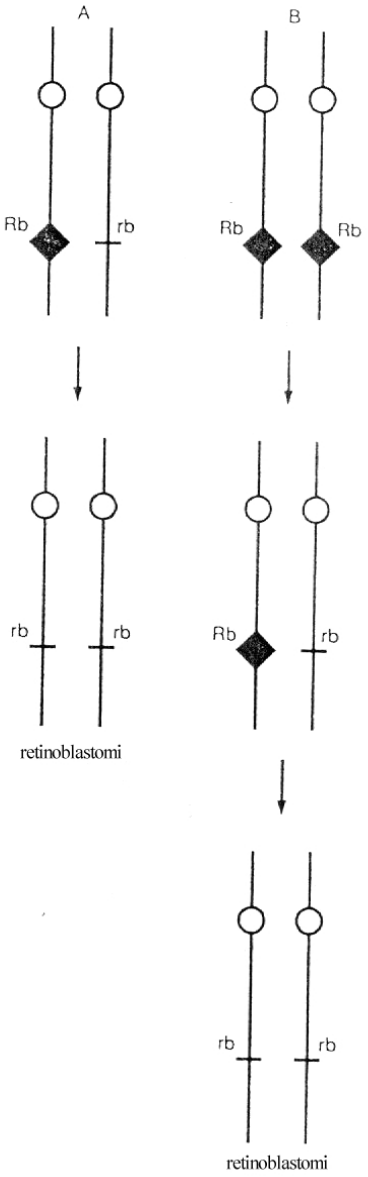


Figura 19-9. *Retinoblastoma në përqindje më të lartë paraqitet edhe familjarisht te heterozigotët konstitutiv (A), të cilët në qelizat somatike kanë delecion apo mutacion të lindur të një aleli antionkogjen Rb, të cilët gjenden në krahun e gjatë të kromozomit të 13-të. Për krijimin e retinoblastomës në personat e tillë mjafton mutacioni plotësues i alelit tjetër në qelizat e retinës. Në homozigotët normalë (B), janë të nevojshme dy mutacione të njëpasnjëshme të nga një aleli të gjenit Rb, që ngjanë shumë rrallë.*

Personat me mutacionin e trashëguar të antionkogjenit p53 janë heterozigotë konstitutiv dhe në përqindje të lartë (mbi 90%), deri në moshën 65-vjeçare sëmuren nga sarkomet e ndryshme malinje, tumorët malinjë të trurit, si dhe tumorët tjerë malinjë. Ky predispozicion për tumorët malinjë paraqitet familjarisht dhe quhet sindroma e Li-Fraumen-it. Në tab. 19-5 janë dhënë edhe sindromet e tjera të cilat paraqiten në heterozigoditetin konstitutiv të antionkogjenëve të ndryshëm.

ç) Ndryshimet e shumëfishta gjenike në patogjenezën e transformimit malinj

Ekzaminimet e aktivimit të onkogjenëve dhe inaktivimit të antionkogjenëve në gjendjet e ndryshme paramalinje dhe tumorët malinjë, tregojnë se për transformimin malinj të qelizës janë të domosdoshme ndryshimet pasuese të disa proto-onkogjenëve dhe antionkogjenëve. Grumbullimi i këtyre ndryshimeve, gradualisht i ndryshon vetitë fenotipe të qelizave normale nga të cilat përfundimisht krijohen formacionet e reja malinje. Proto-onkogjenët, të cilët aktivohen dhe antionkogjenët të cilët inaktivohen, si dhe vijimi i ndryshimeve të tyre, me gjasë janë shumë të llojllojshëm dhe të varshëm nga indi prej të cilit krijohet tumori, nga vetitë e trashëguara të individit dhe nga veprimet e faktorëve të jashtëm karcinogjen.

Andaj, nuk është e mundur të jepet formula e përgjithshme e vijimit të ndryshimeve gjenike të transformimit malinj, që do ta përshkruante patogjenezën e përgjithshme. Shumëfishi i ndryshimeve gjenike shpjegon latencën e gjatë në krijimin e tumorit, e cila te njerëzit vlerësohet të jetë prej disa vite deri në disa decenie. Njohja e këtyre ndryshimeve dhe mundësia e analizës së tyre në ardhmërinë e afërt, do të përparojë dukshëm diagnozën e gjendjeve paramalinje dhe kancerit.

Shembujt e karcinomës së kollonit dhe rektumit, dëshmojnë bukur zhvillimin gradual të këtyre formacioneve të reja malinje. Kanceri zhvillohet prej klonit të qelizave normale, të cilat me proliferim krijojnë adenoma beninje. Në adenome të tilla monoklonike, zhillohen me kohë ishujt e qelizave të ndryshuara malinje nga të cilat zhvillohet kanceri. Me ekzaminimin e frekuencës së ndryshimeve të proto-onkogjenëve dhe antionkogjenëve në shkallët e veçanta të zhvillimit të këtij kanceri, është konstatuar vijimi detal i ndryshimeve gjenike (fig. 19-10).

II. Faktorët etiopatogjenikë të transformimit malinj të qelizave të njeriut

Transformimin malinj mund ta stimulojnë shumë faktorë: fizikë, kimikë dhe biologjik. Sot konsiderohet se veprimi i tyre konsiston në aktivimin e shumëfishtë të

Tabela 19-5. *Antionkogjenet te njerëzit*

GJENI	KROMO-ZOMI	TUMORET ME MUTA-CIONE SOMATIKE	MUTACIONET E TRASHËGUARA		TUMORET
			sindroma	frekuenca e hererozigotëve në 10^4 lindje	
P53	17p	shumica e tumoreve të njeriut	Li-Frumeni	2	karcinomet e gjirit,të korës së gjëndrës mbiveshkore, sarkomet, leukemitë, tumorët e trurit
RB1	13q	Retinoblastomet, osteosarkomet, karcinomet e gjirit, prostatës, mëshikzës urinare, mushkërive	retinoblastoma	2	retinoblastoma, osteosarkoma
APC	5q	Karcinomet e kollonit, lukthit dhe pankreasit	polipoza adenomatoze familjare e kollonit	10	karcinoma e kollo-nit, gjëndrës tireoide dhe lukthit
WT1	11p	tumori i Wilmsit i veshkëve	tumori i Willmsit	0,5 - 1	tumori i Willmsit
NF1	17q	schwannomet	neurofibromatoza e tipit I	30	tumorët neural
NF2	22q	schwanomet dhe meningeomet	neurofibromatoza e tipit II	3	scwanomet dhe meningjeomet qendrorë
VHL	3p	?	Sëmundja e Von Hippel-Lindau	3	hemangiomet dhe karcinomet e veshkëve
DOC	18q	karcinoma e kollonit	?	?	?
BRCA1	17q	karcinoma e gjirit dhe vezorës	predispozicioni familjar për karcinom të gjirit dhe vezorës	0,3	karcinomet e gjirit dhe vezorës

onkogjenëve, kështu që transformimi malinj është pasojë e veprimit të përbashkët të më shumë onkogjenëve. Për këtë arsye, transformimi malinj është proces i ndërlikuar dhe i gjatë, i cili vijon gradualisht. Në të marrin pjesë faktorët gjenetikë dhe ata të ambientit.

A. FAKTORËT GJENETIKË

Në zanafillën e kancerit, faktorët gjenetikë marrin pjesë në mënyra të ndryshme. Disa faktorë gjenikë, janë të lidhur drejtpërdrejtë për zanafillën e kancerit; këto janë delecionet dhe mutacionet e antionkogjeneve (tab. 19-5).

Predispozicioni i trashëguar për kancer, mund të jetë pasojë e çrregullimeve të trashëguara në riparimin e ADN, siç shohim në sëmundjet xerodermia pigmentosum dhe në gjendjet e tjera me çrregullimin e riparimit të ADN (shih kapit. e 2-të, I. B). Supozohet se predispozicioni i trashëguar për zanafillën e tumoreve malinje mund të jetë edhe pasojë e aktivitetit të rritur të trashëguar të sistemeve enzimatike, të cilët parakarcinogjenikët kimikë i shndërrojnë në karcinogjenikë aktivë.

Në disa familje, llojet e veçanta të tumoreve paraqiten diç më shpeshë sesa në popullatën tjetër. Kjo rritje e shpeshtësisë familjare e tumoreve malinje, është vetëm dy deri tri herë. Rrallë herë në disa familje, kanceri i gjirit dhe kanceri i zorrës së trashë paraqiten njëzetë deri në tridhjetë herë më shpeshë se ndryshe. Mirëpo, shkaqet e shpeshtësisë familjare të sëmundjeve malinje, nuk është e domosdoshme të jenë vetëm gjenetikë por edhe pasojë e shprehive jetësore (pirja e duhanit, ushqimi) të cilat janë të rëndomta në familjen e caktuar.

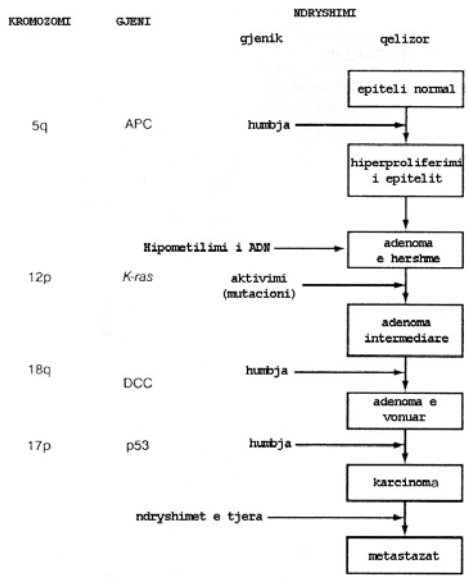


Figura 19-10. *Patogjeneza molekulare e karcinomës kollorektale. Ndryshimi i parë, i cili shkakton proliferim të tepruar të epitelit është delecioni i antionkogjenit APC (polipoza adenoide e kollonit). Në adenomet e hershme (deri në 1 cm në diametër), është konstatuar hipometilimi i ADN, i cili e stimulon ekspresionin gjenik. Adenomet intermediare, më të mëdha se 1 cm në diametër, por pa qeliza të karcinomës, përmbajnë mutacionin e K-ras proto-onkogjenit në onkogjen. Adenomat e vonshme, të cilat përmbajnë ishuj të qelizave të kancerit, kanë delecion të antionkogjenit DCC (të deletuar në karcinomën e kollonit), ndërsa karconimet funksionin e humbur të antionkogjenit p53. Për metastazim janë të nevojshme ndryshimet gjenike.*

B. AMBIENTI

Ekzaminimet epidemiologjike të formacioneve të ndryshme malinje kanë treguar dallime të mëdha në frekuencën e këtyre sëmundjeve në popullatën e vendeve të ndryshme. Për shembull, frekuenca e kancerit të gjirit dukshëm është më e vogël në Japoni (32 paciente në 100.000 gra në vit), sesa në Shtetet e Bashkuara të Amerikës (120 paciente në 100.000 gra në vit). Shkaqet e këtij dallimi nuk janë racial, meqë japonezja e cila jeton në SHBA, ka gjasa të njëjta që të sëmuret nga kanceri i gjirit, si edhe e bardha. Kanceri i lukthit dukshëm është më i shpeshtë në Japoni sesa në shtetet përendimore, kurse në këto vende është më i shpeshtë në shtresat më të ulëta sesa në ato më të larta të shoqërisë. Përkundër kësaj, kanceri i zorrës së trashë dukshëm është më i shpeshtë në vendet përendimore sesa në Japoni dhe në Afrikë. Dallimet në frekuencë të kancerit të mushkërive midis duhanxhinjëve dhe joduhanxhinjëve janë të mirënjohura. Varësisht nga kohëzgjatja e pirjes së duhanit dhe nga numri i cigareve të pira në ditë, kanceri i mushkërive te duhanxhinjët është 10 deri 40 herë më i shpeshtë sesa te joduhanxhinjët.

Këto të dhëna epidemiologjike dëshmojnë rëndësinë e faktorëve të ambientit në krijimin e kancerit. Konsiderohet se 80 deri 90% të formacioneve të reja malinje, te njerëzit zënë fill për shkak të veprimit të faktorëve të ambientit. Disa nga këta faktorë janë të mirënjohur, por për shumicën është vërtetuar vetëm lidhshmëria statistikore me kancer, por jo edhe lidhja kauzale.

Për faktorët e njohur karcinogjen kemi diskutuar në pikën paraprake (shih I). Mirëpo, vetëm një numër i vogël i formacioneve të reja malinje te njerëzit është pasojë e veprimit të drejtpërdrejtë të tyre (për shembull rrezatimit apo ekspozimit karcinogjenit të caktuar kimik). Shumica e tumoreve të njerëzve, krijohet me veprimin e bashkuar të faktorëve gjenetikë dhe atyre të ambientit. Faktorët karcinogjenë të ambientit veprojnë të shoqëruar, me mekanizma të ndërlikuar, kurse njeriu u është ekspozuar përmes shprehive jetësore apo në rrethin më të gjerë jetësor. Për shembull, frekuenca e kancerit të gjirit në proporcione globale është e lidhur me sasinë e yndyrës në ushqim që merr popullata e vendeve të veçanta. Kjo lidhshmëri shpjegohet me sasinë mesatarisht më të madhe të indit yndyror në popullatën e cila merr më shumë yndyrna; në indin yndyror androstendioni shndërrohet në estradiol, i cili vepron si promotor në krijimin e kancerit të gjirit. Kanceri i lukthit mund të zhvillohet nën veprimin e karcinogjenikëve, të cilët krijohen me rastin e pjekjes së ushqimit në flakën e hapur, tymimit apo konzervimit të papërshtatshëm, pikërisht çfarë përdoret në Japoni. Kanceri i zorrës së trashë lidhet me marrjen e ushqimit me pak fije mbetëse, të cilat e stimulojnë peristaltikën e zorrës së hollë. Për këtë arsye, edhe karcinogjenikët nga ushqimi mbesin më gjatë në zorrën e trashë kështu që mundësia e krijimit të kancerit është më e madhe. Frekuenca shumë e madhe e kancerit të mëlçisë në Azinë Juglindore dhe në Afrikë i përshkruhet frekuencës shumë të madhe të infekcionit me virusin e hepatitit B dhe aflatoksinës, të cilën e prodhojnë këpurdhëzat e llojit Aspergilus, që jetojnë në kushtet klimatike të nxehta dhe me lagështi. Virusi i hepatitit B dhe aflatoksina veprojnë së bashku si kokancerogjenë.

Shpeshtësia e kancerit rritet me moshën, gjë që shpjegohet me ndryshimet e shumëfishta gjenike, të cilat me kohë grumbullohen në qeliza, derisa njëra nuk do të jetë "e fundit", gjegjësisht ajo e cila qelizën e transformon në qelizë malinje.

Shpeshtësia e tumoreve është e rritur në mjediset të cilat i kanë çrrënjosur problemet e vobegtësisë (epidemitë e sëmundjeve ngjitëse, paushqyeshmëria), meqë edhe jetëzgjatja është zgjatur, kështu që është rritur mundësia e paraqitjes së tumorit në numër më të madh njerëzish.

III. Qelizat malinje

Qeliza malinje dallon nga ajo normale, nga e cila ka prejardhje. I ndryshohen ndërtimi dhe proceset metabolike, kurse nuk u nënshtrohet mekanizmave rregullatore, të cilët në organizëm e mbajnë homeostazën.

A. KARAKTERISTIKAT METABOLIKE

1. Përqëndrimi i glukozës dhe shfrytëzimi i saj në tumor

Qelizat tumorale shpenzojnë më pak oksigjen sesa qelizat normale dhe krijojnë më shumë acid laktik. Pastaj, ato shpenzojnë sasi jashtëzakonisht të mëdha të glukozës. Që të furnizohet me sasitë e mjaftuara të glukozës, qelizat tumorale tërthorazi nxitojnë glukoneogjenezën në bartësin e tumorit. Kjo e çrregullon shumë metabolizmin e tij.

Në normoglikemi, tumori në proceset e glukolizës (kryesisht anaerobe, deri te acidi laktik) e zbërthen rreth një të treten e glukozës që ka në dispozicion. Pjesën tjetër të glukozës kryesisht e përdor për ndërtimin e aminoacideve apo me rrugën fosfoglukonate, glukozën e shndërron në pentozë. Në këtë mënyrë, sintetizohen bashkëdyzimet e nevojshme për ndërtimin e acideve nukleinike.

Kur in vitro u sigurohen sasitë e nevojshme të oksigjenit, qelizat tumorale sintetizojnë sasitë optimale të ATP. Shumë qeliza tumorale kanë pak mitohondrie, kështu që glukoliza e tyre është e dobët, bile edhe kur sasitë e ofruara të oksigjenit janë të mëdha. Për këtë arsye, kryesisht vijon glukoliza anaerobe, kështu që krijohet mjaft acid laktik.

Gjendja është dukshëm ndryshe in vivo ku për shkak të numrit të pamjaftueshëm të enëve të vogla të gjakut, qarkullimi në tumor është më i dobët sesa në indin normal. Për këtë arsye, edhe shtypja e oksigjenit edhe përqëndrimi i glukozës në indin tumoral është dukshëm më i ulët. Kjo vlen edhe për shtypjen e

oksigjenit në lëngun tumoral të ascitit apo në lëngun e cisteve të tumoreve malinje.

Pikërisht paraqitja e acidit laktik sinjalizon në atë se qelizat tumorale në shtypjen e ulët të oksigjenit, shumë joekonomikisht e shpenzojnë glukozën. Përveç kësaj, nevojat për energji në qelizën tumorale janë dukshëm më të mëdha sesa në atë normale. Pranë shfrytëzimit jo të plotë (anaerob) të glukozës, ky është shkak që qeliza tumorale mesatarisht mund të shpenzojë edhe sasinë 16 herë më të madhe sesa sasia e cila normalisht i ofrohet. Andaj edhe thuhet se "uria për glukozën" është njëra nga karakteristikat e qelizës tumorale.

Qeliza tumorale ka mekanizma, të cilët e bëjnë të mundshëm shfrytëzimin e glukozës edhe në rrethana shumë të pavolitshme. Në këtë pikëpamje, për dallim nga normalja, qeliza tumorale ka:

1. Receptorë shumë të ndieshëm për glukozë;
2. Heksokinazë dhe piruvat-kinazë, të cilat gjenden në membranë dhe në qelizë, kurse janë më aktive 60 deri 70 herë sesa në qelizën normale;
3. Sasitë dukshëm më të mëdha të ATP-azave, të cilat e intensifikojnë glukolizën, kurse mund të jenë mitohondriale, virusale apo i takojnë membranës qelizore;
4. Mundësitë e mëdha të zbërthimit të glukozës, por pranë mbizotërimit të glukolizës anaerobe, për çka qeliza tumorale merr vet rreth 15% të energjisë, të cilën qeliza normale e merr me zbërthimin e plotë (me oksidim) të glukozës.

2. Vetitë tjera të metabolizmit të qelizës tumorale

Kur nuk ka glukozë të mjaftueshme, metabolizmi në qelizën tumorale nuk zvogëlohet, meqë shpenzohen yndyrnat dhe proteinat endogjene. Në indin tumoral raporti respiratror është rreth 0,8, gjë që sugjeron në atë se pranë glukozës shpenzohen edhe proteinat dhe yndyrnat. Kur tumorit i ofrohet një begatshmëri me glukozë, vlera e raportit respirator mund të ngritet deri në 1.

Qelizat tumorale në princip nuk sintetizojnë lipide, por i marrin molekulat e gatshme nga shtëpiaku në të cilin rriten.

Qelizat tumorale janë më pak të ndieshme sesa qelizat normale në mungesën e faktorit të rritjes dhe faktorëve të tjerë stimulues metabolik dhe më mirë i përballojnë rrethanat e papërshtatshme metabolike (mungesën e substancave të ndryshme ushqyese), kështu që më vonë se në qelizat normale manifestojnë përgjigjen negative pleotipe (suprimimin e transkripcionit dhe translacionit në mungesën e faktorëve stimulues, shih kapit. e 2-të, IV. B). Këto veti të shfrytëzimit më të mirë të glukozës dhe tolerimit të rrethanave të pavolitshme u japin qelizave tumorale përparësi metabolike mbi qelizat normale. Andaj tumori malinj mund të rritet në shtëpiakun e rraskapitur.

Izoenzimet janë forma të ndryshme molekulare të enzimeve, të cilët e katalizojnë reakcionin e njëjtë kimik. Në qelizën tumorale dhe në atë normale dallohet radhitja subcelulare e enzimeve dhe izoenzimeve. Dallohen edhe vetitë e enzimeve (shpejtësia e zbërthimit, afiniteti për substratin dhe kofaktorët). Disa mendojnë se këto dallime mund të jenë shkak i manifestimit të vetive të qelizës së transformuar malinje.

B. KARAKTERISTIKAT FUNKSIONALE

Në shumicën e rasteve, qeliza tumorale mban vetitë e caktuara të qelizës nga e cila është krijuar; kjo jep bazën për njohjen dhe klasifikimin e qelizave tumorale. Kur të shkaktohet vetëm humbja e mbikëqyrjes së rritjes, kryesisht zhvillohet tumori beninj. Përkundrazi, pos humbjes së mbikëqyrjes së rritjes, qeliza e ndryshuar malinje e humb edhe kontrollin e vendosjes në ind. Me këtë zvogëlohet mundësia e qelizave tumorale të mbeten së bashku, kështu që ato lëvizin në drejtim të indit normal. Me këtë rast, qelizat e transformuara malinje tajojnë një varg enzimesh proteolitike, të cilat nuk hetohen në qelizat normale.

Qelizat tumorale mund të rriten in vitro, si dhe ato normale dhe atëherë nga qelizat normale dallohen me sa vijon:

1.Krijojnë më shumë shtresa qelizore sesa ato normale, të cilat ndahen vetëm derisa nuk mbulojnë fundin e enës në të cilën rriten. Kontakti i membranave të dy qelizave normale ndërprenë krijimin e qelizave të reja. Pra, qelizat tumorale kanë humbur frenimin me kontakt të shumimit,

2. Kanë nevojë për më pak substanca në mediumin ushqyes,

3. Mund të rriten edhe kur nuk ngjiten për bazament,

4. Në membranë kanë antigjene tumorale,

5. Krijojnë enzime proteolitike.

Këto veti të vërejtura in vitro manifestohen edhe in vivo, kështu që është e qartë se rritja e pandërprerë dhe shpërndarja janë veti të rëndësishme të qelizave të ndryshuara malinje.

Qelizat malinje, mund të kenë edhe një varg vetish të qelizave normale nga të cilat e kanë prejardhjen. Për shembull, mund të tajojnë hormone dhe kështu të çrregullojnë homeostazën e organizmit në të cilin rriten. Qelizat e limfomeve të veçanta, bile edhe mund të marrin pjesë në reakcionet imunologjike.

C. KINETIKA E RRITJES MALINJE

Me ndarjen e qelizave të ndryshuara malinje, krijohet tumori, rritja e të cilit nuk i nënshtrohet mekanizmave mbikëqyrëse trupore. Gjatë rritjes në tumore nga fokusi krijohen klonet e qelizave tumorale, kështu që në të vërtetë ai është popullatë shumë e larmishme qelizash. Shpeshtësia e paraqitjes së qelizave të kloneve të veçanta ndryshon me kohë.

1. Rritja e tumorit

Në indet normale në të cilat qelizat ndahen (për shembull indi gjakformues dhe mukoza e zorrëve), ekziston baraspesha e mirë dinamike midis krijimit të qelizave të reja dhe humbjes së atyre të mëparme. Ky

rregullim vijon përmes mekanizmit të lidhjes së përkundërt negative, mekanizmat kryesorë të të cilëve janë veprimet e faktorëve të ndryshëm të rritjes dhe kontakti i drejtpërdrejtë i qelizave

Edhe në tumore qelizat krijohen dhe humbin, por ky raport nuk është në baraspeshë si në indin normal. Në tumore, qelizat e reja nuk krijohen më shumë sesa në indin normal, por humbja e qelizës nga tumori proporcionalisht është më e vogël (vlerësohet se është 80% nga numrit të qelizave të cilat ndahen). Andaj, numri i qelizave tumorale rritet pandërprerë, e me këtë rritet edhe masa e tumorit. Masa e tumorit dhe shpejtësia e rritjes varen nga përqindja e qelizave në ciklin qelizor (frakcioni i rritjes së tumorit), nga kohëzgjatja e ciklit qelizor, nga përqindja e qelizave të cilat janë jashtë ciklit qelizor, si dhe nga përqindja e qelizave të cilat humbin nga masa qelizore (fig. 19-11). Qelizat të cilat janë në ciklin qelizor, për shkak të veprimit të faktorëve inkibitorë apo mungesës së oksigjenit dhe materieve ushqyese, mund të kalojnë në gjendjen G_o. Nga kjo gjendje mund të kthehen në ciklin qelizor, mund të definohen përfundimisht dhe pakthyeshëm të humbin aftësinë e ndarjes, apo mund të nekrotizohen ose të vdesin me apoptozë dhe kështu të humbin nga masa tumorale.

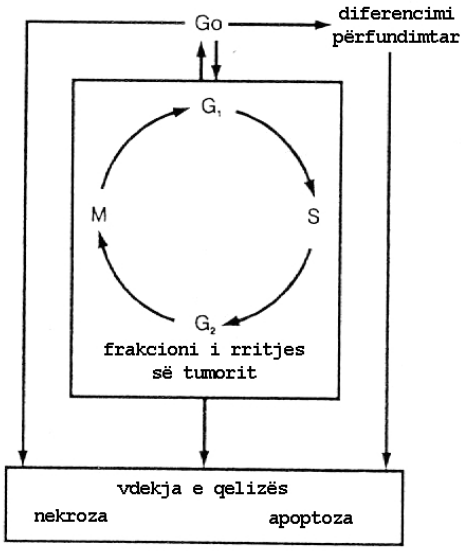


Figura 19-11. *Qelizat e tumorit me aftësi të ndryshme të shumimit. Qelizat të cilat janë në ciklin qelizor e përbëjnë frakcionin e rritjes së tumorit. Ato mund të kalojnë në gjendjen G_o, kurse qelizat nga G_o në ciklin qelizor. Qelizat të cilat definohen, përfundimisht e humbin aftësinë e shumimit. Nga masa tumorale, qelizat humbin për shkak të nekrozës apo apoptozës.*

Edhe në tumor, megjithatë ekziston bile pjesërisht suprimimi i rritjes me lidhjen e përkundërt negative. Kështu, me rritjen e masës, tumori rritet më ngadal, që mund të jetë pasojë e grumbullimit të numrit më të madh të qelizave më të pjekura, të cilat mund ta suprimojnë aktivitetin ndarës të qelizave të reja.

Frakcioni i rritjes së tumorit, të cilin e përbëjnë qelizat që janë në ciklin qelizor, mesatarisht është 20-30% të qelizave të tumorit. Përafërsisht 1/3 e këtyre qelizave gjendet në momentin e caktuar në fazën S. Sa më e madhe që është përqindja e qelizave në fazën S, që mund të përcaktohet më citometrin rrjedhës apo me inkorporimin e timidinës së shënuar radioaktive në ADN (indeksi i shënimit me timidinë), aq më e shpejtë është rritja e tumorit dhe përparimi i sëmundjes. Në indet normale, të cilat përtëriten me shumimin e qelizave, siç është indi gjakformues apo mukoza e zorrëve, përqindja e qelizave në fazën S është më e madhe sesa në shumicën e tumoreve (30 - 70% në palcën kockore, si dhe 12 - 18% në kriptet e Lüberkin-it të mukozës së zorrës së hollë).

Cikli qelizor i qelizës tumorale është më i gjatë sesa ai që ka qeliza përkatëse normale. Për shembull, cikli i qelizës normale të palcës kockore të njeriut zgjatë 0,7 deri 1,1 ditë, cikli i qelizës së leukozës akute mieloide (mieloblastet në palcë) 1,5 deri 3,0 ditë, ndërsa cikli i qelizës së leukemisë kronike mieloide 2,0 deri 2,5 ditë.

Një pjesë e madhe e masës tumorale bën pjesë në qelizat jashtë ciklit qelizor. Këto janë qelizat në fazën G_o, të cilat mund të kalojnë në ciklin qelizor. Qelizat të cilat përfundimisht definohen pakthyeshëm e humbin aftësinë e ndarjes. Varësisht nga lloji i tumorit, përqindja e qelizave të tilla është shumë e ndryshme. Më e madhe është në tumorët mirë të definuarë, të cilët më së shpeshti dhe më ngadalshëm rriten. Qelizat përfundimisht të definuara janë qeliza të keratinizuara në karcinomën skuamoze të lëkurës apo leukocitet në leukeminë kronike mieloide. Diferencimi i qelizave të ndryshuara malinje është më i ngadalshëm sesa në qelizat normale të llojit të njëjtë. Qelizat pakthyeshëm humbin nga masa tumorale me nekrozë, e cila zë fill për shkak të pamjaftueshmërisë së oksigjenit dhe substancave ushqyese në qelizat të cilat janë larg nga kapilarët e gjakut, dhe me vdekjen e programuar (me apoptozë). Apoptoza e qelizave malinje është e suprimuar për shkak të çrregullimit të gjeneve, të cilët e rregullojnë (shih kapit. e 3-të, IV). Qelizat të cilat shkëputen nga tumori dhe metastazojnë, e rrisin masën e përgjithshme të tumorit, që e rrezikon pacientin.

Shpejtësia e rritjes së tumorit varet nga përpjesëtimi i përtëritjes dhe humbjes qelizore. Koha e dyfishimit të popullatës qelizore është koha e nevojshme për dyfishimin e numrit të qelizave (tab. 19-5). Meqë në intervalet e njëjta kohore dyfishohet numri i dyfishtë i qelizave, tumori rritet në mënyrë ekponenciale.

Për shembull, për kancerin e gjirit, koha e dyfishimit të popullatës qelizore është rreth 50 ditë. Kjo do të thotë se nevojiten 30 dyfishime të popullatës qelizore, që nga një qelizë të krijohet tumori i cili përmban 10^9 qeliza. Tumori i tillë ka diametër prej 1 cm dhe është në kufijt e dukshmërisë klinike. Me llogaritje të thjeshtë, mund të vlerësohet se tumori i gjirit rritet 5 deri 7 vite (30 x 50 = 1.500 ditë), deri në madhësinë e cila rëndom diagnostifikohet (fig. 19-12).

Tabela 19-6. *Koha e dyfishimit të popullatës së qelizave të disa tumoreve të njeriut*

TUMORI	KOHA E DYFISHIMIT (DITËT)
karcinoma e gjirit	55
karcinoma zorrës së trashë	13,5
karcinoma e lukthit	8,9
tumorët e SNQ (mesatarja)	31
karcinoma e mushkërive	8,9
karcinoma e endometrit	12,7
limfomet	1,9

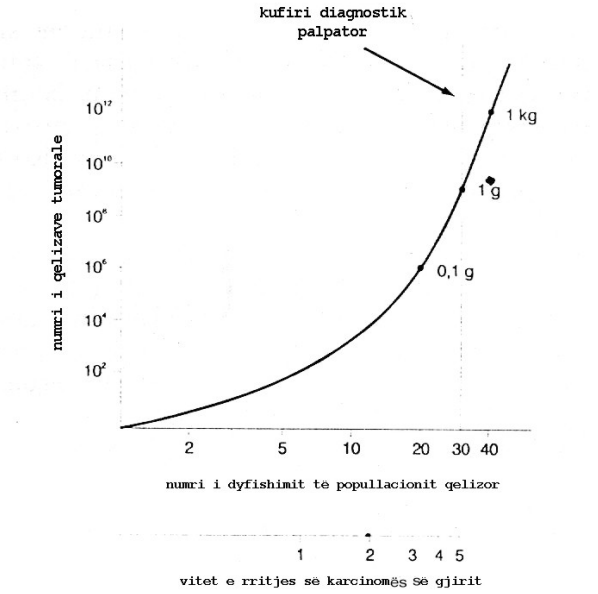


Figura 19-12. *Kurba e rritjes së tumorit. Shpejtësia e rritjes mund të llogaritet nga koha në të cilën numri i qelizave tumorale dyfishohet (për shembull, kanceri i gjirit ka kohë të dyfishimit rreth 50 ditë). Tumori rëndom zbulohet kur ka diametër prej 1 deri 2 cm. Vërehet faza e gjatë paraklinike dhe faza e shkurtër klinike e rritjes së tumorit (kurba është në përmasat llogaritmike).*

2. Klonet e qelizave tumorale

Me veprimin e ndonjë karcinogjeniku, në ind krijohen një varg fokuse tumorale, ku secili në princip ka prejardhje nga një qelizë. Këto fokuse i quajmë klone. Kur këto klone ndahen dhe kultivohen veçanërisht prej kloneve të ndryshme krijohen tumoret, vetitë e të cilëve dallohen qartë mes veti.

Gjatë zhvillimit të tumorit shkaktohet zgjedhja e kloneve, gjegjësisht dukiria se njëri nga klonet mbizotëron ndaj tjetrit. Kjo do të thotë se me kohë mund të vijë deri te dukuria e kloneve të ndryshme, nga të cilat disa gradualisht humbin, kurse të tjerat mbizotërojnë. Për këtë arsye, edhe vetitë e tumoreve plotësisht mund të ndryshohen, për shembull, tumori relativisht i qetë papritmas mund të zhvillojë metastaza, të cilat rriten shpejtë. Ky krijim i pandërprerë dhe gufimi i kloneve të reja shpjegohet në bazë të ndryshimeve të shumëta, të cilat paraqiten gjatë rritjes së tumorit, për shembull, ndryshimet e antigjenitetit dhe ndryshimet e ndiesh-mërisë në barëra të veçanta.

3. Raportet midis qelizave në tumor

Në membranat qelizore gjenden shumë receptorë (për hormone, jone dhe shumë substanca të tjera), sistemet e enzimeve, mekanizmat transportues dhe lidhëset speciale midis qelizave. Membrana qelizore mundëson kontaktin e qelizës me qelizat përreth dhe vendosë për lëvizjen e qelizës nëpër inde. Kontakti i qelizës me qelizën sinjalizon ndërprerjen e nevojës për shumim të qelizave, me gjasë për arsye se është plotësuar hapësira. Në të vërtetë, pas shkatërrimit të një pjese të qelizave, hapësirën e lirë e plotësojnë qelizat e reja të krijuara me ndarjen e egër. Përfundimisht hapësira plotësohet dhe membranat qelizore vijnë prapë në kontakt të ndërsjellë.

Qelizat tumorale sillen ndryshe nga ato normale, kështu që kontakti i ndërsjellë i qelizave (membranave qelizore), nuk shkakton ndërprerje të ndarjeve të mëtejme qelizore. Ndryshimet në membranë, posaçërisht në vendlidhjet e membranave të qelizave fqinje, pengojnë këmbimin e joneve joorganike dhe të një varg mole-kulash me masë të vogël molekulare (siç është cAMP). Ndryshimet në membranën e qelizës tumorale janë shumë të rëndësishme për sjelljen e saj në organizëm.

IV. Raportet midis tumorit dhe shtëpiakut

Krijimi i tumorit është proces gradual qelizor, i cili diku në trup shkakton krijimin e klonit të qelizave tumorale. Fati i këtij grumbulli sferik, avaskular të qelizave me diametër 1 deri 2 mm varet nga raporti shumë i ndërlikuar midis tumorit dhe shtëpiakut. Qelizat tumorale vazhdojnë të rriten vetëm atëherë kur gjejnë rrethana të volitshme të mikroambientit për rritje dhe zhvillim, kur e evitojnë mbikëqyrjen imunologjike dhe organizojnë irigimin vetanak. Në të kundërtën, shkatërrohen plotësisht apo mbeten "në gjumë" me muaj, vite apo me decenie.

A. RAPORTET NË NIVELIN E QELIZËS

Që të mund të përparojnë, qelizat e reja tumorale, duhet të vendosin raporte me indin përreth shtëpiakut. Ky raport është i dyanshëm, që do të thotë se tumori e ndryshon ambientin sipas nevojave të veta, kurse njëkohësisht mikroambienti për tumor e kupton shtypjen selektive dhe me zgjedhje të qelizave tumorale i ndry-shon vetitë e tumorit (fig. 19-13).

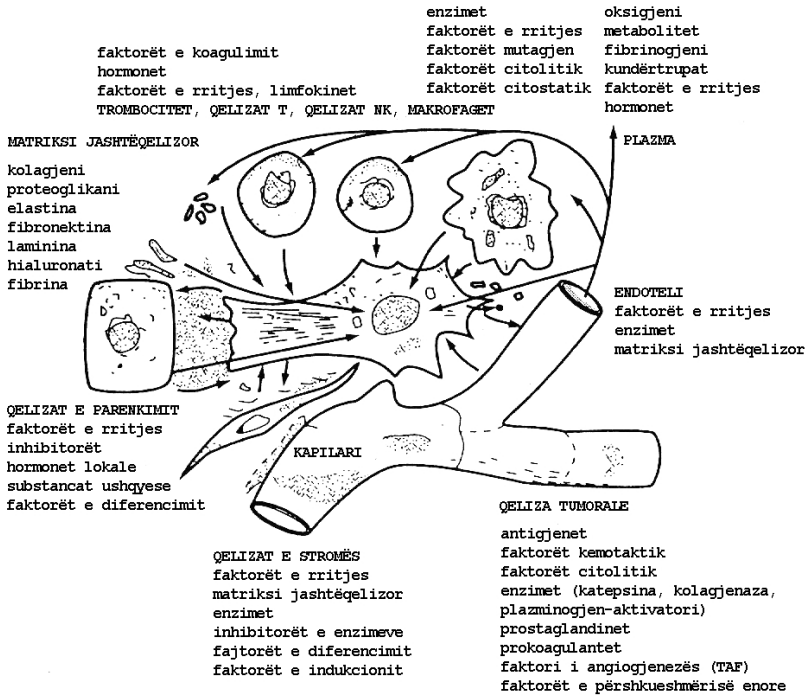


Figura 19-13. *Ndikimi i mikroambientit në qelizat tumorale.*

Parenhimin e tumorit e përbëjnë qelizat tumorale, të cilat megjithëse kanë prejardhje nga qeliza e vetme e njëjtë, pandërprerë krijojnë dhe manifestojnë ndryshueshmëri të madhe gjenotipike dhe fenotipike. Kështu, popullata tumorale, në të vërtetë përbëhet nga një numër i madh i nënllojeve qelizore (klonet), të cilat dallohen sipas formës, strukturës histologjike, antigjeneve sipërfaqësore, glukoproteinave, glukolipideve, markerëve kromozomalë, enzimeve, adherencës dhe të njohurit, invazivitetit, predispozicionit për metastazim, ndieshmërisë ndaj kemoterapeutikëve, rrezatimit, hipertermisë, mekanizmave mbrojtëse të shtëpiakut etj. Mekanizmi i krijimit të pandërprerë të ndryshueshmërive është gjenetik dhe epigjenetik. Mekanizmi gjenetik bazohet në jostabilitetin, i cili zë fill për shkak të dëmtimeve kromozomale, mutacionit të rastësishëm somatik, inkorporimin e genomit virusal, apo për shkak të ndryshimit të gjenomit të shtëpiakut me virus në rajonet kritike të ADN. Mekanizmat *epigjenetikë* e ndryshojnë ekspresionin e gjenit me hipometilim të ADN, si dhe me rregullimin transkriptiv, posttranskriptiv, translativ dhe posttranslativ. Në ndryshimet epigjenetike të qelizave tumorale, mund të veprojnë shumë sinjale nga mikroambienti, siç janë interakcionet e qelizave tumorale dhe normale, interakcioni i qelizave dhe matriksit jashtëqelizor, të disponuarit me substanca ushqyese, oksigjen, hormone, faktorë të rritjes dhe molekulave të tjera rregullative. Pikërisht me këto parametra, mikroambienti i shtëpiakut vepron si shtypje selektive për qelizat e reja tumorale.

Pranë qelizave tumorale (të cilat mund të janë në pakicë), nyjën tumorale e përbëjnë qelizat e ndryshme të ardhura (makrofagët, limfocitet, granulocitet) dhe stroma. Stroma, tumorit i jep mbështetje, mban qelizat tumorale në grumbull, dhe u sjell enë të gjakut dhe limfatike, si dhe nerva. Stroma futet në tumor, kështu që shpejtësinë e rritjes shpesh nuk e përcaktojnë aftësia potenciale e ndarjes së qelizave tumorale, por shpejtësia me të cilën tumori organizon irigimin e vet.

2. Krijimi dhe rritja e tumorit

Rritja invazive e tumorit bazohet në mesveprimin e qelizave tumorale dhe të atyre të stromës së shtëpiakut dhe përbëhet prej vargut kohor të tri ngjarjeve: ndarjes së qelizave tumorale nga tumori parësor, aktiviteti proteolitik në ballë të invazionit dhe lëvizjes së qelizave tumorale nëpër matriksin e ndryshuar.

Shkëputja e grupit të qelizave prej tumorit parësor, zë fill për shkak të adhezivitetit të zvogëluar të qelizave që zë fill për shkak të humbjes së lidhjeve të ndërsjella dhe të specializuara (desmozomeve), ndryshimeve të përbërjes kimike dhe fizike të shtresës sipërfaqësore të qelizave (humbja e fibronektinës dhe heparinë-sulfatit, rritja e pjesëmarrjes së hialuronatit) dhe substancës për interreakcionet mesqelizore.

Rritja e aktivitetit proteolitik (kolagjenazat, katepsina, elastaza, plazminogjeni-aktivatori, proteazat neutrale etj. (në vijën e depërtimit të qelizave shkakton shkatërrimin fokal të matriksit apo ndërtimin e ri të tij. Këto enzime proteolitike e zvogëlojnë rezistencën fizike të indeve në depërtimin e qelizave tumorale. Kanë prejardhje kryesisht nga qelizat tumorale, por ndonjëherë edhe nga ato të shtëpiakut (endoteli vaskular, mastocitet,

fagocitet). Në matriksin e tillë të ndryshuar, futen qelizat tumorale. Besohet se në këtë proces, rol më të vogël ka shtypja e rritur mekanike për shkak të zgjerimit të tumorit (ngjashëm me depërtimin e rrënjës në tokë), kurse më të madh, lëvizja e qelizave tumorale. Lëvizja është pasojë e shpërlarjes së qelizave tumorale me lëngun mesqelizor, apo e lëvizjes aktive ameboide të qelizave përgjatë të çarrave më parë të krijuara.

3. Angiogjeneza në tumor

Enët e gjakut që depërtojnë nga indi lidhor i shtëpiakut, janë vendimtare për formimin e tumorit solid. Tumori i cili nuk ka sukses të organizojë rrjetën e vet të enëve të gjakut, nuk rritet, por mbetet në formë të disa qelizave të cilat ushqehen duke i këmbyer substancat me difuzionin e substancave me ambient. Qelizat tumorale e tajojnë substancën e cila stimulon gufimin e qelizave endoteliale të kapilarëve (angl. tumor angiogenesis factor, TAF). Ajo ka masë molekulare prej rreth 100.000, kurse sipas ndërtimit është ribonukleoproteinë. Kapilarët në tumor janë më të ndieshme në TAF dhe më të përshkueshme sesa ato në indin normal. Është e mundur se kësaj i kontribuojnë proteazat, të cilat i tajojnë qelizat tumorale.

B. RAPORTET TOPOGRAFIKE NË NIVELIN E INDEVE DHE ORGANEVE

Dukja makroskopike e tumorit të zhvilluar, varet nga vetitë e vet qelizave tumorale dhe nga vendosja e tij në indin apo organin e caktuar.

1. Karakteristikat e rritjes lokale të tumorit

Më së shpeshti, tumori krijon trashje nyjore e cila mund të rritet ekspansivisht, apo infiltrativisht. *Rritja ekspanzive* karakterizohet kryesisht me rritjen e njëtrajtshme koncentrike të masës tumorale. Kështu krijohet grumbulli nyjor beninj i qelizave, të cilat nga indi i shëndoshë përreth janë të kufizuara me mbështjellësen lidhore. Kjo mbështjellëse e pengon shpërndarjen e tumorit dhe ngulfatë rritjen e tij mekanikisht dhe me pengimin e irigimit. *Rritja infiltrative* shënon përfshirjen e indit të shëndoshë me shirita të qelizave tumorale prej fokusit tumoral, të cilat futen largë nga fokusi i tumorit, kështu që kufiri midis indit të shëndoshë përreth është shumë i paqartë. Qelizat e shëndosha gjatë rritjes ekspanzive shtyhen anash, e ndonjëherë edhe atrofojnë apo humbin. Me rastin e rritjes infiltrative, indi përreth më së shpeshti shkatërrohet dhe eliminohet.

Ndryshimet fispatologjike së pari rëndom përfshijnë organin në të cilin tumori është zhvilluar, kurse zgjerohen edhe në organet tjera.

2. Metastazat e tumoreve në organet tjera

Zgjerimi i qelizave tumorale nga vendi i parë i krijimit përfshinë shkëputjen e qelizave prej tumorit parësor, bartjen e tyre nëpër organizëm, si dhe vendosjen dhe organizimin e rritjes në ambientin e ri. Në organe të tjera, tumori malinj mund të zgjerohet drejtpërdrejtë dhe kështu i shkatërron kufijt anatomikë ndaj organeve fqinje, depërton në to dhe i dëmton ato. Veti shumë e rrezikshme e qelizave tumorale është metastazimi, gjegjësisht udhëtimi i qelizave nga njëra pjesë në pjesën tjetër të trupit. Kjo mund të realizohet përmes limfës (me rrugë limfogjene), me gjak (me rrugë hematogjene), përmes likuorit) me rrugë likuoriale), nëpër hapësirat e trupit (me rrugë transcellomike), si dhe me kontakt, gjegjësisht me futje (implatim).

Në tumor lidhjet midis qelizave janë të dobëta, kurse shtypja midisqelizore është dukshëm më e madhe sesa në indin normal. Ardhja e qelizës tumorale në ambientin e ri, mund të mbetet e fshehur apo të manifestohet me rritjen e tumorit, gjë që varet nga vetitë e indit në të cilin është vendosur qeliza tumorale. Është i njohur fakti se metastazat janë jashtëzakonisht të rralla në shpretkë dhe në gjëndrën tireoide, kurse janë shumë të shpeshta në mushkëri, mëlçi dhe në nyjet limfatike. Dëmtimi i indit lokal e shton numrin e metastazave, për më tepër, ky mund të shkaktojë gufimin e qelizave tumorale, të cilat deri atëherë kanë qenë të fshehura.

Qelizat tumorale, të cilat hyjnë në qarkullimin e gjakut vetëm rrallë (më pak se 0.01%) arrijnë në cak, gjegjësisht mbijetojnë dhe formojnë koloni tumorale, apo metastaza.

Për shkak të forcave mbrojtëse të organizmit dhe për shkak të turbulencave mekanike, në kapilarë shkatërrohet shumica e qelizave tumorale, të cilat kanë hyrë në qarkullim. Prej qarkullimit, qelizat që kanë mbijetuar e gjejnë vendvendosjen e tyre në atë mënyrë, që ose e mbyllin kapilaren ose adherojnë në murin e enës së gjakut. Qelizat e endotelit në kontakt me qelizën e tumorit e ndryshojnë formën, kështu që membrana bazale i ekspozohet veprimit të qelizës malinje. Qeliza tumorale në këtë mënyrë, në të vërtetë e ka detyruar qelizën normale endoteliale në bashkëpunim aktiv në shkallën e parë të procesit të krijimit të metastazës. Faza e ardhshme, tejet aktive, është veprimi i enzimeve me të cilët qeliza tumorale zbërthenë membranën bazale. Në këtë proces, rol të rëndësishëm kanë enzimet e metalproteinazave, të cilët aktivizohen spontanisht me lëshuarjen e proteinës e cila përmban cisteinë. Aktivitetin e këtyre enzimeve e inhibojnë jo vetëm qelizat normale, por edhe vet ato tumorale. Nga koordinimi i mirë dhe nga intervalet e përshtatshme kohore të fazave të veçanta të ngjarjeve, varet edhe suksesi i formimit të metastazave tumorale.

Tumorët e veçantë kanë predispozicion të theksuar për indet apo organet e caktuara. Duket se membrana qelizore, vendos se në cilin ind do të vendosen qelizat tumorale, të cilat lëvizin nëpër organizëm. Pos kësaj, nuk janë të gjitha qelizat tumorale të afta për të metastazuar,

por këtë mund ta bëjë vetëm numri i vogël i tyre. Kjo edhe është e kuptueshme kur të kihet parasysh se tumori është grumbull shumë i larmishëm i qelizave dhe se në të përherë vijon zgjedhja e qelizave. Qelizat tumorale të cilat kanë predispozicion të theksuar për metastazim, në organin e caktuar munden për një kohë të shkurtë të ndalen në ndonjë ind tjetër, por së shpejti prapë shkojnë në qarkullim dhe arrijnë cakun e tyre. Për shembull, melanomi i miut metastazon në mushkëri, por edhe në tru dhe vezore. Prej secilës metastazë nga organet e përmendura janë izoluar qelizat tumorale dhe sërish janë injektuar në mijtë tjerë. Pas disa transplantimeve të tilla, qelizat tumorale kanë si cak dhe shkojnë vetëm në një organ, në atë i cili ka qenë i përfshirë në procedurën e zgjedhjes. Analizat e kujdesshme kanë dëshmuar dallime të dukshme midis proteinave të membranave të qelizave të melanomit, të cilat metastazojnë në organet e caktuara. Kjo do të thotë se përveç raporteve hemodinamike, në mekanizmat e zanafillës së tumorit rol të rëndësishëm ka membrana e qelizës tumorale dhe përshtatshmëria e saj për inde apo organe të veçanta.

3. Veprimet lokale të rritjes së tumorit

Veprimet lokale të rritjes së tumorit parësor dhe metastazave të tija janë shkatërrimi i indit dhe humbja e funksioneve përkatëse.

Mes tjerash, ambientin e vet tumori e dëmton edhe mekanikisht. Për këtë arsye, simptomet dhe prognoza e sëmundjes së tumorit qenësisht varen edhe nga lokalizimi i tij. Për shembull, nëse zhvillohet tumori në hapësirën e kafkës, së shpejti për shkak të rritjes së shtypjes intrakraniale lajmërohen çrregullimet serioze. Tumori i cili zhvillohet në mediastinum, për shkak të zhvendosjes së zemrës dhe enëve të mëdha të gjakut, mund të shkaktojë çrregullime serioze të qarkullimit. Për shkak të rritjes së tumorit, mund të shkaktohet torzioni i organit (p.sh. vezores dhe tubës uterine) dhe nekrozës iskemike apo ngecjes së madhe venoze. Për shkak të shtypjes së organeve përreth, mund të vështirësohet apo të ndërprehet plotësisht lëvizja e përbërjes në organet gypore. Kështu, zvogëlohet irigimi i rajoneve të caktuara, vështirësohet largimi i limfës, pengohet apo ndalet lëvizja e ushqimit në sistemin digjestiv, pengohet rrjedha e likuorit cerebrospinal, ndalë rrjedhën e biles apo urinës, vështirëson kalimin e ajrit nëpër bronhe dhe ngjashëm. Për shkak të shkatërrimit të indit, mund të vijë deri te shqyerja e organeve gypore dhe krijimi i lidhjeve jonormale midis organeve zgavore. Kjo e çrregullon zbrazjen e organeve gypore dhe shpesh ia hapë rrugën infekcionit. Shtypja në nervat periferike shkakton dhembje, kurse shtypja në eshtra thyerje patologjike. Këto çrregullime, më së shpeshti paraqiten në stadin e përparuar të sëmundjes.

Në indin tumoral, shpesh zhvillohen ndryshimet patologjike dytësore. Ato janë të thjeshta, meqë edhe indi tumoral është primitiv sipas funksionit dhe organizimit. Më së shpeshti këto janë nekroza, degjenerimi, gjakderdhja dhe inflamacioni.

C. RAPORTET METABOLIKE

Veprimi sistemik metabolik i tumorit mund të klasifikohet në dy grupe: I pari i përfshinë ndryshimet metabolike të cilat zënë fill, për shkak se tumori indeve normale të shtëpiakut ua merr metabolitet dhe substancat e rëndësishme për jetë. I dyti, bashkon veprimet e tumorit në indet e largëta në kuptimin e pengimit të diferencimit, ndryshimet e karakteristikave enzimetike, zvogëlimit të ndieshmërisë së indeve të cakut në hormone dhe çrregullimit të tajimit të hormoneve.

Pacientët me tumore, më së shpeshti vdesin për shkak të insuficiencës së organeve vitale apo çrregullimeve të metabolizmit dhe rregullimit endokrin.

1. Kompeticioni midis tumoreve dhe shtëpiakut për substancat ushqyese

Karakteristikë kryesore e metabolizmit të karbohidrateve në pacientët me tumor është "urria për glikozën" e cila zë fill për shkak të disproporcionit midis shpenzimit të madh të glikozës në qelizat tumorale dhe mundësitë relativisht modeste të shtëpiakut për të kompenzuar glukozën në lëngun jashtëqelizor. Në disa pacientë është i ngritur përqendrimi i peptideve që vepron si inzulina, ndërsa i tajon indi tumoral. Veprimi i këtyre peptideve dhe shpenzimi i glukozës në tumor mund të shkaktojnë hipoglikeminë. Shkaku tjetër i hipoglikemisë është varfërimi i glikogjenit në mëlçi dhe muskuj, edhe pse nxitohet glikoneogjeneza nga proteinat e mobilizuara, kryesisht për shkak të tajimit të intensifikuar të glukokortikoideve.

Meqë tumori vepron edhe si "kurth për azotin" (të marrur dhe të trupit), ngjashëm ndryshon edhe metabolizmi i proteinave. Në indet e shtëpiakut është i intensifikuar katabolizmi, ndërsa i frenuar anabolizmi i proteinave. Për shembull, në lizozomet e muskujve shtohet aktiviteti i katepsinës D, e cila i zbërthen proteinat ndërtimore. Rritjen e tumorit shpesh e përcjell distrofia e muskujve të skeletit, të cilën pos tjerash e shkaktojnë edhe mungesat në funksionin e ribozomeve të qelizave muskulare: këta ribozome përgjysmojnë kapacitetin e vet të sintezës së proteinave. Alanina me prejardhje nga muskujt e përbën përafërsisht gjysmën e sasisë së aminoacideve, e cila nën ndikimin e glukokortikoideve merret nga indet periferike për glukoneogjenezë, në mëlçi dhe veshkë. Prej indeve të shtëpiakut nxirret glutamina dhe bartet në tumor, që është njëri nga paraardhësit më të rëndësishëm të sintezës së proteinave të tumorit dhe nukleotideve purinike. Në mëlçi, rritet raporti midis numrit të ribozomeve të lira dhe ribozomeve të lidhura për membranë. Këta të fundit shërbejnë për sintezën e proteinave jashtëqelizore, kështu

që në këtë mënyrë mund të shpjegohet zvogëlimi i shpeshtë i përqëndrimit të albumineve të serumit, lipoproteinave dhe transferinës te pacientët me tumor.

Ndryshimet e metabolizmit të lipideve përbëhen nga varfëria e plotë e depove të indeve periferike në proteina dhe nga hiperlipidemia. Te njerëzit me tumore të përparuarë, hiperlipidemia humbet për shkak të mobilizimit të madh të lipideve. Shpesh në plazmë dyfishohet përqëndrimi i acideve të pangopura të lira yndyrore dhe lipoproteinave me dendësi shumë të vogël (VLDL). Mbizotëron varfëria e glukozës, kështu që intensifikohet tajimi i glukokortikoideve; lipidet e mobilizuara kryesisht shpenzohen në indet e pacientit. Ndryshimet e metabolizmit të yndyrnave shkaktojnë pasoja të mëtejme, dytësore, p.sh. çrregullimin e koagulimit të gjakut.

Për metabolizmin e acideve nukleinike vlenë e njëjta: tumori me shumë sukses garon për elementet ndërtimore, kështu që sinteza e ADN në shumë inde zvogëlohet shumë.

2. Çrregullimet e metabolizmit indor dhe tajimit të gjëndrave

Në indet e largëta nga tumori, çrregullohet përmbajtja e enzimeve dhe rregullimi metabolik i ndërmjetësuar me hormonet. Tash për tash është e paqartë se cili prej këtyre veprimeve është parësor, e cili dytësor. Mirëpo, pas largimit të tumorit, këto çrregullime përmirësohen.

Në shumë inde janë gjetur dallimet në përqëndrimin e disa dhjetëra enzime të ndryshme, me ç'rast struktura e enzimit në qelizat e caktuara shpesh i përgjigjet shkallëve të mëparme të diferencimit embrional të këtij indi. Në mëlçi zvogëlohet aktiviteti i katalazës, adenozin-dezaminazës dhe karbamil-fosfat-sintetazës, ndërsa rritet aktiviteti i pirimidin-nukleotid-kinazës. Në mitohondrie shpesh shthuret oksidimi dhe fosforilimi, ndërsa në citoplazmë paraqiten peroksidet helmuese të lipideve. Në bërthamë zvogëlohet sinteza e ADN, ndërsa rritet rezerva e mARN.

Çrregullimet e rënda endokrine të shkaktuara me tumor kanë veprim të pavolitshëm në tërë organizmin. Çrregullimet e rregullimit hormonal, në përgjithësi manifestohen me reaktivitetin e zvogëluar të indeve periferike në hormone dhe faktorët tjerë rregullatorë (kjo mbase është pasojë e zvogëlimit të numrit të receptorëve për këto substanca). Është i zvogëluar tajimi i hormoneve periferike, ndërsa është i shtuar tajimi i hormoneve të adenohipofizës.

Ç. RAPORTET IMUNOLOGJIKE

Meqë tumoret mund t`i bartin antigjenet të cilët nuk gjenden në qelizat normale të indit të njëjtë, ato në shtëpiakun mund të fillojnë reakcionin imunologjik. Ky reakcion është shumë i ndërlikuar, kështu që nuk është e mundur të definohet thjeshtë. Në të vërtetë, llojet e ndryshme të reakcioneve, jospecifike dhe specifike, humorale dhe qelizore, mund të veprojnë ndryshe në tumoret e ndryshëm, në kohë të ndryshme të sëmundjes së tumorit, në pjesë të ndryshme të trupit dhe në kushte të ndryshme klinike dhe eksperimentale. Andaj, reakcioni imunologjik në tumor mund të merr forma të ndryshme, prej rezistencës imunologjike në tumor e deri në nxitimin imunologjik të rritjes së tumorit.

1. Antigjenet tumoralë

Antigjenet tumoralë, krysisht janë glikoproteinat e ndërtuara në membranën e jashtme të qelizës. Pos kësaj, ata mund të jenë në brendinë e qelizës, apo të lirohen në rrethinë. Antigjenet tumoralë mund të ndahen në disa grupe:

1. *Antigjenet individualë tumoralë* janë antigjene unikë, të papërsëritshëm, karakteristik për një tumor, më së shpeshti të shkaktuar me karcinogjenin kimik apo fizik.

2.*Antigjenet virusalë,* paraqiten në tumoret e shkaktuara me virusët onkogjenë ADN dhe ARN; janë karakteristik për virusin, i cili e ka shkaktuar tumorin, pa marrë parasysh tipin e indit të transformuar dhe llojin e shtëpiakut.

3. Antigjenet onkofetalë normalisht gjenden vetëm në fazën e hershme të jetës embrionale (p.sh. antigjeni karcionoembrional, α-fetoproteina) dhe paraqitja e tyre e përsëritur shpesh (megjithëse jo patjetër) është e lidhur me zanafillën e tumorit dhe

4. *Neoantigjenet e përbashkët të llojit histologjik të tumorit* (antigjenet organ-specifikë të tumorit) janë të njëjtë në tumorët, të cilët kanë prejardhje të njëjtë histologjike. Shpesh janë prezent në tumoret e njeriut.

2. Reakcioni imunologjik në tumor

Për rezistencën e shtëpiakut në zanafillën dhe zhvillimin e tumorit padyshim, pjesërisht është meritor reakcioni imunologjik në tumor. Prova më e mirë se sistemi imun reagon në tumorin e vet është imuniteti *përcjellës (konkomitant).* Kjo është dukuria në të cilën organizmi në të cilin rritet ndonjë tumor, tregon rezistencë ndaj transplantimit të sërishëm të qelizave të tumorit të njëjtë në ndonjë vend tjetër. Imuniteti kundër tumorit është shumë i ngjashëm me reakcionin kundër transplantimit të indit të huaj normal, por rëndom është më i dobët. Rolin kryesor në këtë reakcion e ka imuniteti qelizor. Limfocitët citotoksik T, mund t`i mbysin qelizat tumorale në kontakt të drejtpërdrejtë fizik. Po ashtu, rendi makrofago-monocitar i qelizave mund të shkaktojë citolizën apo citostazën në mënyrë specifike apo jospecifike. Qelizat tumorale të mbështjellura me kundërtrupa i janë nënshtruar lizës së ndërmjetësuar me qelizat K. Qelizat NK mund t`i shkatërrojnë qelizat tumorale pa sensibilizimin paraprak. Kundërtrupat, rrallë herë mund ta dëmtojnë qelizën tumorale e më shpesh

shkaktojnë ndryshime në sipërfaqen e tyre, të cilat në të vërtetë qelizën e mbrojnë nga ataku imunologjik. Me këtë rast, mendohet se kundërtrupat i mbulojnë antigjenet tumorale dhe kështu pengojnë sensibilizimin e tyre. Në veprimin e kundërtrupave janë të ndieshme qelizat e melanomit dhe ato leukemike.

Teoria mbi *mbikqyrjen imunologjike* ndaj qelizave tumorale, konsideron se në organizëm pandërprerë krijohen qelizat malinje, të cilat sistemi imunologjik me ngulm i shkatërron. Në fillim funksioni i tillë ekzekutiv i është përshkruar limfociteve T, por kohëve të fundit, rol gjithnjë e më i madh i jepet qelizave NK dhe makrofagëve. Teoria supozon se raporti i jashtëzakonshëm, jo i rëndomt midis tumorit dhe shtëpiakut i mundëson tumorit që t`i shmanget mbrojtjes imunologjike dhe të manifestohet klinikisht.

3. Shmangia e tumorit mbrojtjes imunologjike

Tumori mund t`i shmanget mbrojtjes imunologjike në disa mënyra. *Nxitimi imunologjik i rritjes me substancat bllokuese* vijon me pengimin e sensibilizimit të limfociteve me mbulimin e antigjeneve në qelizat tumorale, me veprimin e drejtpërdrejtë në qelizat imunokompetente, apo me pengimin e veprimit të limfociteve të sensibilizuara në qelizat e mbuluara tumorale. Substancat bllokuese në lëngun jashtëqelizor mund të jenë kundërtrupat, komplekset e kundërtrupave dhe antigjeneve tumoralë apo antigjenet e lira tumorale. *Teoria e depërtimit nëpër mbrojtjen imunologjike* konsideron se në fillim të rritjes tumorale sasia e antigjenit është tepër e vogël për të filluar reakcionin imunologjik, kurse më pas, kur sasia e antigjenit është e mjaftueshme, tumori është krijuar dhe rritet me progredim gjeometrik, më shpejtë se aftësia e harkut ekzekutiv të reakcionit imunologjik. *Imunogjniteti i dobët i antigjeneve tumorale,* mund ta mundësojë shmangien nga mbikëqyrja imunologjike. Në membranat e qelizave imunologjike është i zvogëluar numri i molekulave HLA të grupit i, kështu që këto qeliza limfocitët citotoksik T më vështirë i njohin. (shih kapit. e 3-të, I. C). *Joreaktiviteti imunologjik,* specifik (toleranca) apo jospecifik (deficienca), po ashtu mund ta mundësojë rritjen e papenguar të tumorit. *Imunoselekcioni* supozon se në popullatën në fillim shumë heterogjene të qelizave tumorale nën presionin e pandërerë selektiv të sistemit imunologjik, mbeten vetëm qelizat rezistente në atakun imunologjik. *Vendet imunologjikisht të privilegjuara* nuk janë në mbikëqyrjen e mjaftuar të sistemit imunologjik dhe mund t`u ofrojnë, bile teoretikisht, strehim disa tumoreve.

D. FISPATOLOGJIA E SINDROMËS PARANEOPLASTIKE

Sindroma paraneoplastike është grup i çrregullimeve, i cili gati rëndom paraqitet te pacientët me tumorin e përparuar, kryesisht pavarshëm nga natyra, masa apo vendosja e tij. Disa prej këtyre çrregullimeve e përfshijnë tërë organizmin. Sipas frekuencës, simptomet e sindromës paraneoplastike janë: sindroma kahektike; infekcionet dhe ngritja e temperaturës së trupit; ndryshimet në gjak, predispozicioni për tromboemboli; çrregullimet hormonale; autoimuniteti; ndryshimet neurologjike dhe dermatologjike; ndryshimet në muskuj, nyje, indin lidhor dhe në funksionin e veshkëve. Besohet se shumica e pacientëve me karcinomë vdes pikërisht nga pasojat e çrregullimeve të cilat e përbëjnë sindromën paraneoplastike. Shkaqet e kësaj sindrome janë të njohura dobët; supozohet se janë të shumëta.

1. Sindroma kahektike

Kaheksia e sëmundjes tumorale i ngjanë llojeve tjera të kaheksive, posaçërisht kombinimit të kaheksisë inanitive, intoksikuese dhe infektive. Shkak i shpeshtë është paushqyeshmëria e cila mund të jetë e shkaktuar me marrjen e zvogëluar apo me absorbimin e zvogëluar të ushqimit. Shkaqet e mëtejme janë substancat të cilat i tajon vet tumori, pastaj ngjarjet metabolike në tumor, çrregullimet përcjellëse neuro-endokrinologjike, si dhe palëvizshmëria e pacientit (shtrirja).

Relativisht lehtë është të kuptohet prapavia fispatologjike e kaheksisë në rastin e tumoreve të vendosura në sistemin digjestiv, por edhe tumoret e cilitdo lloj, masë dhe vendosje mund të shkaktojnë kaheksi. Tumorët, të cilët zhvillohen në pjesën e sipërme të sistemit digjestiv mund ta pamundësojnë plotësisht marrjen e ushqimit me gojë. Shkaku tjetër, më i shpeshtë i marrjes së zvogëluar të ushqimit është humbja e oreksit. Mekanizmi fispatologjik i anoreksisë nuk është i njohur, pos në tumorët e vendosur në qendrën për uri apo ngopje. Në kuptimin e njëjtë, mbase vepron edhe lirimi i acidit laktik dhe substancave ketonike nga indi tumoral, si dhe çrregullimi i shijes dhe i të nuhaturit, si dhe mbindërtimi psikologjik në pacientin me tumor. Shpenzimi i tepruar joracional i glu-kozës dhe aminoacideve në tumor, po ashtu mund të shkaktojnë kaheksi. Pastaj, tumori mund të tajon substanca të cilat shkaktojnë çrregullime specifike, e këto janë kryesisht hormonet: inzulina dhe substancat e ngjashme me inzulinën, ACTH, ADH, hormoni paratireoid, serotonina, hormoni i rritjes, gonadotropina, renina dhe ngjashëm. Ndryshimet fispatologjike për shkak të tajimit plotësues të hormoneve janë të njëjta me çrregullimet që zënë fill në rastin e hiperfunksionit të gjëndrave të veçanta endokrinologjike (shih kapit. e 9-të). Nga tumori, i cili zbërthehet apo është i infektuar lirohen shumë substanca toksike të cilat në sasi të mëdha vërshojnë organizmin dhe e helmojnë atë. Përfundimisht, faktori i nekrozës së tumorit (TNF, kahektina), shkakton edhe kaheksinë e organizmit dhe ethet (shih kapit. e 5-të, III. B2).

2. Ngritja e temperaturës së trupit

Në shumicën e pacientëve me tumore, ngritet temperatura e trupit. Në të vërtetë, në kontakt me

mikroorganizmat (për shkak të infekcionit të shpeshtë përcjellës) dhe me indin nekrotik (por edhe me tumorin) leukocitet polimorfonukleare dhe makrofaget i fagocitojnë produktet e zbërthimit, me ç'rast indukohet sinteza e interleukinës-1 dhe TNF. Këta me gjak shkojnë deri te qendra hipotalamike dhe e fillojnë mekanizmin për ngritjen e temperaturës (shih kapit. e 13-të, II. A).

3. Ndryshimet në gjak

Ndryshimet në gjak i përfshijnë të gjitha brezet e qelizave të gjakut (eritrocitet, leukocitet, trombocitet) dhe përbërësit e plazmës së gjakut. *Anemia* mund të zërë fill për shkak të gjakderdhjeve të shpeshta (anemia sideropenike), çrregullimeve metabolike të krijimit të eritrociteve (anemia këmbngulëse), si dhe për shkak të shkurtimit të jetëgjatësisë së eritrociteve, për shkak të hipersplenizmit, eritrofagocitozës, substancave helmuese, të cilat i tajon tumori apo autokundërtrupave (anemia hemolitike). *Eritrocitoza* lajmërohet më rrallë, më së shpeshti në rastin e tumorit të veshkës e ndonjëherë edhe të mëlçisë. Shkak është tajimi i sforcuar i eritropoetinës, për shkak të hipoksisë së veshkës (të shkaktuar lokalisht me tumor, apo me dobësimin e qendrës për frymëmarrje), për shkak të inaktivimit të zvogëluar të eritropoetinës për shkak të dëmtimit të mëlçisë me tumor. *Trombocitopenia* zë fill për shkak të krijimit të zvogëluar të trombociteve dhe shpenzimit të shtuar në periferi (para së gjithash në shpretkë dhe në qarkullimin e tumorit, posaçërisht në hemangiom), apo për shkak të jetëgjatësisë së shkurtuar të trombociteve, për shkak të autoimunitetit.

Çrregullimi i koagulimit të gjakut, manifestohet me predispozicionin për gjakderdhje apo tromboemboli. Tromboza e venave mund të jetë simptomi i parë i sëmundjes, e shpesh zë fill pranë adenokarcinomës dhe leukemisë akute. *Sedimentimi i shpejtuar* i eritrociteve është pasojë e zvogëlimit relativ të përqëndrimit të albumineve në krahasim me globulinet dhe fibrinogjenin.

4. Çrregullimet hormonale

Shumë tumore, të cilët kanë prejardhje nga indet, që nuk kanë aftësi të krijojnë hormone, gjatë transformimit malinj e fitojnë këtë aftësi. Mekanizmi i prodhimit të tillë ektopik të hormoneve është i përshkruar në kapit. e 9-të, I. A.

V. Testet e transformimit malinj dhe të rritjes

A. TESTET E KARCINOGJENITETIT

Shumë substanca nga ambienti në mënyrë të drejt-përdrejtë apo të tërthort, mund ta shkaktojnë transfor-mimin e qelizës normale në atë tumorale. Këto substanca është me rëndësi të njihen para se të vijë në shprehje veprimi i tillë i tyre. Për disa substanca kimike, fatkeqësisht veprimi karcinogjen është zbuluar vetëm në bazë të ekzaminimeve epidemiologjike; për shembull, veprimi karcinogjen i vinil-kloridit, azbestit apo naftil-aminës, është vërejtur mu te njerëzit. Toksiciteti i bashkëdyzimeve kontrollohet shpesh, por në veprimin karcinogjenik të tyre mendohet më rrallë.

Në kafshët eksperimentale është e mundur të ekzaminohet se a është karcinogjene ndonjë substancë, por këto eksperimente nuk janë praktike. Kështu, për ekzaminimin vetëm të një bashkëdyzimi do të nevojiteshin rreth 30.000 minj, gjë që shumë shtrenjëton ekzaminimin, ndërsa hulumtimi do të zgjaste 2 deri 3 vjet. Është e qartë se ekzaminimi i vetive të mundshme karcinogjenike të mijëra bashkëdyzimeve të reja ka qenë i pamundshëm edhe për shoqëritë më të pasura. Andaj janë përpunuar testet me përdorimin e baktereve, me të cilat pa dyshim mund të ndahen substancat, për të cilat janë të mëdha gjasat se janë karcinogjene. Me aplikimin e disa testeve me siguri më të madhe ndahen të dhënat pozitive dhe hudhen ato të rrejshme pozitive. Rezultatet fitohen shpejtë, kështu që me përdorimin e kafshëve laboratorike, mund të ekzaminohen vetëm ato substanca, të cilat japin veprim "pozitiv".

1. Testi i Ames-it

Bazë e këtij testi është vetia e shumë karcinogjeni-këve që të shkaktojnë mutacion të qelizave, në këtë rast të qelizave bakteriale. Në ekzaminim përdoret bakteria *Salmonella typhi murium,* lloji LT2, e cila ka disa specificitete. Bakteret e këti lloji nuk mund të rriten pa histidinë (meqë vet nuk mund ta sintetizojnë), pastaj u është dëmtuar pjesa liposaharide e murit, kështu që në to lehtë depërtojnë edhe substancat me masë më të madhe dhe më në fund, në to nuk vepron sistemi i riparimit të materialit të dëmtuar gjenetik. Shkurtimisht, në bakteret e këtij lloji, bashkëdyzimi i ofruar depërton më lehtë, e kur ai ndryshon materialin gjenetik, ky ndryshim është i pariparueshëm, meqë mungon riparimi i ADN-së. Mutanta e cila do të krijohet me veprimin e karcinogjenikut të shtuar, tash do të mund të sintetizojë histidinën dhe kjo përdoret si tregues i ndryshimit të vetive të bakteres, pas shtimit të substancës karcinogjenitetin potencial të së ciës e ekzaminojmë, e përcaktojmë numrin (frekuencën) e baktereve, të cilat e kanë arritur aftësinë e sintezës së histidinës. Shumica e karcinogjenikëve potencial në formë burimore në të vërtetë janë parakancerogjenikë, kështu që kulturës së baktereve duhet shtuar sistemet enzimatike, të cilat i përpunojnë (frakcioni mikrozomal i mëlçisë së miut të madh). Siguria e testit të Amesit është 90%.

2. Testi i Devorte-it

Në bakteret *Escherichia coli* të llojit K12, gjindet virusi (λ-fagu). Në rrethanat e volitshme, bakteret e këtij lloji jetojnë normalisht, ndërsa virusi bartet në pasardhës pa kurrfarë efekti. Baraspesha e qelizës bakteriale dhe virusit mund të prishet me dhënien e karcinogjenikut dhe me ekspozimin e formave të ndryshme të rrezatimit. Atëherë virusi fillon të shumohet, kështu që shkaktohet liza e bakteres dhe bakteriofaget (virusët bakterialë), lirohen në medium. Në kulturën e baktereve atëherë në vendin e baktereve të shkatëruara (lizuara) shihen "zbraztësitë", fundrina pa baktere. Në bazë të madhësisë së ndryshimeve që kanë zënë fill pas shtimit të karcinogjenikut

është e mundur për më së afërmi të përcaktohen vetitë e tij karcinogjenike.

B. TESTI I TRANSFEKCIONIT

Transfekcioni është bartja e pjesës së gjenomit të një qelize në tjetrën. Me aplikimin e enzimeve të përshta-tshme (endonukleazës restriktive), ADN coptohet në pje-së më të vogla, të cilat me teknikë të përshtatshme relati-visht i fusim lehtë në qelizën tjetër (shih kapit. e 2-të, IV).

Kështu me futjen e pjesës së gjenomit të qelizës së transformuar malinje në kulturën e qelizave normale, në ndonjëren prej tyre inkuadrohen edhe onkogjenet. Kjo shkakton transformimin malinj të qelizës së goditur, kështu që krijohen vatrat e qelizave të ndryshuara. Ky ndryshim është lehtë të vërehet me shqyrtimin e kulturës së qelizave, ndërsa qelizat e ndryshuara është e mundur të ndahen dhe të përcaktohen vetitë e tyre. Bartja e tillë është e mundur edhe në qelizat që i përkasin llojeve të ndryshme. Kështu p.sh. onkogjeni prej qelizave të karcinomës së mëshikëzës urinare të njeriut ka transformuar në qeliza malinje qelizat e miut.

Shumë më efikase është procedura ku pjesët e ADN të qelizës tumorale futen në bakteriofage (viruset bakteriale). Gjenomi i qelizës së njeriut me enzim coptohet në disa qindra mija pjesë prej të cilave me ngjitje me gjenomin e bakteriofagut (me hollim të përshtatshëm, gjithëherë një pjesë e gjenomit të qelizës futet në një bakteriofag) fitohen shumë fage të kryqëzuar (faget hibride). Faget e tillë shumohen shpejtë në baktere (p.sh. bakteriofagu λ i bakteres Escherichia coli), kështu që krijohet e ashtuquajtura biblioteka e kloneve të fagëve të tillë. Me analizën e kloneve të veçanta është e mundur të ndahet pikërisht ai i cili përmban onkogjen. Kështu është e mundur të izolohet shpejtë dhe në mënyrë ekonomike, onkogjeni nga qeliza tumorale dhe atë në ato sasi, të cilat biokimikisht mund të studiohen hollësisht.

Faktorët etiologjik

20

Faktorët etiologjik fizikë

Përmbajtja

I. Lëndimet mekanike (Z. Kovaç) 529
A. LËNDIMI DHE REAKCIONI I ORGANIZMIT NË LËNDIM 530
1. Raporti midis forcës mekanike dhe lëndimit 530
2. Dinamika e dëmtimit indor dhe shërimi i plagës 531
3. Fispatologjia e plagëve me armë zjarri 532
4. Patogjeneza e sindromit të ndrydhjes së gjerë të indit (crush-sindromi) 537
5. Raporti midis organizmit dhe lëndimit 538
B. LËNDIMI EKSPLOZIV 539
C. VIBRACIONET 539
Ç. VEPRIMI I FORCAVE TË NXITIMIT DHE NGADALËSIMIT 540
D. KINETOZAT 541
E. SHTYPJA ATMOSFERIKE 541
1. Shtypja e ulur atmosferike 541
2. Shtypja e ngritur atmosferike 541
F. ZËRI 542
1. Lëndimet akustike 542
2. Reakcioni në qetësi 542
3. Veprimet fispatologjike të ultrazërit 542
II. Lëndimet termike (Gj. Montani) 543
A. DJEGIET 543
1. Ndarja e djegieve 543
2. Pasojat fispatologjike të djegieve 543
a) Çrregullimet e përgjithshme 543
b) Çrregullimet endokrine 544
c) Çrregullimet e veshkëve 544
ç) Çrregullimet metabolike 544
d) Infekcionet 545
B. LËNDIMET ME TË FTOHTË 545
III. Lëndimet me rrymë elektrike (M. Taradi) 546
A. RAPORTI MIDIS VEPRIMIT BIOLOGJIK DHE VETIVE FIZIOLOGJIKE TË RRYMËS 546
1. Lloji i rrymës elektrike 546
2. Tensioni i rrymës 546
3. Forca e rrymës 546
4. Rezistenca e rrymës 546
5. Rruga e rrymës nëpër trup dhe gatishmëria për goditjen elektrike 547
6. Koha e ekspozimit kalimit të rrymës 547
B. VEPRIMI I RRYMËS NË INDET E VEÇANTA 547
1. Zemra dhe qarkullimi i gjakut 547
2. Sistemi nervor 547
3. Lëkura 547
4. Organet tjera 548
C ELEKTROLËNDIMI NGA BURIMET E NDRYSHME TË TENSIONIT 548
1. Rryma elektrike teknike 548
2. Elektriciteti atmosferik 548
3. Burimet tjera të elektricitetit 548
IV. Valët elektromagnetike dhe rrezatimet atomike (Zh. Deanoviq) 548
A. VEPRIMET E SPEKTRIT ULTRAVIOLET, TË DUKSHËM DHE ULTRA TË KUQ SI DHE MIKROVALËVE DHE RADIOVALËVE ULTRA TË SHKURTËRA 549
1. Veprimi i rrezeve ultraviolete 549
2. Drita e dukshme 550
3. Veprimi i rrezeve infra të kuqe 550
4. Veprimi i rrezeve laserike 551
5. Veprimet e mikrovalëve dhe radiovalëve ultrafrekuente 552
B. VEPRIMET E RREZATIMIT JONIZUES 553
1. Llojet e rrezatimit dhe mekanizmi i veprimit biologjik 553
2. Rrezatimi i jashtëm dhe i brendshëm 554
3. Rrezatimi akut dhe kronik 556
V. Matja e forcës dhe efikasitetit të agjensëve fizikë (I. Vuçak) 558
A. MATJA E FORCËS SË VEPRIMIT TË FORCAVE MEKANIKE 558
1. Matja e forcës së shtypjes, tërheqjes, lakimit dhe torzionit 558
2. Matja e intensitetit të vibracioneve 558
3. Matja e forcës dhe veprimit të zhurmës 558
B. MATJA E MADHËSISË SË VEPRIMIT TË TEMPERATURËS SË AMBIENTIT 559
C. MATJA E FORCËS SË VEPRIMIT TË RRYMËS ELEKTRIKE 560
Ç. MATJA E INTENSITETIT DHE EFIKASITETIT TË VALËVE ELEKTROMAGNETIKE 560
1. Matja e intensitetit dhe veprimit të rrezatimit jojonizues 560
2. Matja e intensitetit dhe veprimit të rrezatimit jonizues 560

I. Lëndimet mekanike

Midis organizmit dhe rrethinës së tij, ekziston këmbimi i pandarë i energjisë mekanike, e cila sipas cilësisë së veprimit në organizëm, mund të ndahet në energjinë e zërit, energjinë e vibrimit (dridhjes) së trupave të ngurtë, e cila bartet në organizëm me kontaktin e drejtpërdrejtë, apo me energjinë e ndeshjes së organizmit me objektet e ngurta dhe me projektile. Këto forma të energjisë definojnë pjesën biodinamike të këmbimit energjetik. Për shkak të gravitacionit, në trup

pandërprerë është prezente energjia statike (pesha). Në çdo atom të trupit vepron forca tërheqëse e masës së tokës, gjë që përfshinë ekzistimin e raporteve mbështetëse-mekanike të pjesëve të trupit dhe të organeve të ndryshme. Sistemi muskulor-skeletor-nyjor është mbështetja themelore e organizmit, pra edhe bartësi i shumicës së ngarkimeve biostatike dhe biomekanike.

Burimet e energjisë mekanike janë sistemet fizike, të cilët ndonjë formë tjetër të energjisë e shndërrojnë në atë mekanike (p.sh. muskuli shndërron energjinë kimike të fosfateve në energji të lartë, në energjinë mekanike të kontrahimit). Veprimi i energjisë mekanike mund të definohet si zhvendosje e një formacioni të caktuar fizik ndaj tjetrit (ndaj sistemit referent).

Është i rëndësishëm ai spektër i energjisë mekanike, i cili në inde dhe në organizëm shkakton përgjigje të caktuar (fillon reakcionin fiziologjik, apo patologjik), apo ndikon në strukturën e tij.

A. LËNDIMI DHE REAKCIONI I ORGANIZMIT NË LËNDIM

Për pranimin e energjisë në organizëm, ekzistojnë strukturat e specializuara anatomo-fiziologjike – *receptorët* (organet e dëgjimit, organet e drejtëpeshimit, trupëzat e ndiesisë taktile, etj.), të cilat një pjesë të fushës së energjisë mekanike e shndërrojnë në energji nervore të ndiesisë. Mirëpo, organizmi pranon energjinë edhe pa ndiesinë e vetëdishme (p.sh. ultrazëri, apo dridhjet me frekuenca të ulëta të trupave të ngurtë gjatë përcjelljes së drejtpërdrejtë në organizëm.

Në organizëm, shumica e energjisë ekzogjene mekanike shndërrohet në energjinë e nxehtësisë. Vetë këmbimi i energjisë së pari varet nga kualitetet e energjisë (frekuenca, intensiteti dhe kohëzgjatja - veti të energjive vibruese, si dhe nga koha e takimit të organizmit me trupat e ngurtë në rrethinë). Veç kësaj, përcjellja e energjisë varet nga vetitë konstituive të indit - elasticitetit dhe inercionit. *Inercioni* është veti e të gjitha sistemeve fizike, të cilët përmbajnë masë, kurse përshkruhet si rezistencë ndaj ndryshimit të shpejtësisë së lëvizjes (nxitimit dhe ngadalësimit). *Elasticiteti* është veti fizike, e cila nënkupton përpjekjen e trupit që të mbajnë madhësinë dhe formën burimore.

1. Raporti midis forcës mekanike dhe lëndimit

Nën veprimin e energjisë mekanike në formë të forcës shtypëse apo tërheqëse, në ind zë fill ndryshimi, i cili është i përcaktuar me intensitetin e forcës dhe me vetitë kontitucionale të indit.

Për sistemet e thjeshta fizike është definuar raporti matematikor, i cili përshkruan raportin midis forcës dhe çrregullimit të shkaktuar. Moduli i Jungut (Young) (Y) paraqet raportin numerik midis forcës së tendosjes (forca F/sipërfaqja e prerjes së objektit A pingule në drejtim të forcës) dhe ndryshimit të formës së objektit (ndryshimi i gjatësisë Δ1/gjatësia e plotë e objektit 1). Pra:

$$Y = \frac{\frac{F}{A}}{\frac{\Delta l}{l}} \qquad (1)$$

Brenda kufijëve të elasticitetit, tendosja dhe ndryshimi relativ i formës janë proporcional (ligji i Hukut) (Hooke). Rajoni i elasticitetit të objektit është i përcaktuar me vlerat e forcës pranë të cilave ndryshimi i shkaktuar spontanisht përmirësohet pas ndërprerjes së veprimit të forcës. Në tabelën 20-1 janë dhënë vlerat e modulit të Jungut për sistemet e ndryshme fizike. Duhet të vërehet se vlera për kockë është përafërsisht e njëjtë me atë për drurin e fortë, kurse vetëm për dhjetë herë më e vogël se për çelik. Po ashtu është e dukshme se vlera për tetivë është rreth një mijë herë më e vogël sesa vlera për kockat e gjata.

Tabela 20-1. *Vlera e modulit të Jungut për materiale të ndryshme*

Materiali	$Y(N/m^2 \times 10^5)$
çeliku	2×10^6
kockat e gjata (përgjatë boshtit longitudinal)	$\sim 2 \times 10^5$
druri i fortë	$\sim 10^5$
tetiva	200
kërca e brinjëve	120
goma	10
ena e gjakut	~ 2

Kur ngarkimi me forcë rritet mbi kufijt e elasticitetit të objektit, ndryshimi i formës nuk është më reversibil, as në përpjestim me rritjen e forcës, por shkaktohet ndryshimi definitiv i formës, ndryshimi plastik. Ndryshimi plastik i formës i përgjigjet nocionit të thyerjes së kockës apo ndërprerjeve tjera të kontinuitetit të indeve. Në tab. 20-2 janë dhënë nocionet klinike, të cilat përshkruajnë veprimet e forcës së tejkaluar mekanike në organizëm. Vlera e ngarkimit mekanik në momentin e lindjes së ndryshimit plastik, quhet *ngarkimi kufitar*. Në tab. 20-3 janë dhënë vlerat e ngarkimit kufitar, të cilat shkaktojnë thyerjen e disa nga kockat e gjata. Gjatë këtij ngarkimi, në momentin e lindjes së ndryshimit plastik, ndryshimi relativ i formës së kockës është prej 0,0142 deri 0,016 (1,42 - 1,6%).

Analiza elementare e ngarkimit mekanik të kockave të gjata, mund të aplikohet në cilindo ind në organizëm, ashtu që vlerat e parametrave të matura ndryshojnë midis indeve, varësisht nga vetitë mekanike të tyre dhe nga rëndësia e forcës së aplikuar (shtypja, tërheqja apo dredhja).

Karakteristikat mekanike të indit janë shprehje e funksionit relativ mekanik të tij në raporte normale

fiziologjike (krahasoje kockën me fijen nervore, kurse nocionet fizike elasticiteti, inercioni dhe deformimi relativ i indit janë të përcaktuar me njësitë ndërtuese të tyre. Cilësia e njësive ndërtuese është e dhënë me pjesëmarrjen relative të qelizave dhe të materieve mesqelizore, me cilësinë e materieve mesqelizore, me llojin e qelizave dhe me ndryshimet e tyre (p.sh. ndryshimi i vetive mekanike të kockave për shkak të infiltrimit metastazik dhe thyerjet patologjike me ngarkime dukshëm të vogla, shpesh edhe fiziologjike.

Tabela 20-2. *Nocionet klinike, të cilat përshkruajnë veprimin e forcës së tejkaluar mekanike në organizëm* dhe indet e veçanta

abrazioni, erozioni, deskuamacioni – nocionet përshkruajnë dëmtimet më të lehta të shtresave sipërfaqësore të lëkurës dhe mukozës;
amputacioni – ndarja e një skaji apo të një pjese të saj nga trupi;
avulzioni – ndërprerja e kontinuitetit të tetivave, ligamenteve, nervave në vendin ku ato ngjiten për indet tjera;
gjakderdhja – dalja e gjakut nga enët e gjakut për shkak të këputjes së kontinuitetit të trungut të enëve të gjakut;
herniazimi – zhvendosja e organeve nga hapësira e trupit nëpër kanalet dhe vrimat anatomike nën veprimin e shtypjes së rritur;
konkvasacioni – organet dhe indet janë aq të dëmtuara, sa që është vështirë të dallohen raportet themelore anatomike;
kontuzioni – çrregullim i lehtë i metabolizmit lokal dhe i raportit koloido-osmotik, i përcjellë me dhembje, të ajur dhe me çrregullime të funksionit;
perforimi – shpërthimi i organit gypor krahas krijimit të komunikimit me organet fqinje, hapësirë apo me rrethin;
pëlkimi – pozita dhe raporti jofiziologjik i trupave të nyjës;
plaga – dëmtimi më i thellë i lëkurës apo mukozës, që depërton në indin nënlëkuror e ndonjëherë përfshinë edhe organet tjera;
ruptura – pëlcitja e murit të organit gypor, apo e mbështjellësit të organit parenkimatoz
thyerja – ndërprerja e kontinuitetit të kockës, dhëmbit apo kërcës;

Tabela 20-3. *Vetitë mekanike të ashtit të freskët të njeriut nën ngarkim*

ASHTI	ngarkimi "thyes" në momentin e thyerjes	deformimi relativ në momentin e thyerjes ($\Delta l/l$)	moduli i Youngut i elasticitetit ($N/m^2 \times 10^{10}$)
Radiusi	1,518	0,0152	1,85
Fibula	1,487	0,0160	1,80
Humerusi	1,243	0,0142	1,71

Në raportet reale fispatologjike (p.sh. kur automobili me shpejtësi të madhe i bie këmbësorit), vlerësimi i forcës së tejkaluar mekanike është dukshëm më i ndërlikuar. Është e nevojshme që të merren parasysh parametrat plotësues, siç janë kohëzgjatja e veprimit të forcës, kahja rezultante e forcës, momenti kinetik i të dy objekteve, si dhe arkitektonika ekzistuese dhe raportet statike në indin e përfshirë.

2. Dinamika e dëmtimit indor dhe shërimi i plagës

Trupi i huaj në ndeshje me indin, e dëmton atë po qe se energjia e futur mekanike i tejkalon vetitë elastike të indit (krahaso tab. 20-2). Plagosjet e indeve klinikisht radhiten sipas formës, gjerësisë së dëmtimit dhe sipas vetive të trupit të huaj. Therrja (vulnus punctum), prerja (vulnus scisum), kafshimi (vulnus morsum), shqyerja (vulnus lacerocontusum), shpërthimi (vulnus penetrans), plaga me ndrydhje (vulnus conquasatum), si dhe grrithja (vulnus scarificans), janë shembuj të manifestimit klinik të dëmtimeve mekanike të indeve. Të gjitha këto dëmtime kanë dinamikë të përbashkët të përgjigjes indore.

Madhësia e dëmtimit indor në ndeshjen e drejtpërdrejtë me objektin e ngurtë apo me projektil varet nga a) Sasia e energjisë së këmbyer, b) Sipërfaqja e kontaktit, c) Kohëzgjatja e kontaktit, ç) Forma e objektit dhe d) Pjesa e trupit e cila është në kontakt me objektin.

Në kuptimin fispatologjik, forca e tepruar mekanike shkatërron indin: a) Me shkatërrimin e drejtpërdrejtë të qelizave, pran lirimit të materialit të brendshëm - enzimeve lizozomale dhe me veprimin e tyre potencial në substancën mesqelizore dhe në qelizat e padëmtuara, gjë që shkakton ngritjen e shtypjes koloido-osmotike me edemë; b) *Me dëmtimin e trungut lokal të qarkullimit,* që ka për pasojë gjakderdhjen lokale me iskemi dhe hipoksi të indit të dëmtuar. Iskemia mund të manifestohet edhe në indin e padëmtuar kur enët e gjakut për këtë rajon janë dëmtuar më proksimalisht; c) Çrregullimi distal është veprimi i tretë negativ i forcës.

Në kuptimin anatomopatologjik, plaga mund të ndahet në zona: *rajoni i materialit të vdekur biologjik* (debrisi qelizor) me vlera të ulëta të pO_2, me pH të ulët, kurse me përqëndrim të lartë të laktateve. Në drejtim të indit të shëndoshë, dallojmë *zonën e iskemisë relative* (pa qarkullim aktiv të gjakut, me trashësi prej afro 100 μm). Rajoni i ardhshëm është *zona e sintezës aktive të kolagjenit* (100 - 300 μm) e pastaj vijon *zona e resorbimit të trungut vaskular dhe kolagjenit të tepërt.* Varësisht nga cilësia e dëmtimit (futja e materialit biologjik - baktereve, viruseve, këpurdhëzave, materialit koroziv - bazat dhe acidet e forta, materialeve biologjikisht toksike apo inerte), shema e përmendur anatomopatologjike do të jetë e ndryshuar. Infiltrimi qelizor (me polimorfonukleare, makrofage, trombocite, qeliza endoteliale të kapilarëve dhe limfocite), do ta kushtëzojë dinamikën e mëtejme morfologjike dhe kronologjike të granulomit.

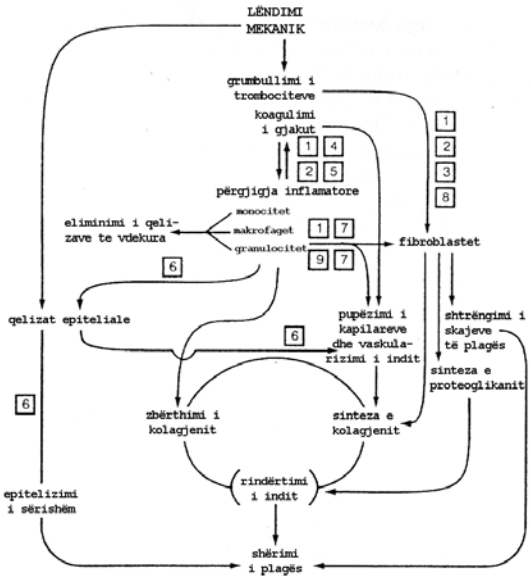


Figura 20-1. *Paraqitja shematike e raportit të ndërsjellë të qelizave dhe citokineve në shërimin granulomatoz të plagës. Numrat në katrorëza shënojnë me sa vijon:*
(1) PDGF = Platelet derived growth factor, faktori trombocitar i rritjes nga kokërrzat-α të trombociteve vepron në mënyrë kemotaktike dhe mitogjenike në qelizën e lëmuar muskulare dhe fibroblastet e në mënyrë kemotaktike në neutrofile dhe monocite.
(2) PF4 = Platelet factor 4, faktori i 4-të trombocitar, nga kokërrzat-α të trombociteve, vepron në mënyrë kemotaktike dhe stimuluese në monocite, neutrofile dhe fibroblaste.
(3) β-tromboglobulina nga kokërzat-α të trombociteve, vepron në mënyrë kemotaktike në fibroblaste.
(4) NAF-2 = Neutrophile activating factor 2, faktori i aktivimit të neutrofileve, vepron stimulativisht dhe kemotaktikisht në neutrofile.
(5) IL-8, interleukina 8, vepron kemotaktikisht në neutrofile dhe monocite.
(6) EGF = Epidermal growth factor, faktori epidermal i rritjes, e fillon rritjen e qelizave epiteliale, të endotelit dhe muskujve të lëmuar.
(7) FGF = Fibroblast growth factor, factori i rritjes së fibroblasteve, vepron në mënyrë mitogjene në fibroblaste dhe qelizat e muskulaturës së lëmuar.
(8) TGF-3 = Transforming growth factor 3, faktori i transformues β nga trombocitet, vepron në mënyrë kemotaktike dhe mitogjene në fibroblaste.
(9) Angiotropina dhe angiogenina nga monocitet, e stimulojnë migrimin e qelizave endoteliale dhe formimin e kapilareve të reja.

Figura 20-1 tregon përmbledhjen e raporteve të ndërsjella të qelizave dhe citokineve në granulom. Trombocitet e grumbulluara në koagulumin e gjakut dhe në endotelin e dëmtuar të enës dhe qelizat e granulomit, realizojnë një varg interakcionesh të ndërsjella, të cilat manifestohen me kemotaksë, proliferim të qelizave dhe sintezë dhe tajim të intensifikuar të citokineve dhe të substancës mesqelizore. Për këtë arsye, me kohë ndryshon dukja dhe madhësia e granulomit. Si pasojë, po ashtu ndryshojnë zonat më lartë të përmendura të plagës. Me fagocitozën e koagulumit dhe qelizave të vdekura, bashkohen zonat iskemike. Me këtë rast, krijimi i radikaleve të oksigjenit në neutrofile dhe veprimet pasuese nxitojnë proceset e resorbimit të substancës së qelizës së vdekur dhe eliminimin e baktereve (shih kapit. e 15-të, I. B3). Me vaskularizimin e sërishëm të indit që zë fill me bulëzimin e kapilarëve, humbet zona iskemike. Bulëzimi i kapilarëve zë fill me stimulimin e qelizave endoteliale me fibronektinë, vitronektinë dhe trombospondinë, mes veti të lidhur me molekulat e matriksit mesqelizor, të cilat sintetizojnë përreth qelizat e lëmuara muskulare. Qelizat e stimuluara endoteliale me tajimin e kolagjenazës mbulojnë membranën bazale dhe pas migrimit fillojnë tajimin e elementeve të membranës bazale (lamininën, kolagjenin e tipit IV dhe heparan-sulfat-proteoglikanin). Me krijimin e enëve të reja funksionale, i tërë granulomi (tani vrraga) bëhet rajon i sintezës së sforcuar të kolagjenit (tipit I dhe II) dhe proteoglikanit. Në figurën 20-2 është theksuar se kolagjeni i posaformuar, edhe pse në tepricë, nuk ka menjëherë elasticitetin tërheqës. Vetëm pas rindërtimeve të përsëritura arrihet elasticiteti i pritur fiziologjik. Procedura e rindërtimit të granulomit dhe shërimi i plagës mund të zgjas disa javë.

Në kuptimin biologjik, dëmtimi lokal i indit përherë do të ketë në të njëjtën kohë edhe procese elementare të shërimit, pa marrë parasysh llojin kliniko-patoanatomik të lëndimit (tab. 20-2). Përgjigja e indit ndaj lëndimit mekanik përbëhet nga: a) pezmatimi; b) fibroplazioni (hiperproliferimi i fibroblasteve), c) angiogjeneza reaktive (krijimi i enëve të reja të gjakut); ç) sinteza e indit lidhor mesqelizor; d) riepitelizimi; e) shkaktimi i reakcionit specifik dhe jospecifik imunologjik dhe f) resorbimi i materialit shërues i krijuar në tepricë. Se si dhe sa do të përfaqësohet cilido nga këto procese gjatë shërimit, varet nga zgjërimi i dëmtimit indor. P.sh. kontuzioni i lehtë i indit të gjurit të fëmijës me rastin e rënies gjatë lojës, do të përcillet me ndiesinë e dhembjes, me të ajur të lehtë dhe ndoshta me gjakderdhje mikroskopike (elemente të pezmatimit), kurse proceset tjera shëruese, prej b) deri në f), do të jenë minimale apo do të mungojnë plotësisht. Në anën tjetër, dëmtimi i madh i indit, siç ndodhë gjatë plagosjes me armë zjari, më së shpeshti fillon të gjitha elementet e shërimit.

Pas shërimit, indi i riorganizuar rëndom është funksionalisht më i dobët sesa indi i mëparm.

3. Fispatologjia e plagëve me armë zjarri

Projektilet me rastin e goditjes, qëllojnë indin me energji të madhe për ç'arsye këmbimi i energjisë së tyre kinetike me indin dhe dëmtimi vijues indor kanë veti të

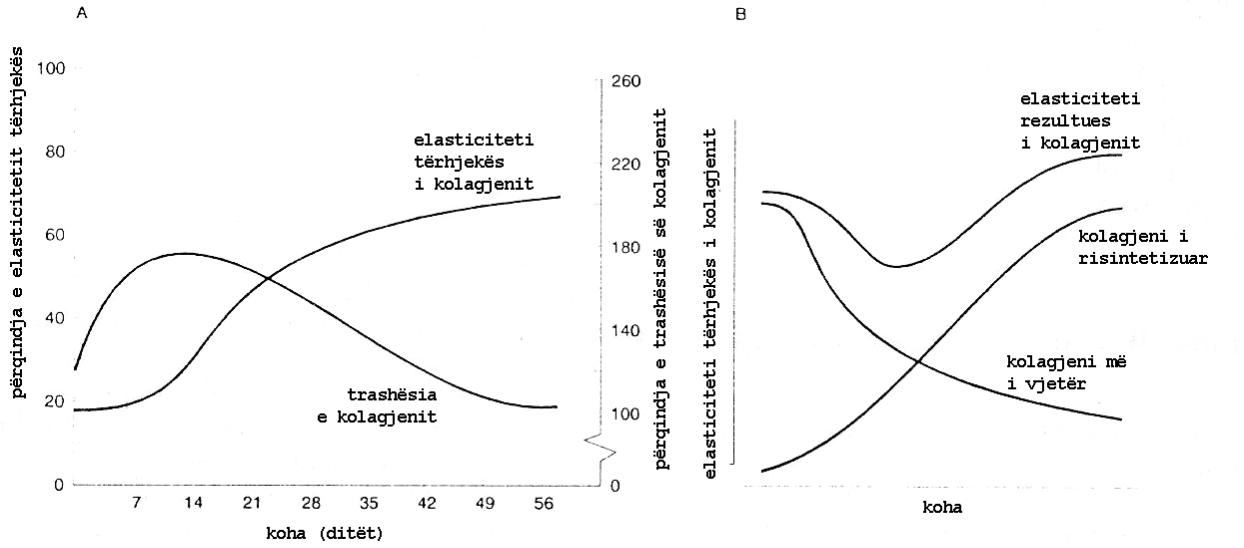


Figura 20-2. *Në procesin shërues fibroblastet sintetizojnë tepricën e kolagjenit "të shkriftë", i cili vetëm pas rindërtimit arrin elasticitetin e pritur. (A) Ndryshimet e trashësisë dhe elsasticitetit tërheqës gjatë shërimit të plagës. (B) Ndryshimet e elasticitetit të vrragës janë pasojë e sintezës dhe zbërthimit të kolagjenit të vjetër.*

posaçme. Plagët me armë zjarri (vulnera sclopetaria), rëndom janë dëmtime më të thella të indeve, përfshijnë më shumë sisteme organike, kurse plaga sipërfaqësore hyrëse (dhe dalëse) shpesh nuk janë të krahasueshme me dëmtimet e brendshme. Në tabelën 20-4 janë shënuar shpejtësitë e plumbave të ndryshëm në momentin e daljes nga arma. Duke kaluar nëpër ajër (apo ujë), plumbi humb një pjesë të energjisë, që manifestohet me zvogëlimin e shpejtësisë. Figura 20-3 përshkruan ngadalësimin e shpejtësisë së copës fluturuese dhe humbjen pasuese të energjisë kinetike prej daljes së saj nga arma eksplozive. Në takim me indin, plumbi sjell energji të caktuar, e cila shpenzohet me kalimin nëpër struktura indore. Energjia kinetike e plumbit harxhohet në shkatërrimin e strukturave të indit në ndeshjen e drejtpërdrejtë, në ngrohjen e indit dhe në punën blastike. Puna blastike paraqet ngritjen e shkurtër të shtypjes indore (deri në rreth 200 kPa, pra përafërsisht 1500 mmHg) në afërsi të ngushtë të rrugës kaluese të plumbit. Manifestohet me ndryshime të mëdha osciluese të shtypjes, të cilat shematikisht janë paraqitur në figurën 20-4. Kjo ngritje kaluese e shtypjes indore shkakton largim për një kohë të shkurtër të strukturave indore përreth, me çka formohet zbraztësia e përkohshme. Figura 20-5 shematikisht tregon zanafillën dhe tërheqjen e hapësirës së përkohshme gjatë kalimit të plumbit nëpër ind. Kjo zbraztësi zë fill dhe tërhiqet në kohë prej 0,1 - 0,4 ms (krah. fig. 20-3 dhe 20-4). Zbraztësia definitive, kanali i plumbit, vëllimisht dhe me diametër dukshëm është më e vogël se zbraztësia e përkohshme. Madhësia e zbraztësisë së përkohshme dhe kanalit të plumbit (zbraztësia definitive), varet nga energjia hyrëse kinetike e plumbit. Figura 20-6 tregon shematikisht veprimin e goditjes me energji të lartë (shpejtësia hyrëse përafërsisht 400 – 1300 m/s) dhe me energji të ulët (shpejtësia hyrëse nën 400 m/s) në ind. Këmbimi i energjisë është përshkruar në fig. 20-7 Në rastin e goditjes me energji të ulët, këmbimi i enegjisë është i shpërndarë gati njësoj përgjatë rrugëtimit të plumbit.

Tabela 20-4. *Vetitë balistike të plumbave të armëve të vogla të përdorura në historinë më të re*

ARMA	KOHA HISTORIKE E PARAQITJES SË ARMËS	KALIBRI (mm)	MASA (gm)	SHPEJTËSIA DALËSE (m/s)	ENERGJIA DALËSE KINETIKE (kJ)
pushka me sipërfaqe të brendshme të lëmuar të gypit (kubura)	rreth 1700	18	33	180	530
pushka me mbushje të njëhershme	1910 (Lufta e Parë Botërore)	7,9	9	830	3 100
Automati MG42 (gjerman)	Lufta e Dytë Botërore	7,92	11	800	3 600
pushka M16 (amerikane)	pas luftës Dytë Botërore	5,56	3,5	980	1 650

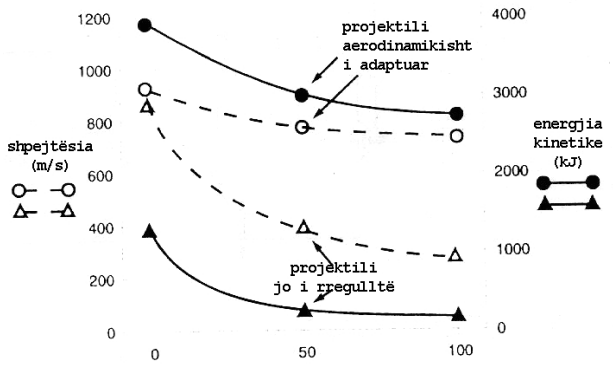


Figura 20-3. *Gjatë kalimit nëpër ajër, projektilet e parregullta (grimcat, shënuar me trekëndsha), dukshëm më shpejtë ngadalësohen dhe me këtë e humbin energjinë kinetike sesa projektilet aerodinamikisht të përshtatura (të shënuara me rrathëza). (Shpejtësia fillestare e të dy projektileve është 830 m/s, masa e projektilit të parregullt 3 gm, kurse e plumbit 9,75 gm).*

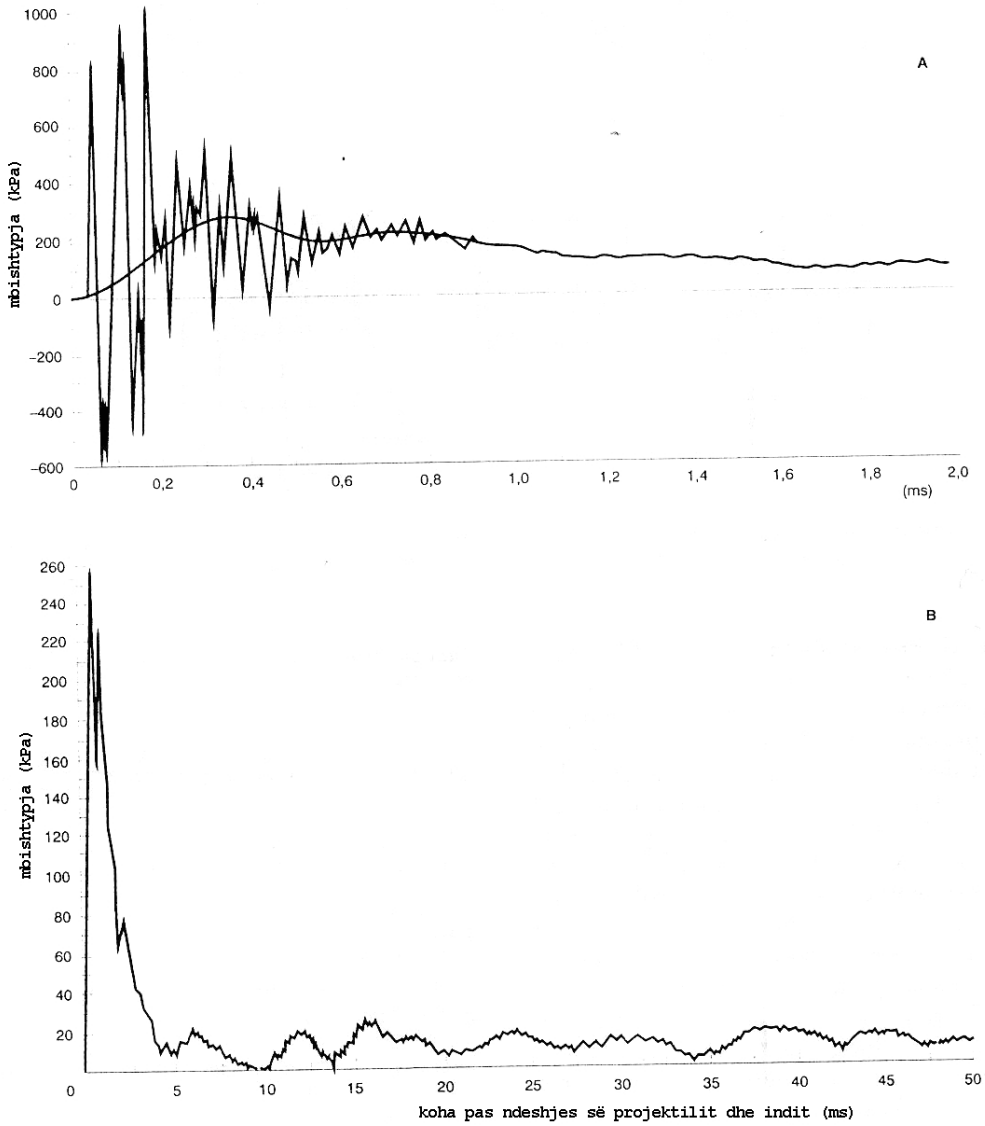


Figura 20-4. *(A) Puna balistike në inde karakterizohet me oscilime të frekuencave të larta të shtypjes, të cilat në 2 ms e para formojnë mbishtypje kuazistatike, e cila krijon zbraztësinë e përkohshme (krah. fig. 20-2).*
(B) Pas zbraztësisë së përkohshme (në 4 ms e para, krah. kinetikën në fig. 20-2) në 50 ms e ardhshme në inde mund të vërtetohen valët mbishtypëse me frekuencë të ulët. (Ndryshimet e shtypjes janë matur në bllokun zhelatinoz mu pran kanalit të plumbit, pranë shpejtësisë hyrëse të plumbit prej 838 m/s).

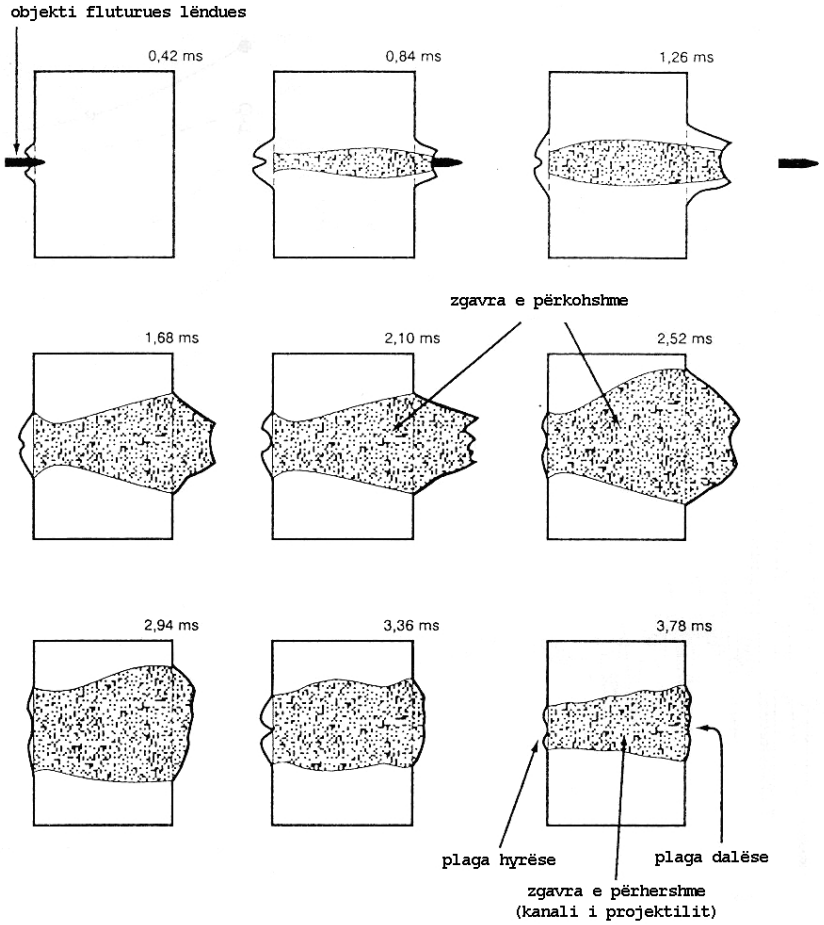


Figura 20-5. *Prezentimi shematik i figurave të shpejta kinematografike të kalimit të plumbit nëpër kubin zhelatinoz. Koha e figurës është dhënë pranë fragmentit të veçantë të kalimit. Pas daljes së plumbit, në ind me punën blastike formon zgavrën e përkohshme, e cila pastaj tërhiqet.*

Goditja me energji të lartë vetëm në thellësi, realizon bartje më të madhe të energjisë në inde, larg nga plaga hyrëse në lëkurë (krah. Fig. 20-6). Në rastin e këmbimeve të energjisë së lartë, zënë fill dëmtimet dukshëm më të mëdha të zbraztësisë së përkohshme dhe definitive në krahasim me goditjet me energji të ulët. Në tabelën 20-5 janë dhënë raportet e matura të zbraztësive të përkohshme dhe atyre definitive të plagëve me armë zjarri me rastin e goditjes me shpejtësi të madhe dhe të vogël hyrëse të plumbit.

Në rastin e goditjeve me energji të madhe (krah. Tab. 20-4), gjatë këmbimit të energjisë në ind ndonjëherë mund të ngjajë ndryshimi i drejtimit të projektilit dhe me këtë lëvizja e parregulltë e vorbullore e tij në organizëm. Meqë për një kohë të shkurtë këmbehet energjia e madhe, në rastin e kalimit të strukturave indore me rezistencë jo të barabartë, ndërrohet drejtimi i projektilit nëpër organizëm. Ndonjëherë plumbi gjatë ngadalësimit në ind shpërthen, me ç'rast krijohen copëza me energji të caktuar kinetike. Këto copëza shpërndahen në drejtime të ndryshme, me çka krijohet zgjerimi plotësues i dëmtimit të indit.

Tabela 20-5. *Madhësia fizike e plagës me armë zjari varet nga shpejtësia hyrëse e projektilit në ind dhe nga vetitë mekanike të indit*[a]

SHPEJTËSIA (m/s)	ZGAVRA DEFINITIVE E PROJEKTILIT (kanali i projektilit)		ZGAVRA E PËRKOHËSHME E PROJEKTILIT	
	diametri (cm)	vëllimi (cm^3)	diametri (cm)	vëllimi (cm^3)
muskuli skeletor[b]				
419	0,6 ± 0,07	0,7 ± 0,23	3,0 ± 1,3	30 ± 13,0
1291	2,2 ± 0,44	14,0 ± 4,8	6,8 ± ,75	320 ± 54,0
mëlçia				
419	1,0 ± 0,35	3,4 ± 1,0	4,0 ± 0,7	52,0 ± 9,9
1291	4,8 ± 0,4	65,0 ±16,0	9,6 ± 0,5	708,0 ±106,0

[a] Të dhënat paraqesin vlerën mesatare të dhjetë eksperimenteve të pavarshme; ± deviacionet standarde.

[b] Vlerat në disa inde të veçanta janë fitur me eksperimentebalistike në kafshët eksperimentale.

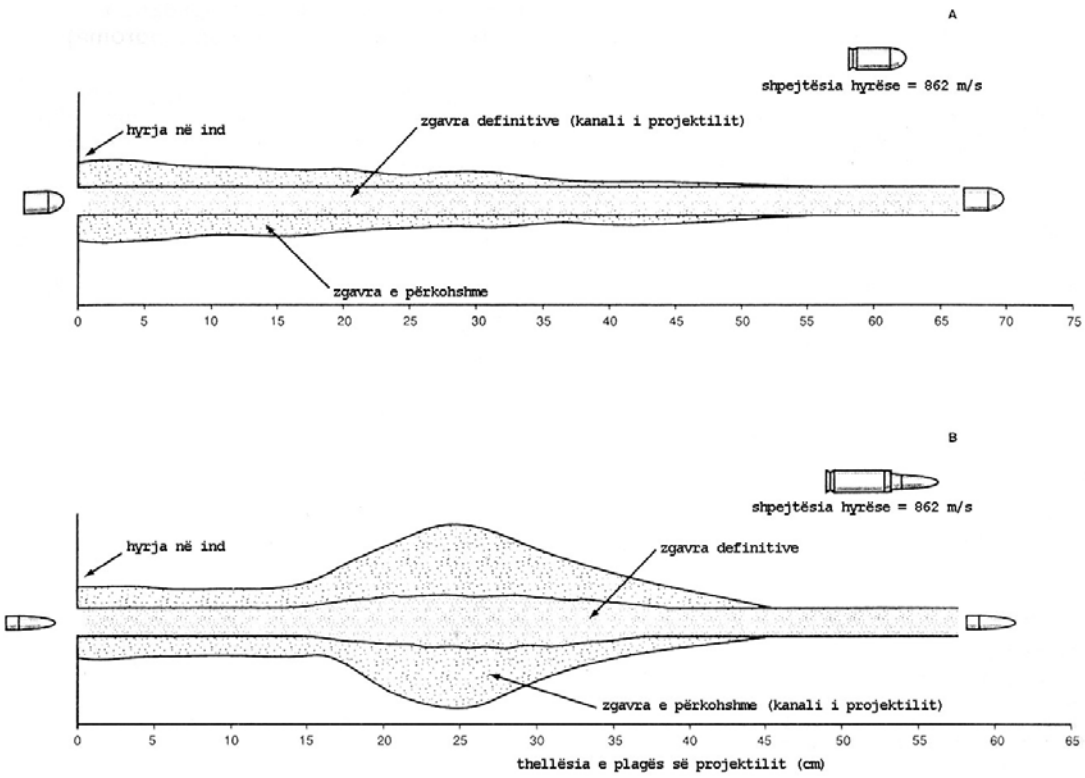


Figura 20-6. *Prezentimi shematik i dukjes së zgavrës definitive dhe të përkohshme, të fotografuara me kamerën e shpejtë kinematografike (fotografia çdo 0,5 ms). (A) Goditja me energji të ulët; (B) goditja me energji të lartë.*

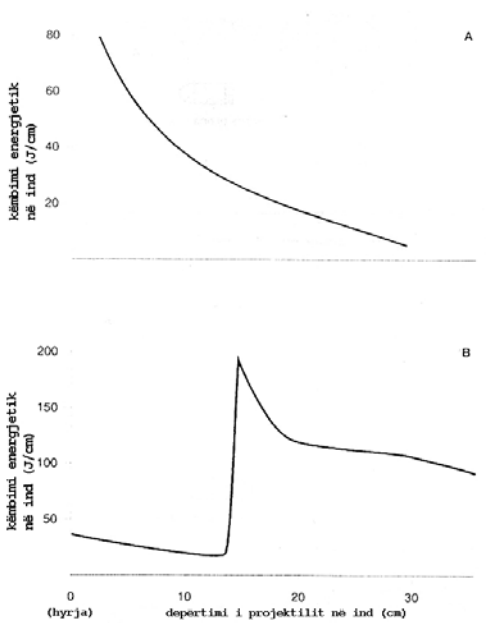


Figura 20-7. *(A) Këmbimi energjetik i energjisë kinetike në rastin e goditjeve me energji të ulët gati njëtrajtshëm shpërndahet përgjatë rrugës së plumbit nëpër ind, prej hyrjes deri në dalje në ind (krah. fig. 20-4).*
(B) Goditja me energji të lartë shkakton rritje të përnjëhershme jo të rregullt të këmbimit të energjisë kinetike në shtresat më të thella të indit (krah. fig. 20-4).

Në figurat 20-6 dhe 20-7, në mënyrë shematike është treguar se në rastin e goditjeve me enegji të madhe në shtresat më të thella të indeve, zënë fill shkatërrime më të mëdha të indeve dhe këmbim të energjisë. Nëse kemi të bëjmë me goditje shpërthyese (plumbi pasi që depërton nëpër trup, kokë apo ekstremitet del nga organizmi) shpesh ky rajon i shkatërrimit më të madh i takon pikërisht plagës dalëse. Për këtë arsye, plagët dalëse me armë bashkëkohore të zjarrit me sipërfaqe dhe me vëllim, rëndom janë më të mëdha sesa plagët hyrëse (krahaso fig. 20-5 dhe 20-6).

Dinamika e dëmtimit lokal rreth kanalit të projektilit vijon përgjigjen e përbashkët të organizmit në dëmtimin mekanik (shih më parë). Përveç kësaj, plagët me armë zjarri ndonjëherë përfshijnë sistemet organike, në të cilat me plagë të këtillë, nisen ngjarjet patogjenike, të cilat mund të rrezikojnë drejtpërdrejtë jetën apo të shkaktojnë dëmtime më të mëdha të largëta. Dëmtimi i enëve të mëdha të gjakut shkakton gjakderdhje voluminoze me shokun hipovolemik cirkulator (shih kapit. e 16-të, II). Shpërthimi i zemrës me projektil shkakton shokun kardiogjen (shih kapit. e 16-të, II), kurse njëkohësisht për shkak të gjakderdhjes mund të zhvillohet hipovolemia. Plagët e gjoksit me armë zjarri shkaktojnë pneumotoraksin, kurse ato të rrugëve të frymëmarrjes asfiksinë, që manifestohet me zhvillim të shpejtë të insuficiencës globale respiratore (shih kapit. e 27-të, V). Plagët me armë zjarri të organeve lokomotore me thyerje të

eshtrave dhe me dëmtim të indeve të buta përreth (muskujt, enët e gjakut, nervat), rrezikojnë kushtet jetësore të pjesës distale të ekstremitetit. Plagët e palcës kurrizore shkaktojnë disfunksione motorike dhe senzorike të organeve distale (kvadriplegjia, paraplegjia) (shih kapit. e 32-të, III. A dhe V.B). Plagët e sistemit nervor qendror me veprimet e drejtpërdrejta (shkatërrimi i qendrave vitale), apo të tërthorta (edema, shtypja e brendshme e rritur), më së shpeshti shkaktojnë vdekjen e shpejtë të të plagosurit. Shaktërrimet e tubit digjestiv me plagosje me armë zjarri, shkaktojnë peritonit dhe sepsë, që ka për pasojë shokun vazohipotonusal septik (shih kapit. e 16-të, II). Të gjitha plagët me armë zjarri janë vend i volitshëm për zhvillimin e infekcioneve bakteriale dhe meqë janë të hapura për ambient, rëndom qysh në fillim janë të mbjella me baktere. Për këtë arsye, përpunimi kirurgjik i plagës me armë zjarri dallohet prej përpunimit të plagëve të tjera.

4. Patogjeneza e sindromit të ndrydhjes së gjerë të indit (crush-sindromi)

Në fatkeqësitë e komunikacionit, në rastin e zënies në rrënimin e ndërtesave, si dhe lëndimet luftarake, hasen lëndime të gjëra kontuzive të ekstremiteteve dhe trupit. Pas lirimit të shtypjes së jashtme mekanike, masa politraumatikisht e ndrydhur indore fillon vargun e veçantë patogjenik, i cili manifestohet me insuficiencën akute dhe shokun cirkulator, me crush-sindrom (krash-sindrom). Sindromi manifestohet me dy stade të ndryshme patogjenike.

Në stadin e parë, derisa në inde vepron shtypja e jashtme, në indin e ndrydhur zhvillohet iskemia, acidoza metabolike, hematomet dhe shkatërrimi i qelizave. Njëkohësisht në pjesët tjera të trupit mbahen shtypjet hemodinamike, qarkullimi i gjakut dhe funksioni normal i tyre.

Në stadin e dytë, brenda disa orëve pas eliminimit të shtypjes së jashtme, gjegjësisht dekompresionit të ndrydhjes, zhvillohet edema e bollshme, edema traumatike. Edema traumatike ka veti të edemes angiomurale, hemodinamike, limfodinamike dhe onkodinamike (për shkak të ngritjes së shtypjes jashtenore onkotike në indin e ndrydhur, shih kapit. e 7-të, II, A). Meqë muskujt janë të mbështjellë me fascie, të cilat janë më rezistente në traumë, disa minuta pas dekompresionit të organit, me të ajur në muskujt e ndrydhur zhvillohet shtypja enorme indore (deri 240 mmHg, përafërsisht 32 kPa). Ngritja e shtypjes indore tamponon enët e gjakut. Së pari është frenuar qarkullimi venoz që shton edemen, e pastaj edhe qarkullimi arterial, gjë që shkakton iskemi. Kjo ndarje hemodinamike e organit të ndrydhur (kompartmentalizimi i indit), shkakton grumbullimin e madh të lëngut në ind dhe hipovoleminë e përnjëhershme. Ndarja e lëngut ndonjëherë arrinë vëllimin e hapësirës së tërë jashtëqelizore (si p.sh. në rastin e ndrydhjes së të dyja këmbëve). Zhvendosjet e lëngjeve të trupit shkaktojnë insuficiencën akute të veshkëve dhe shokun cirkulator.

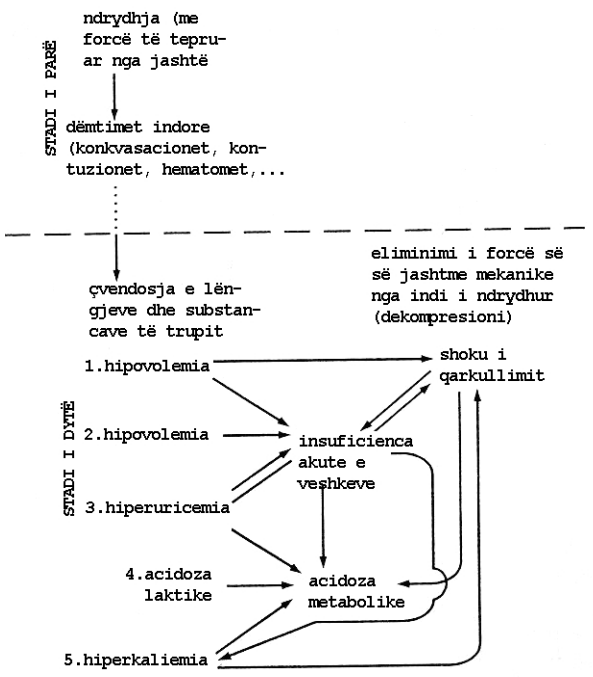


Figura 20-8. *Prezentimi shematik i patogjenezës së sindromit të ndrydhjes së gjerë të indit. Me eliminimin e forcës së jashtme mekanike, niset stadi i dytë i sindromit (krah. Fig. 20-1).*

Në stadin e dytë po ashtu i ndërrohet kahja e metabolizmit të substancave në organizëm. Në tab. 20-6 shkurtimisht janë përmbledhur zhvendosjet e materieve nga indi i ndrydhur. Në indin e ndrydhur janë shkatërruar traumatikisht qelizat muskulare (randomioliza) dhe të tjerat. Me randomiolizë lirohet sasia e madhe e mioglobinës që shkakton mioglobinemi dhe mioglobinuri. Mioglobina në kanalëzat e nefroneve krijon cilindra mioglobinike, të cilët mbyllin lumenin e tubuleve.

Kalciumi plazmatik deponohet në indin e ndrydhur që ka për pasojë hipokalcieminë. Nga qelizat e shkatërruara lirohet kaliumi, fosfatet dhe purina, që shkakton hiperkaliemi, hiperfosfatemi, gjegjësisht hiperuricemi. Acidi laktik i liruar, i prodhuar në indin iskemik, shkakton acidozën laktike. Po ashtu në gjak shtohet aktiviteti i enzimeve brendaqelizore (kreatininë-kinaza, laktat kohidrogjenaza, aspartat aminotransferaza), që arrijnë nga indi i shkatërruar. Sipërfaqja e madhe e endotelit të dëmtuar të enëve të gjakut shkakton grumbullimin e trombociteve, koagulimin e diseminuar intravaskular dhe trombociteminë vijuese. Në figurën 20-8, në mënyrë skematike është paraqitur patogjeneneza e sindromit të ndrydhjes së gjerë të indit.

Pos edemes dhe hematomit, në indin e ndrydhur pas dekompresionit, klinikisht mund të vërehen humbja e ndiesisë dhe pareza e qullët e organeve, kurse distalisht është frenuar bartja e pulsit arterial.

Insuficienca akute e veshkëve është pasojë e veprimit toksik të mioglobinës së grumbulluar të veshkëve, mbylljes së tubuleve, hiperfosfatemisë akute, hiperuricemisë, si dhe rënies së shtypjes në kuadër të zhvillimit të shokut cirkulator (shih kapit. e 16-të). Me insuficiencën e funksionit të veshkëve (shih kapit. e 28-të, IV) në mënyrë plotësuese shtohet hipokaliemia, acidoza, hiperfosfatemia dhe hiperuricemia, si dhe të gjitha veprimet që janë si pasojë e tyre (shih tab. 20-6 dhe fig. 20-8).

Tabela 20-6. Zhvendosja e lëngjeve dhe materieve të trupit *në organizëm janë themel i patogjenezës së shokur cirkulator dhe insuficiencës akute të veshkëve në crush sindrom*

ZHVENDOSJA E SUBSTANCAVE	P A S O J A
Futja nga hapësira jashtëqelizore në indin e ndrydhur	
Uji, NaCl, kalciumi	- Hipovolemia dhe shoku hipovolemik - Dështimi pararenal i veshkëve - Hipokalciemia dhe kalcinoza e indit të ndrydhur - Kardiotoksiciteti i shtuar i hiperkaliemisë - Aktivizimi i proteazave citotoksike në ind
Dalja e substancave nga indi i ndrydhur në hapësirën tjetër jashtëqelizore	
Mioglobina	- Mioglobinemia - Mioglobinuria dhe veprimet toksike të mioglobinës në tubulet renale - Mbyllja e tubuleve me cilindrat mioglobinike
Kaliumi	- Hiperkaliemia dhe hiperkaliuria - Kardiotoksiciteti hiperkaliemik i sforsuar me hipokalcieminë plotësuese - Hipotensioni arterial
Purinet nga zbërthimi i acideve nukleinike	- Hiperuricemia - Nefrotoksiciteti hiperuricemik
Fosfatet	- Hiperfosfatemia e cila intensifikon hipokalcieminë me deponimin e kripë-rave të kalciumit në indet e buta (kalci-fikimet metastatike)
Acidi laktik dhe acidet tjera organike	- Acidoza metabolike - Aciduria
Tromboplastina indore	- Koagulimi i diseminuar brendaenor dhe koagulopatia e harxhimit
Kreatinina	- Hiperkreatininemia - Raporti i ngritur midis përqëndrimit plazmatik të kreatininës dhe karbamidit
Enzimet brenda qelizorë nga qelizat e shkatërruara	- Ngritja e aktivitetit të enzimeve brendaqelizor në plazmë

Shoku cirkulator, zhvillohet për shkak të hipovolemisë, veprimit toksik hiperkaliemik në zemër, me mekanizëm vazohipotonusal në masën e dëmtuar të indit, si dhe me mekanizma neurogjene për shkak të dhembjes (fig. 20-8).

Organizmi në mënyrë reaktive nisë përgjigjen stresore (shih kapit. e 1-rë, F) në dhëmbje dhe zhvillimin e shokut cirkulator. Që të dy shtohen me tajimin e ACTH dhe kortizolit, kurse niset hiperventilimi dhe hiperaldosteronizmi dytësor (shtimi deri 30 herë), të cilët shkaktojnë përshtatje metabolike dhe voluminoze. Këto përshtatje vetëvetiu rrallë mund të pengojnë keqësimin renal dhe të shokut. Plotësimi terapeutik i lëngut menjëherë pas dekompresionit të ndrydhjes (pengon hipovoleminë), diureza e fortë alkaline (nxiton eliminimin e mioglobinës me urinë) dhe diureza osmotike, si dhe përmirësimi i gjendjes acidobazike dhe hiperkaliemisë, mund të pengojnë zhvillimin e insuficiencës akute të veshkëve dhe shokut cirkulator. Vonimi i terapisë për disa orë shpejton zhvillimin e sindromit dhe komplikimet pasuese (aritmitë e zemrës, veprimet hipokalciemike).

5. Raporti midis organizmit dhe plagës

Përgjigja e organizmit si tërësi në lëndim varet nga gjërësia e plagës, por gjithëherë përfshinë elementet themelore: a) dhembjen; b) gjakderdhjen: c) aktivizimin e sistemeve biokimike amplifikuese; ç) ndryshimet metabolike; d) përgjigjen stresore dhe e) zvogëlimin apo rënien e plotë të funksionit të organit apo indit. Kësaj duhet shtuar reakcionet potenciale në komplikimet e lëndimit (infekcioni, embolia). Çrregullimet e përmendura themelore (shih kapitujt përkatës), fillojnë mekanizmat patogjenikë, të cilët përfshijnë tërë organizmin. *Dhembja* ndryshon reaktivitetin e organizmit meqë është e përcjellë me reakcion simpatik, vepron si shtytës i stresit, kurse dhembja e fortë me komponenten neurogjene mund të bëjë pjesë në patogjenezën e shokut. *Gjakderdhja* më voluminoze në organizëm mund të shkaktojë shokun hipovolemik. *Sistemet amplifikuese biokimike* përfshijnë sistemin e koagulimit të gjakut, zbërthimin e koagulumit, komplementit dhe sistemin kinino-kalikreinik. Roli i tyre është që të sigurojnë homeostazën në nivelin e tërë organizmit (p.sh. të pengojnë humbjen e rrezikshme të gjakut, apo të sigurojë funksionin e shpejtë dhe të fortë efektor litik) dhe me këtë mundëson shërimin lokal. Plaga stimulon përgjigjen stresore duke vepruar drejtpërdrejtë si stresor, meqë e rrezikon integritetin e organizmit (shih kapit. e 1-rë, II. F) apo tërthorazi, duke stimuluar ndiesinë e dhembjes apo ndjenjën e rrezikshmërisë. Qëndrimi ndaj plagës dhe gjendja emotive ndikojnë shumë në vijimin e përgjigjes stresore dhe veprimeve të përgjithshme të plagës. Andaj, në situata të caktuara të plagosurit me plagë të rënda zbrapsin përgjigjen e përgjithshme të organizmit dhe janë të aftë për përpjekje të jashtëzakonshme, kurse në situata

të tjera, personat e njëjtë me plagë më të lehta kanë çrregullime të rënda të përgjithshme psikomotore (shoku cirkulator, përjetime më të rënda të dhembjes, frikë, panikë). Në nisjen e *përgjigjes metabolike* bëjnë pjesë dhëmbja, hipovolemia me nisjen e refleksit të sistemit autonom nervor dhe tajimi i reninës, si dhe lirimi i substancave të ndryshme biologjikisht aktive siç janë histamina, kinina dhe prostaglandinet, si dhe limfokinet. Përgjigja metabolike në formën më të rëndësishme përfshinë reakcionin katabolik (shih kapit. e 5-të, III, B).

Përgjigja metabolike në lëndim mund të ndryshohet me vet plagën dhe me komplikimet të cilat pasojnë. Kur për shkak të oligemisë apo nekrozës akute tubulare mbizotëron insuficienca akute e veshkëve, kaliumi mbahet në organizëm. Hiperkalieminë e ndihmon dalja e kaliumit prej qelizave të dëmtuara. Kjo shihet posaçërisht me rastin e ndrydhjes së masave të mëdha muskulare në kuadër të crush-sindromit. Në lëndimin e tillë, mioglobina e liruar nga muskujt i kontribuon dëmtimit themelor të veshkës, për shkak të oligemisë (p.sh. shoku, shih kapit. e 16-të).

Dinamika e procesit shërues mund të çrregullohet apo të ndryshojë kohësisht me gjendjen aktuale fispatologjike në organizëm. Zvogëlimi i numrit të qelizave të gjakut (neutropenia, trombocitopenia, oligocitemia) koagulopatitë, endokrinopatitë (sindromi i Cushing-ut, sëmundja e sheqerit), gjendja nutritive e pacientit – paushqyeshmëria proteinike, hipovitaminozat - posaçërisht C, pamjaftueshmëria e qarkullimit të gjakut në rajonin e lënduar (lëndimet e lidhura me regjim shtrati, irigimi i transplantatit indor), uremia, ciroza e mëlçisë, mungesa e zinkut dhe bakrit në organizëm, rrezatimi jonizant, reakcioni i intensifikuar katabolik në organizëm, (shih kapit. e 5-të), si dhe terapia imunosupresive (me steroide, citostatikë) janë gjendje në të cilat është ngadalësuar shërimi i plagëve. Plakja e organizmit po ashtu e ngadalëson shërimin e plagëve.

B. PLAGA EKSPLOZIVE

Me rastin e eksplodimit të trupit eksplodues, copëzat e shpërndara largohen me shpejtësi të madhe. Për shembull, shpejtësia detonuese e nitroglicerinës është 7,58 km/s, kurse trinitrotoluenit rreth 6,9 km/s. Pa marrë parasysh sasinë e energjisë së liruar (psh. 1 g eksploziv në raport me disa tonë eksploziv) me rastin e secilit eksplodim energjia e liruar manifestohet me veprime termike në afërsi të eksplodimit, me dhënien e energjisë grimcave të strukturave përreth, si dhe me goditjen blastike. Pranë vendit të eksplodimit manifestohen veprime termike (djegia, të djegurit). Në rajonin më të gjerë, grimcat shkaktojnë veprime që kanë karakteristikat e plagëve me armë zjari dhe të dëmtimeve tjera klasike mekanike (shih më parë). Radialisht nga eksplodimi në rrathë koncentrikë, vala goditëse blastike me shpejtësi prej disa qindra km/s, kurse përbëhet nga faza mbishtypëse, pas të cilës pason faza nënshtypëse. Figura 20-9 tregon ndryshimet e shtypjes në valën goditëse blastike. Rritja mbishtypëse e shtypjes mund të jetë edhe disa mija mmHg. Nëse trupi gjendet në largësinë që është nën ndikimin e valës goditëse, në organizëm po ashtu barten shtypjet nënshtypëse dhe mbishtypëse dhe atë posaçërisht në lëngje (përmbajtja e zorrëve, gjaku, veshi i brendshëm). Meqë kemi të bëjmë me ndryshime të mëdha të shtypjes, në organizëm nisen procese të shumëta fispatologjike.

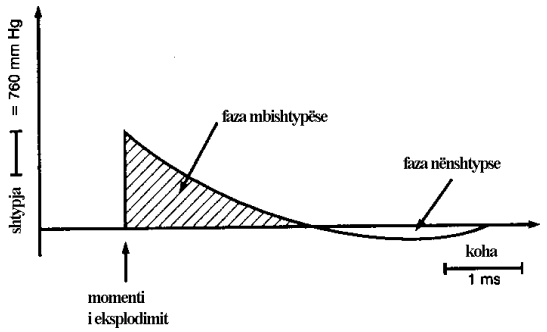


Figura 20-9. *Ndryshimet e shtypjes gjatë valës goditëse blastike.*

Patogjenikisht më së shpeshti është e rëndësishme vala goditëse e cila bartet me ajër, pastaj me ujë dhe me materien e fortë. Vala goditëse në organizëm shkakton formë të veçantë të dëmtimit indor. Forca mekanike e valës goditëse shkakton shtypje të përkohshme në sipërfaqën e trupit, kurse ndryshimet anatomopatologjike ngjajnë në brendi. Me rastin e valës goditëse ajrore, pëlcet endoteli alveolar dhe kapilar, me rrezik të embolisë ajrore. Varësisht nga forca, shkaktohet ruptura e timpanit, luksacioni i kockave të dëgjimit, apo pëlcitja e membranave të veshit të brendshëm. Me rastin e valës goditëse në ujë, më së shumti zënë fill lëndimet e organeve të brendshme. Në murin e zorrëve hasen kontuzionet, hematomet dhe rupturat, që për pasojë mund të shkaktojnë zhvillimin e sepsës dhe shokut septik.

Vala goditëse që shpërndahet nëpër materien e ngurtë (kuverta e anies, dyshemeja dhe ulëset e tanksit), bartet në eshtra të cilat janë në kontakt me mediumin e përhapjes së valës (eshtrat e shputës dhe nëngjuri, eshtrat e komblikut), duke shkaktuar thyerje të shumta të tyre.

Intensiteti i valës goditëse dhe me këtë edhe veprimi i saj në organizëm, varet nga energjia e bartur në organizëm, që do të thotë nga largësia prej vendit të eksplodimit dhe forcës së tij.

C. VIBRACIONET

Forma vibruese e energjisë mekanike dhe veprimi i saj në organizëm janë të rëndësishëm meqë në ambientin jetësor gjithnjë e më tepër ka burime të kësaj energjie (mjetet transportuese, vibrimet nga burimet industriale

dhe mjetet elektrike rotacione shtëpiake). Frekuenca e vibrimeve mes 0,1 dhe disa qindra herca, në organizëm shkaktojnë vibrime të lokalizuara apo vibrime të tërë organizmit, kurse veprim të ngjashëm mund të kenë edhe oscilimet akustike me amplitudë të lartë, kurse me frekuencë të ulët. Për vibracionet lineare, intensiteti i tyre (amplituda vibruese), definohet si shumëherëshi i konstantës së gravitacionit ($G = 9{,}81$ m/s^2). Për shembull, me rastin e fluturimit të helikopterit, janë dominante frekuencat vibruese prej 11, 22 dhe 33 Hz, me amplituda 0,29, 0,12, gjegësisht 0,07 G.

Sjellja e indit në fushën vibruese varet nga masa e tij (inercioni), elasticiteti dhe fërkimi. Kontributet e këtyre vetive për përqafimin e energjisë vibruese (veprimi i vet indit), quhen reaktanta e masës, reaktanta elastike dhe reaktanta frikcive. Madhësia e reaktancës së masës rritet me frekuencë, kurse reaktanta elastike zvogëlohet. Me frekuencën e caktuar, dy reaktanta anulohen, kurse indi dridhet me aplitudë më të madhe, gjegjësisht fillon të rezonon me burimin e vibrimit. Meqë frekuencat rezonante të indeve dhe organeve janë të ulëta (disa Hz), vibrimet e përcjella nga ambienti thithen dhe interferojnë me funksionin normal të indit. Sindromi vibrues dhe barkëqitja e shkaktuar me vibrime janë shembull klinik i veprimit të energjisë së absorbuar vibruese. Nuk janë të njohur mekanizmat qelizorë dhe molekularë me të cilët këto realizohen.

D. VEPRIMI I FORCËS SË NXITIMIT DHE I NGADALËSIMIT

Në çdo ind të organizmit në qetësi vepron gravitacioni, i cili është në baraspeshë me forcat mbështetëse të sistemit kockoro-muskular, kështu që forca rezultante është e barabartë me zero dhe për këtë arsye nuk ka nxitim. Duke vepruar në trup, forca shkakton ndryshimin e shpejtësisë (nxitimin, ngadalësimin) me intensitet, i cili është në përpjesëtim të zhdrejtë me masën trupore.

Për analizën e ndryshimeve në organizëm nën veprimin e forcave të nxitimit dhe të ngadalësimit, të paramendojmë rënien e njeriut në ashensor i cili është shkëputur nga lidhësja bartëse. Meqë është eliminuar mbështetja, trupi i njeriut do të fiton nxitim me madhësinë G (9,81 m/s^2), njësoj si edhe vet ashensori. Nëse asgjësojmë rezistencën e ajrit, ashensori në tokë do të binte me shpejtësi:

$$v = \sqrt{2\,G\,h} \qquad (2)$$

ku h është lartësia e ndërtesës. Me shpejtësi të njëjtë njeriu në ashensor do të ndeshet me dyshemenë e tij dhe për një kohë të shkurtër, trupi do të ndalet. Vlera e forcës deceleruese (ngadalësuese) F_d, me të cilën trupi ndalet, do të shprehet si:

$$F_d = \frac{2mv}{\Delta t} \qquad (3)$$

ku m është masa e trupit, v shpejtësia e lartë e arritur [nga shprehja (2)], kurse t është koha e ndaljes. Me futjen e vlerave të lira reale, si h = 20 m, m = 72 kg, kurse t = 5 m/s, vlera e forcës frenuese e cila shkakton ndaljen është $F_d = 57{,}02 \times 10^4$ N. (Shpejtësia në momentin e ndeshjes me tokën, do të ishte afro 72 km/orë). Ky ngarkim në organizëm do të shkaktojë tendosjen më të madhe të indeve në vendin ku është më e vogla sipërfaqe e prerjes, gjegjësisht në pozitën e qëndrimit në këmbë në pjesën e nëngjurit. Meqë sipërfaqja e prerjes së tibies dhe fibullës (bartësit kryesor të këtij mbingarkimi kompresiv) është afro 3,5 cm^2, tendosja në secilën prej tyre do të ishte afro 81,5 tona/cm^2. Kjo tendosje është rreth pesëdhjetë herë më e madhe nga ngarkimi thyes për fibullën (nga tab. 20-3) (ngarkimi thyes për tibien është i ngjashëm me ngarkimin për fibullën).

Nga formula (3), del se tendosja e tepruar e indeve mund të zvogëlohet me zgjatjen e t, kohës së frenimit, p.sh. me shfrytëzimin e aftësisë "puferike" të muskujve, duke marrë pozitën e uljes së gjysmëhapur apo ngjashëm. Në raportet reale fispatologjike (parashutizmi, kërcimet sportive, rripat mbrojtës në automobila) pikërisht kjo përdoret për zbutjen e pasojave të forcave të nxitimit dhe të ngadalësimit. Zgjatet koha e decelerimit të trupit dhe me këtë zvogëlohet mundësia e ndërprerjes së kontinuitetit indor për shkak të tendosjes tepër të madhe.

Në kuadër të fluturimeve me aeroplan dhe atyre në gjithësi, kemi forca të veçanta të nxitimit dhe ngadalësimit, amplitudat e të cilave tejkalojnë forcën e gravitacionit. Madhësia e këtyre forcave shprehet si shumëfishi i vlerës së forcës së gravitacionit (G). Krahasuar me boshtin longitudinal trupor të njeriut, vektori i forcës mund të jetë paralel, pingul apo nën ndonjë kënd me të. Nëse forca vepron për së gjati dhe ka kahje të njëjtë si forca e gravitacionit, rriten shtypjet hidrostatike në qarkullimin e gjakut. Për shembull, pranë forcës prej 5 G, shtypja hidrostatike në enën e gjakut të thembrave do të jetë 5 x (vlera normale) (përafërsisht 60 kPa). Kthimi i gjakut kah zemra është i vështirësuar, gjë që shkakton iskeminë e pjesëve të larta të trupit. Në rastin e forcave më të mëdha (më të mëdha se 20 G), shkaktohen rupturat e enëve të gjakut me gjakderdhje, pastaj frakturat e kockave, meqë ngarkimi e tejkalon elasticitetin e tyre.

Nëse kahja e forcave longitudinale është e kundërt me kahjen e gravitacionit (G negative), shkaktohet efekti "antihidrostatik", me hiperemi dhe gjakderdhje potenciale nga enët e gjakut të pjesëve të larta të trupit. Ngarkimet transferzale tolerohen shumë më mirë.

Gjatë rrotullimit, për shkak të ndërrimit të vazhdueshëm të kahjes së lëvizjes, në trup vepron forca centrifugale. Veprimi i saj në organizëm është i ngjashëm me nxitimin linear, varësisht nga raporti midis kahjes së nxitimit dhe boshtit të trupit.

E. KINETOZAT

Kinetozat janë emërtim përmbledhës për çrregullimet e sistemit nervor vegjetativ, kurse parësisht i shkaktojnë lëvizjet e veçanta të trurit gjatë lundrimit (sëmundja e detit), udhëtimit me aeroplan jokomfor (sëmundja ajërore), apo udhëtimit tokësor (sëmundja automobilistike). Gjatë këtyre udhëtimeve, shkaktohen lëvizje jo të rregullta të përsëritura posht-lartë, majtas-djathtas dhe para-prapa në të gjitha kombinimet. Edhe pse trupi (posaçërisht qafa) deri diku i neutralizon këto lëvizje, ato megjithatë shkaktojnë ngacmim të vazhdueshëm të receptorëve të utrikullës dhe kanaleve gjysmë të rrumbullakët. Kjo e ngacmon sistemin nervor vegjetativ, gjë që shprehet me tugë, vjellje, zbehje dhe djersitje. Në patogjenezën e kinetozave bënë pjesë edhe të pamurit. Rrugët integrative nervore të këti çrregullimi nuk janë të njohura mirë. Mirret se për çrregullim të dërgimit "dalës" në sistemin nervor autonom janë përgjegjës lidhjet neuronike të bërthameve të poshtme vestibulare me fijet vegjetative të diencefalonit. Aktiviteti psikik (p.sh. stresi i fortë emotiv), mund të veprojë në ecurinë e kinetozave.

F. SHTYPJA ATMOSFERIKE

1. Shtypja e zvogëluar atmosferike

Shtypjes së zvogëluar atmosferike, njeriu i është ekspozuar në lartësi më të mëdha mbidetare dhe aviatikë. Në fig. 20-10 është paraqitur varshmëria e zvogëlimit të shtypjes nga lartësia mbidetare. Shtypja parciale e oksigjenit zvogëlohet proporcionalisht me zvogëlimin e shtypjes atmosferike (PO_2 = 0,21 x shtypja atmosferike). Megjithatë, zvogëlimi i PO_2 në ajrin alveolar është më i madh sesa në atë atmosferik, për shkak të prezencës së avullit dhe CO_2 në ajrin alveolar. Për të siguruar metabolizmin optimal oksidues, edhe në këto kushte organizmi i ka të zhvilluara një varg mekanizmash përshtatëse (shih kapit. e 4-të). Në nivelin e mushkërive kjo përfshinë rritjen e kapacitetit vital, vëllimit rezidual dhe kapacitetit rezidual funksional e kjo rritë kapacitetin e frymëmarrjes në njësinë e kohës dhe sipërfaqen difuzive për këmbimin e gazërave. Në mekanizmin e ventilimit zvogëlohet vlera FEV_1/FVK, që është pasojë e rritjes relative të rezistencës ndaj ekspirimit.

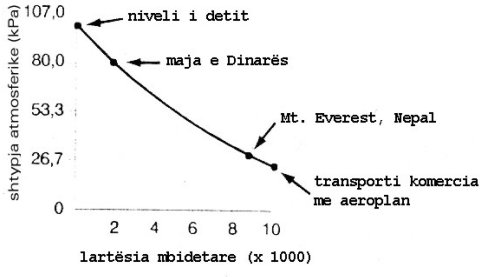


Figura 20-10. *Varshmëria e shtypjes atmosferike nga lartësia absolute mbidetare.*

Difuzioni i gjithëmbarshëm i oksigjenit rritet: a) për shkak të rritjes së sipërfaqes difuzive; b) meqë me hiperventilim sigurohet mbajtja e gradientit alvoelo-kapilar për oksigjenin dhe c) meqë eritrocitoza reaktive e zvogëlon largësinë difuzive për oksigjen. Në gjak rritet numri i eritrociteve, meqë hipoksia relative nxitë tajimin e eritropoetinës në veshkë. Palca e ngacmuar kockore prodhon më shumë eritrocite, kështu që hematokriti rritet në 0,60 - 0,65, kurse përqëndrimi i hemoglobinës deri në 200 g/L. Kurba e disociacionit të hemoglobinës zhvendoset në të djathtë. Në nivelin e indeve periferike, me angiogjenezën reaktive krijohen kapilarët e rinj, gjë që e zvogëlon largësinë mes enëve të gjakut e qelizave dhe e lehtëson difuzionin e oksigjenit.

Eksponimi akut kushteve hipoksike (me rastin e rënies së shtypjes në aeroplan gjatë fluturimit, apo me rastin e ngritjes së përnjëhershme në lartësi), shkakton gjendjen e dekompenzuar me shumë simptome vegjetative (tuga vjellja) dhe të tjera: kokëdhembja, reakcionet e ngadalësuara, lodhja shpirtërore, e ndonjëherë edhe euforia. Për shkak të rënies së shtypjes atmosferike dhe rritjes pasuese të ventilimit, lindë alkaloza e cila shkakton konvulzione dhe komën. Koma te personat e paadaptuar në lartësinë prej 7.000 metrash zhvillohet për afro dhjetë minuta. Në lartësitë më të mëdha, kjo kohë shkurtohet edhe më shumë.

2. Shtypja e rritur atmosferike

Sasia e gasit të tretur në lëngjet e trupit është e përcaktuar me ligjin e Henrit (Henry). Vëllimi i gasit të tretur, V_p, është në proporcion me shtypjen e tij parciale p dhe me vëllimin e lëngut V_t. Pra:

$$Vp = \alpha V_t p \qquad (4),$$

ku α është konstantë specifike për gasin dhe lëngun. Pran PO_2 normale në alveola, mund të llogaritet se vëllimi i oksigjenit të tretur është afro 0,32% (vol./vol.). Në rast të rritjes së shtypjes atmosferike, sasia më e madhe e gazërave tretet në tretjen fiziologjike. Kur këto gazëra janë inerte, siç janë heliumi dhe azoti, përmbajtja e tyre nuk i çrregullon proceset jetësore në qeliza. Mirëpo, nëse kemi të bëjmë me sasinë e madhe të oksigjenit të tretur, shkaktohet *helmimi me oksigjen*. Në nivelin molekular, ky sindrom është njëri nga manifestimet e redukcionit parcial të molekulës së oksigjenit (krijimi i radikalit aktiv të oksigjenit), për shkak të hiperoksisë në qelizë.

Njeriu i është ekspozuar shtypjes së rritur gjatë punës në keson dhe gjatë aktiviteteve zhytëse. Problem i veçantë është dekompresioni i shpejtë, gjegjësisht dalja e përnjëhershme nga vendi me shtypje të lartë në vendin me shtypje të ulët. Meqë për shkak të qëndrimit në rajonin me shtypje të lartë (sipas formulës (4), sasia dukshëm e shtuar e azotit metabolikisht inert është e tretur në lëngjet e trupit, zvogëlimi i shpejtë i shtypjes së jashtme (dalja e shpejtë e zhytësit) shkakton lirimin e

"tepricës" së azotit në formë të fluskave në indet dhe zbraztësirat e trupit. Sindromi i sëmundjes së dekompresionit mund të përfshijë një spektër të gjërë simptomesh prej dhembjeve të lehta, deri te embolia me fluskat e gasit dhe vdekja.

Në fig. 20-10 është theksuar se transporti komercial ajror zhvillohet në lartësinë prej afro 10.000 m, ku shtypja e jashtme atmosferike është më e ulët se 26,4 kPa. Në brendin e aeroplanit në mënyrë artificiale mbahet shtypja normale atmosferike (101 kPa). Nëse dështon rregulluesi i shtypjes në aeroplan apo në rastet e fatkeqësive në lartësi, është e qartë se udhëtarët do t`i ekspozohen dekompresionit, meqë lëngjet trupore atëherë janë relativisht të tejngopura me gazëra.

C. ZËRI

1. Lëndimet akustike

Burimet më të shpeshta të valëve të zërit janë aparatet shtëpiake, mjetet e transportit, të folurit e njeriut dhe makinat industriale. Zhurma e thithëses shtëpiake të pluhurit bënë shushuritje më intensive (50 deri 70 dB) me frekuencë prej 75 deri 4.800 Hz.

Varësisht nga cilësitë e zhurmës, siç janë zëshmëria, lartësia dhe kohëzgjatja e saj, do të shkaktohet edhe dëmtimi i audiogramit, ndryshimi i pragut të dëgjimit, apo rënia e pjesëve të veçanta të fushës së dëgjimit. Substrati patoanatomik i këtij lëndimi kronik akustik, është atrofia e qelizave receptore në organin e Kortit.

Me rastin e fenomeneve të forta akustike (eksplodimi, puna e aeroplanit me gas të kompresuar, muzika e zëshme ritmike), në vesh mund të shkaktojnë lëndime momentale akustike me dhembje relative, me lodhje të dëgjimit dhe me aftësi të zvogëluar sematike të dallimit të zërit. Këto ndryshime janë adaptimi fiziologjik në ngarkimin akustik. Në rastin e ngarkimit akustik (posaçërisht eksplodimit) me intensitet të zhurmës prej 120 deri 130 dB, në frekuencat e shumëta të dëgjimit, mund të shkaktohet dëmtimi i drejtpërdrejtë i organit të Kortit dhe të strukturave tjera të veshit të brendshëm, të mesëm dhe të jashtëm. Pos veprimeve të drejtpërdrejta fispatologjike, ngarkimi akustik nga rrethina çrregullon funksionin e sistemit nervor vegjetativ dhe funksionet psikike.

2. Reakcionet në qetësi

Zhurma themelore në rrugën me komunikacion është rreth 60 dB, kurse në banesë rreth 30 dB. Zvogëlimi i dukshëm i zhurmës mund të shkaktojë reakcionin në qetësi. Reakcioni në qetësi është reakcion psikologjik me ndiesinë e frikës dhe të shqetësimit. Për këtë, nuk ekziston shpjegim i kënaqshëm në nivelin neurofiziologjik.

3. Veprimet fispatologjike të ultrazërit

Ultrazëri është dridhje mekanike, akustike, longitudinale e mjetit, e prodhuar më së shpeshti në burimin artificial. Për mjekësi janë të rëndësishme frekuencat prej 1 deri në 10 MHz. Energjia akustike kalon nëpër ind, pjesërisht refuzohet në strukturat indore duke shkaktuar zhvendosje mekanike molekulare dhe strukturale, kurse pjesërisht shndërrohet në nxehtësi. Fusha e ultrazërit është e përcaktuar me fuqinë, të shprehur në vat (W), pastaj me intensitetin (fuqia për sipërfaqen rrjedhëse) të shprehur në Wcm^{-2}. Aparatet terapeutike të ultrazërit kanë fuqinë akustike midis 1 dhe 25 W, kurse ato diagnostike 0,02 deri 100 mW. Aplikimi i ultrazërit në mjekësi me qëllime diagnostike dhe terapeutike, pran dobisë së madhe praktike, ka sjellë edhe problemin e efekteve fispatologjike dhe dëmeve të mundshme në sistemin biologjik. Në figurën 20-11 janë prezentuar rajonet e intensitetit gjatë aplikimit diagnostik dhe terapeutik të ultrazërit, si dhe raporti i tyre ndaj kufirit të veprimit të dëmshëm në strukturat dhe funksionet biologjike. Rregulla e thjeshtë e cila vlenë për të gjitha aparatet diagnostike me ultrazë dhe për të gjitha procedurat (dhe emërtimet e kontinuara edhe ato pulsive akustike) është se intensiteti i aplikimit të ultrazërit duhet të jetë më i vogël se 100 $mWcm^{-2}$, gjegjësisht që shumëzimi i intensitetit të ultrazërit dhe kohëzgjatjes së aplikimit (ngarkimi me energji në sipërfaqe) duhet të jetë më i vogël se 50 Jcm^{-2}. Në këto nivele energjetike nuk lindin kurrfarë ndryshime të dukshme në ndërtimin dhe funksionin e indeve. Në fig. 20-11 shihet se në të gjitha procedurat diagnostike kjo rregullë është respektuar.

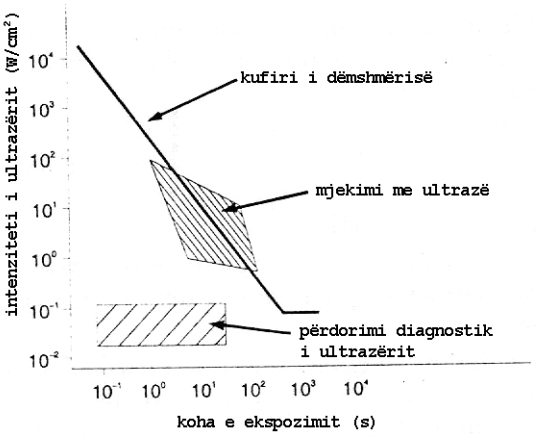


Figura 20-11. *Ndikimi i kohëzgjatjes së ekspozimit dhe intensitetit të ultrazërit në veprimet e tij.*

Për procedura terapeutike, përdoret ultrazëri me forcë më të madhe dhe me kohëzgjatje më të gjatë, kështu që energjitë terapeutike akustike depërtojnë në rajonin e veprimit të dëmshëm të ultrazërit. Kufiri i dëmshmërisë në fig. 20-11 është përcaktuar në bazë të matjes së veprimit të ultrazërit në kafshët eksperimentale dhe në qeliza në kushtet in vitro. Kurba shënon nivelin e

paraqitjes së efekteve mekanike në ind. Këto veprime përfshijnë mikroqarkullimin në lëngjet e trupit, krijimin e kaviteteve (mëshikëzat e gazërave apo avullit, me madhësi të mikrometrit apo më të vogëla), grupëzimin e makromolekulave, ndryshimeve strukturale të makromolekulave (p.sh. këmbimi i kromatideve motra), si dhe ndryshimeve funksionale të qelizave (p.sh. zvogëlimi i transportit me eritrocitet e përpunuara me ultrazë). Krijimi i kaviteteve, shpjegohet me ndarjen e fazës së gastë në kohën e rrallimit valor të indit. Mikrokavitetet e krijuara fuzionohen, duke krijuar mëshikëza më të mëdha, e të dukshme, të cilat kanë rolin patogjenik në veprimin e dëmshëm të ultrazërit. Kavitetet e krijuara në ujë humbin shpejtë dhe spontanisht për shkak të shtypjes së lartë shtesë të tendosjes sipërfaqësore në sipërfaqen konkave të mëshikëzës me diametër të vogël. Mirëpo, në kufirin e ujit dhe membranave hidrofobe, kavitetet stabilizohen dhe mbesin të përhershme. Stabilizimi i mëshikëzave shpjegohet me formën e tyre jo të rëndomtë, herë-herë gati petake. Jeta më e gjatë e mëshikëzave të stabilizuara mund të shkaktojë çrregullime të funksioneve të strukturave qelizore e me këtë edhe të tërë qelizës.

Pos veprimeve mekanike, energjia akustike e ultrazërit pjesërisht shndërrohet në nxehtësi. Kufiri i efekteve të dëmshme të nxehtësisë përafërsisht përputhet me kufirin e veprimit të dëmshëm mekanik, gjë që paraqet fig. 20-11.

Efekti pozitiv terapeutik i ultrazërit në ndryshimet inflamatore, degjenerative dhe edematoze po ashtu arrihet me krijimin e kavitacioneve dhe nxehtësisë. Ndryshohet përshkueshmëria, "shkrehtësia" e molekulave dhe qelizave in vivo, me qarkullimin dhe resorbimin e përmirësuar, gjë që ka veprim të volitshëm klinik.

II. Lëndimet termike

A. DJEGIET

Temperatura e ngritur (45 °C e më e lartë) shkakton ndryshime në lëkurë, në indin nënlëkuror dhe më thellë. Ndryshimet më të gjëra lokale mund të shkaktojnë edhe ndryshime të përgjithshme. Shkalla e ndryshimeve të krijuara lokale varet nga lartësia e temperaturës si dhe nga kohëzgjatja e veprimit të saj. Për t'u krijuar bulla (mëshikëza), është e nevojshme që temperatura e ngritur të veprojë dy herë e gjysmë më gjatë sesa për krijimin e eritemës. Lëkura nuk është gjithkah njësoj e trashë (më e trashë është në shuplakën e dorës dhe të këmbës dhe në shpinë), nuk është njësoj e trashë në të gjitha moshat (te fëmijët është më e hollë), kurse edhe shpërndarja e folikulave të qimeve dhe gjëndrave të djersës, si elemente të riepitelizimit nuk është gjithkah e njëjtë (fytyra dhe lëkura në kokë kanë numër më të madh të folikulave të qimeve), kështu që ekzistojnë dallime në dëmtimin, në pasojat fispatologjike dhe në pasqyrën klinike të djegieve (lat. Combustio).

1. Ndarja e djegieve

Ndarja klasike e djegieve bazohet në shtresat e lëkurës, të cilat janë të dëmtuara dhe dallohen tri shkallë:

Shkalla I: Është i dëmtuar vetëm epidermi; në lëkurë është e shprehur skuqja (eritema); shërimi pa pasoja zgjatë rreth shtatë ditë.

Shkalla II: Në shkallën II A (sipërfaqësore) është i dëmtuar dermisi në trashësi të ndryshme; lëkura është e kuqe dhe e kuqëremtë jo njëtrajtshëm e lagët, me bulla dhe e dhëmbshme; është e përfshirë vetëm pjesa sipërfaqësore e dermisit, kështu që pas 10 deri 14 ditë shërohet plotësisht. Në lëkurë mbesin ndryshimet pigmentoze, të cilat me kohë humbin.

Kur është e përfshirë shtresa më e thellë e dermisit, sipërfaqja e djegur ka ngjyrë të kuqe në të mbyllët dhe atëherë djegien e klasifikojmë në shkallën II B, apo në djegien e thellë të dermisit. Shërimi zgjatë deri 40 ditë me ndryshime cikatrike në lëkurë. Për shkak të infeksionit, mund të shkatërrohet dermisi dhe atëherë djegia kalon në shkallën III.

Shkalla III: Lëkura është e shkatërruar në tërë thellësinë, kurse ndryshimet mund të arrijnë deri në indin nënlëkuror, muskuj dhe eshtra. Lëkura e dëmtuar është e zbehtë e përhimtë, e thatë, anestetike (e pandieshme). Pas largimit të indit të shkatërruar, është e nevojshme që të mbulohet me transplantatin e lëkurës.

Po ashtu i dallojmë djegiet me humbjen e pjesërishme të lëkurës (sipërfaqësore dhe të thella) dhe djegiet me humbjen e tërë trashësisë së lëkurës. Të parat i përgjigjen djegieve të shkallës I dhe II, kurse djegiet e dyta - shkallës III.

Duke pasur parasysh ndërtimin histologjik të lëkurës, dallojmë djegiet epidermale, dermale (sipërfaqësore dhe të thella) dhe ato subdermale.

Thellësia e saktë e indit të djegur mund të vlerësohet jo më parë se 48 orë pas lëndimit. Dallimi i djegieve sipërfaqësore, të thella apo subdermale është i mundur vetëm me mënyrën kirurgjike: me largimin tangencial të pjesëve të dëmtuara të lëkurës, deri në shtresat që gjakderdhin.

2. Pasojat fispatologjike të djegieve

a) Çrregullimet e përgjithshme

Menjëherë pas djegies më të gjërë, në organizëm lindin një varg çrregullimesh, të cilat nëse nuk mjekohen, shkaktojnë gjendje e cila quhet *shoku i djegies.* Me çrregullimet tjera, ky formon *sëmundjen e djegies* (fig. 20-12). Edhe pse kemi të bëjmë me shokun hipovolemik, ekziston dallimi i dukshëm në krahasim me hipovoleminë e shkaktuar me lëndimet tjera mekanike. Kështu, në rastin e djegieve, humbja e lëngjeve zgjatë 36 deri 48 orë. Shoku lind atëherë kur sipërfaqja e djegur te të rriturit është 15 deri 20 për qind, kurse te fëmijët dhe pleqët 10 për qind prej sipërfaqës së gjithëmbarshme të trupit (te fëmijët deri në moshën dy vjeçare 5 për qind). Me veprimin e nxehtësisë, dermisi mund të shkatërrohet plotësisht kështu që ndërrohet qarkullimi kapilar. Me

rastin e dëmtimit të pjesërishëm të dermisit, edhe kapilaret janë të dëmtuara vetëm pjesërisht, mirëpo megjithatë shkaktohen ndryshime në inde. Pas vazokonstrikcionit të shkurtër, shkaktohet vazodilatimi, kështu që shtohet shtypja hidrostatike. Nëpër kapilaret e dëmtuara, të cilat tani janë më përshkueshme, shkaktohet dalja e shpejtuar e plazmës në hapësirat mesqelizore të indeve përreth. Në indin e djegur, humbet limfa nga enët e dëmtuara limfatike. Klinikisht, kjo manifestohet si e ënjtur e pjesëve të përfshira të trupit, lagie e sipërfaqes (në rast të djegieve sipërfaqësore) dhe krijim i bullave. Proteinat e plazmës dalin prej kapilarëve, kurse eritrocitet mbesin, kështu që shkaktohet hemokoncentrimi (rritja e hematokritit) pranë rritjes së viskozitetit dhe qarkullimit të ngadalësuar. Lëvizja e leukociteve në rajonin e dëmtuar vonon; lajmërohet përafërsisht ditën e dytë. Faza e humbjes së plazmës dhe lëngut është e shprehur më së shumti 8 - 12 orët e para dhe në këtë kohë humben 50% të sasisë së gjithëmbarshme të lëngut në ditën e parë. Pas 24 - 28 h, ndërpritet dalja e plazmës, meqë në këtë kohë përshkueshmëria e çrregulluar përmirësohet ose kapilarët mbyllen për shkak të trombozimit.

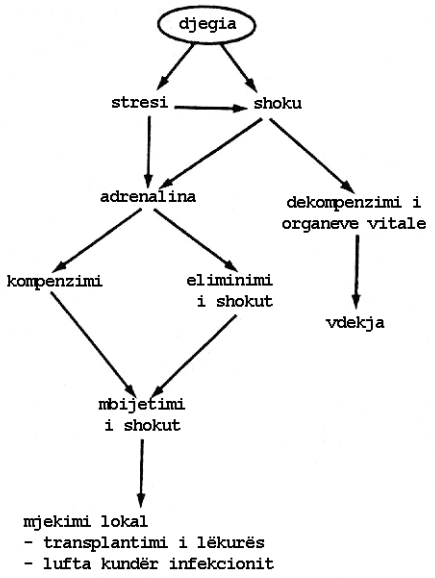


Figura 20-12. *Patogjeneza e sëmundjes së djegies*

Humbja e plazmës shkakton zvogëlimin e vëllimit të gjakut qarkullues. Oligemia dhe qarkullimi i ngadalësuar i gjakut shkaktojnë perfuzionin e zvogëluar të indeve dhe organeve. Qarkullimi koronar dhe i trurit janë të dëmtuar më së fundi për shkak të mekanizmave mbrojtës në stres. Për shkak të vazokonstrikcionit periferik (baroreceptorët, kateholaminat), përkundër hipovolemisë, shtypja e gjakut rëndom nuk është shumë e çrregulluar. Vazokonstrikcioni në organet e veçanta mund të zgjatet edhe pasi që është kompensuar vëllimi i gjakut. Anemia është pasojë e dëmtimit me nxehtësi të eritrociteve, të cilët qarkullojnë në lëkurë, si dhe e ngadalësimit dhe ndërprerjes së qarkullimit të gjakut në kapilarët e dermit dhe subdermit. Zhvillohet hemoliza me hemoglobinuri dhe hemoglobinemi.

Koagulopatia difuze intravaskulare (KDI) është pasojë e shokut.

Ulceracioni akut i mukozës së zorrës dymbëdhjetë-gishtore dhe lukthit me mundësi të gjakderdhjes, e cila mund të zhvillohet gjatë shokut të djegies quhet ulkusi i Curling-ut. Mekanizmi i zanafillës të ulkusit të tillë është i njëjtë me format tjera të stresit dhe shokut (shih kapit. e 11-të, IV. B dhe kapit. e 29-të, II. B).

b) Ndryshimet endokrine

Lëndimet termike stimulojnë përgjigjen stresore, e cila manifestohet me tajimin e shtuar të ACTH, adrenalinës dhe noradrenalinës. Përgjigja është e intensifikuar me oligemi. Kjo shkakton centralizimin e qarkullimit. Sasitë e mëdha të kateholamineve të tajuara shkaktojnë hipertension dhe mund të shkaktojnë konvulzione, komën e bile edhe vdekjen (encefalopatia e djegies). Sistemi reninë-angiotenzinë e shton sasinë e reninës dhe angiotenzinës II në plazmë. Kjo e fundit zvogëlon vëllimin goditës të zemrës, qarkullimin e gjakut nëpër veshkë, filtrimin glomerular dhe qarkullimin e urinës, kurse stimulon tajimin e aldosteronit dhe ADH. Për shkak të veprimit të kateholamineve, përqëndrimi i inzulinës në plazmë pas zvogëlimit fillestar ngritet, por pranë tolerancës së zvogëluar për glukozën. Mund të zhvillohet hiperglikemia me glukozuri. Përqëndrimi i ngritur i glukagonit mund ta stimulojë glikogjenolizën dhe glukoneogjenezën. Me shërimin e djegies, tajimi i këtyre hormoneve normalizohet gradualisht.

c) Çrregullimet e veshkëve

Te pacientët e djegur, i gjejmë tri shkallë klinike të dështimit të veshkëve:

- anuria në fazën fillestare të shokut me rastin e djegieve shumë të rënda me përfundim letal;
- uremia pa anuri në fund të fazës së shokut apo diç më vonë;
- hemoglobinuria si pasojë e zbërthimit të eritrociteve, edhe atë kur përqëndrimi i hemoglobinës në plazmë është mbi 1,2 g/L.

Në dështimin akut të veshkëve duhet të mendohet atëherë kur edhe pse është kompensuar lëngu i humbur, sasia e urinës së ekskretuar zvogëlohet në më pak se 35 ml/orë (8 ml te fëmijët). Mekanizmi i dështimit është vazokonstrikcioni në veshkë si pasojë e zvogëlimit akut të gjakut qarkullues (shpesh plotësimi i pamjaftueshëm apo i vonshëm i gjakut).

d) Ndryshimet metabolike

Djegiet mund të intensifikojnë metabolizmin, i cili mund të dyfishohet apo trefishohet në krahasim me vlerat normale. Intensifikimi i metabolizmit është reakcion

katabolik në lëndim (shih kapit. e 5-të, III. B2b), kurse e mban ftohja e indeve për shkak të humbjes së nxehtësisë me avullimin e ujit nga sipërfaqja e djegur (2,4 kJ/g ujë). Avullimi i ujit fillon disa minuta pas djegies dhe vazhdohet derisa nuk shërohet sipërfaqja e djegur. Në avullimin e ujit pjesërisht ndikojnë edhe temperatura dhe lagështia e rrethit në të cilin gjendet i sëmuri. Përgjigja hipermetabolike shkakton bilanc negativ të azotit, me zbërthimin e shtuar të glikozës dhe proteineve, si dhe sintezën e pakësuar të glikogjenit dhe pandieshmërinë në insulinë. Pacienti humb në peshë dhe zhvillohet hipoproteinemia për shkak të humbjes së drejtpërdrejtë të proteinave të plazmës nëpër vendet e djegura dhe humbjes së tërthortë katabolike. Humbja e peshës deri 10-15% konsiderohet si e tolerueshme, kurse humbja e peshës prej 40% shkakton vdekjen.

e) Infekcionet

Vendi i djegur është plagë e hapur, e përshtatshme për depërtimin e baktereve. Përkundër antibiotikëve të shumtë, infekcioni i sipërfaqeve të djegura edhe sot e kësaj dite është problemi më i rëndë te djegiet dhe më së shpeshti shkakton vdekjen. Edema dhe eksudati janë fundërinë e shkëlqyeshme për bakteret, të cilat kanë qenë edhe më parë në lëkurë, por edhe për ato të cilat janë vendosur në lëkurën e djegur prej rrethit (me kontakt apo me ajër). Rezistencën ndaj infekcionit e zvogëlon shoku, dehidratimi, anemia, mungesa e proteinave, çrregullimi i elektroliteve dhe përqëndrimet e rritura të kortikosteroideve në serum. Pas vendosjes së baktereve në sipërfaqen e djegur, shpejtohet shtimi i tyre dhe përhapja e tyre në indin e shëndosh përreth, të cilin e shkatërrojnë dhe depërtojnë në gjak (septikemia), kështu që me çrregullimin e gjendjes së përgjithshme (sepsa), shpesh shkaktohet vdekja (më se 50% të rasteve të vdekjes janë të shkaktuara prej sepsës). 48 orë pas lëndimit, bakteret vendosen në thellësinë e indit nekrotik. Ditën e katërt deri të pestë, numri i baktereve në indin nekrotik arrin 100.000/g të indit; atëherë fillon invadimi i indit të shëndoshë në rrethinë dhe nën djegie (djegia e thellë dermale kalon në djegie të thellë). Ataku në indin e shëndoshë quhet *infekcioni i plagës së djegies*. Kur me shikimin histologjik konstatojmë hyrjen e baktereve në indin e shëndoshë, flasim për *invadimin e plagës së djegur*. Invadimi, i cili mund të jetë fokal, i shumëfishtë apo i gjeneralizuar, pranë septikemisë së shprehur klinikisht, quhet *sepsa e sipërfaqes së djegur*. Sa më e madhe që të jetë sipërfaqja, aq më të shpeshta janë septikemitë, posaçërisht në sipërfaqet e djegura, të cilat përfshijnë më shumë se 20% të sipërfaqes së trupit.

B. LENDIMET NGA TË FTOHTIT

Këtu bëjnë pjesë të ftohurit dhe mërdhirjet, pastaj shputa e hendekut dhe shputa apo shuplaka imerzive (lat. Congelatio, pernio).

Humbja e shtuar e nxehtësisë nga sipërfaqja e lëkurës, shkakton dëmtime të indeve. Shkaktohet çrregullimi i baraspeshës mes energjisë së nxehtësisë së krijuar me proceset metabolike dhe humbjes së saj. Rriten dallimet në temperaturë midis pjesëve qendrore dhe atyre periferike të trupit, të cilat janë gjithnjë e më të mëdha sa më i gjatë të jetë ekspozimi ndaj të ftohtit. Për këtë arsye, më së shpeshti janë të përfshirë gishtërinjt, hunda dhe laprat e veshëve. Hipotermia e përgjithshme e organizmit, e cila zhvillohet gjatë ekspozimit të ftohtit, e shton mundësinë e lindjes së lëndimeve lokale në pjesët e skajshme të trupit për shkak të bartjes së zvogëluar të nxehtësisë në periferi.

Për zhvillimin e plagëve është i rëndësishëm lloji i përçuesit të nxehtësisë, i cili gjendet rreth pjesës së ekspozuar të trupit. Ajri është përçues më i dobët i nxehtësisë sesa uji dhe metalet, kështu që lëndimet më të rënda lindin në mesin e lagët. Kontakti me metalin e ftohtë momentalisht mund të shkaktojë ngrirjen e indit.

Të gjitha indet nuk janë njësoj të ndjeshëm në veprimin e të ftohtit. Nervat dhe muskujt tërthoro-vijorë janë tejet të ndjeshëm, për dallim prej lëkurës, fascies dhe indit lidhor. Më së paku janë të ndjeshëm pjesët kortikale të eshtrave dhe tetivat. Enët e gjakut nën ndikimin e të ftohtit, kontrahohen për të ruajtur temperaturën e trupit, mirëpo në këtë mënyrë periferia bëhet më lehtë e dëmtueshme meqë qarkullimi i zvogëluar i gjakut kontribuon në ftohjen e indeve. Pas çmërdhirjes (ngrohjes) së indit, vie deri te vazodilatimi me ngecjen e gjakut në kapilare, kështu që gjaku kthehet në anastomozat arterio-venoze. Zhvillohet edema, e cila tërhiqet pas 24 orëve. Në lëkurë gjejmë vakuola intracelulare me nekroza në epiderm. Në veprimin e të ftohtit mesatar, nervat reagojnë me humbjen e ndjeshmërisë, pranë dobësisë muskulare apo paralizës. Ekspozimi më i gjatë të ftohtit shkakton të ënjturit e fijeve nervore dhe degjenerimin e mbështjellësve mieline dhe aksoneve. Dëmtimet e muskujve shihen si atrofi të thjeshta (fijet muskulare janë më të vogla me madhësi, kurse e ruajnë formën e vet), apo si vdekje e qelizave muskulare të cilat zëvendësohen me indin lidhor - cikatriksin. Ndryshimi më i rëndë i qelizave muskulare është nekroza koagulative, e cila zhvillohet për një kohë të shkurtër pas ekspozimit lokal temperaturave shumë të ulëta. Trabekulat në eshtra tëhollohen, kështu që zgjërohet kanali modular. Fushat nekrotike në eshtra tregojnë shenja të demineralizimit.

Ndryshimet në inde në pasqyrën klinike ndahen në katër shkallë:

Shkalla I: Ënjtja, të skuqurit, pandieshmëria e lëkurës pa krijimin e mëshikëzave në sipërfaqe;

Shkalla II: Krijimi i mëshikëzave në lëkurë e cila është e dëmtuar pjesërisht:

Shkalla III: Dëmtimi i tërë trashësisë së lëkurës, kurse indi nënlëkuror është i dëmtuar pjesërisht apo plotësisht;

Shkalla IV: Dëmtimi i tërë trashësisë së lëkurës dhe të pjesëve tjera të indeve më të thella (muskujt, eshtrat).

Disa nga këto ndryshime manifestohen plotësisht, vetëm pasi që të ngrohet apo çmërdhihet indi. Gangrena manifestohet në fazën e mëvonshme dhe atë së pari gangrena e thatë (qysh

pas 1 - 3 ditë), e cila me zhvillimin e infekcionit kalon në gangrenën e lagështë. Edema gjatë lëndimit imerziv zhvillohet gjatë vet imerzionit, kurse gjatë mërdhirjes zhvillohet pasi që pjesa e përfshirë çmërdhihet. Madhësia e dëmtimit nuk varet vetëm nga temperatura dhe kohëzgjatja e ekspozimit, por edhe nga masa e cila i është nënshtruar veprimit të temperaturës së ulët.

Te hipotermia ndodhë mërdhirja e pjesëve të veçanta periferike nën pikën e ngrirjes, posaçërisht atëherë kur preket bartësi i mirë i temperaturës. Shputa apo shuplaka e hendekut dhe imerzive janë lëndime, të cilat ndodhin në temperaturat dukshëm mbi pikën e ngrirjes (edhe deri 16 °C), por në mediumin e lagët dhe pranë inaktivitetit muskular të përcjellur me shtypjen e veshëmbathjes së ngushtë (vështirëson qarkullimin e gjakut). Ndryshimet zhvillohen pas qëndrimit të gjatë në këso kushtesh (prej disa ditë deri në disa javë), kurse mund të zhvillohen lëndimet e të gjitha shkallëve.

Mjekimi bëhet me ngrohjen e indit (uji i ngrohtë deri në 46 °C) dhe me procedurat e rëndomta kirurgjike.

III. Lëndimet me rrymën elektrike

Rryma elektrike është lëvizje e orientuar e grimcave me ngarkesë elektrike, e cila është e shkaktuar me dallimin në potencialin elektrik. Në metale këto grimca janë elektrone të lira, në tretjet e elektroliteve jone, kurse në gazëra elektrone apo jone. Meqë trupi i njeriut kryesisht është i përbër prej ujit në të cilin janë të tretura kripërat, acidet dhe bazat, gjegjësisht elektrolitet, ai është përçues i elektricitetit. Nëse kudo në organizëm kemi dallim potenciali mes dy pjesëve të trupit, shkaktohet rrjedhja e rrymës elektrike. Kjo më së shpeshti ndodhë atëherë kur i tërë trupi apo ndonjëra pjesë e tij kyçet në qarkun elektrik me anën e kontaktit me dy përçues, midis të cilëve ekziston dallimi në potencial, apo më rrallë, kur në trup gjuhet xixa elektrike apo ai gjendet brenda fushës së fortë elektromagnetike. Rryma elektrike në organizmin e njeriut mund të veprojë në atë mënyrë, që t`i shkaktojë të gjitha format e lëndimeve, prej më të lehtave e deri te më të rëndat, pra ato vdekjeprurëse.

A. RAPORTI MES VEPRIMIT BIOLOGJIK DHE VETIVE FIZIKE TË RRYMËS

Prej të gjitha lëndimeve të shkaktuara me mjete fizike, ato të shkaktuara me rrymën elektrike më së miri u nënshtrohen ligjeve fizikale. Kjo nënkupton se intensiteti i lëndimeve do të varet nga faktorët e mirënjohur: lloji i rrymës elektrike (rryma njëkahëshe apo alternative), frekuenca, tensioni i rrymës (V), intensiteti i rrymës (A) dhe dendësia e rrjedhës (A/m^2), rezistenca elektrike e trupit dhe rezistenca kaluese (Ω), rruga e rrymës nëpër trup dhe gatishmëria në atakun elektrik, si dhe kohëzgjatja e ekspozimit kalimit të rrymës elektrike (s).

Parametri më i rëndësishëm, i veçuar, nga i cili varet shkalla e lëndimit është intensiteti i rrymës (I). Ai është në proporcion të drejtë me tensionin e rrymës (U), kurse në proporcion të zhdrejtë me rezistencën (R) (Ligji i Omit, I = U/R).

1. Lloji i rrymës elektrike

Organizmi i njeriut është për 3 deri 5 herë më i ndjeshëm ndaj rrymës alternative. Rryma njëkahshe është me kahje të përhershme dhe me intensitet të njëjtë; përdoret p.sh. në induistri për elektrolizë, si dhe për pajisje me energji të mjeteve transportuese me shirita. Shkakton lëndime të rënda apo edhe vdekje për shkak të tensionit të lartë. Rryma alternative është ajo që me frekuencë të caktuar, më së shpeshti sipas kurbës sinusoidale në mënyrë të rregullt ndryshon kahjen, intensitetin dhe tensionin. Përdoret në amvisni dhe në industri. Veprimi i saj posaçërisht varet nga frekuenca. Rrymat më të rrezikshme janë ato mes 40 dhe 150 Hz (frekuenca e rrjetës së qytetit është 50 Hz), kurse rreziku zvogëlohet me rritjen e frekuencës, kështu që rrymat me frekuencë më të madhe se 10.000 Hz praktikisht janë të parrezikshme (pos veprimit të nxehtësisë).

2. Tensioni i rrymës

Tensioni elektrik së bashku me rezistencën elektrike e përcaktojnë intensitetin e rrymës. Kufiri midis tensionit të lartë dhe atij të ulët, i cili për rrymat teknike është caktuar në 1.000 V, biologjikisht nuk është i rëndësishëm, meqë rryma alternative mund të jetë vdekjeprurëse me vetëm 50V (rryma njëkahëshe prej 150 V), nëse shkakton fibrilimin e barkusheve. Tensioni prej disa dhjeta kV mund të shkaktojë lëndime pa kontakt të drejtpërdrejtë, por me kalimin e xixës së gjatë dhjeta cm.

3. Intensiteti i rrymës

Rryma alternative prej disa mA e cila kalon nëpër dorë, shkakton parestezion dhe shtangim të lehtë të shuplakës. Rryma prej 5 deri 15 mA shkakton kontrahime në formë të shtangimit të muskujve të parallërës dhe llërës. Rryma edhe më e lartë shkakton kontrahime të dhembshme tetanike të muskujve të fleksorëve dhe e bënë të pamundur të lëshohet përçuesi nën tension. Rryma alternative prej afro 50 mA (njëkahëshe rreth 200 mA), rëndom shkakton ndaljen e kthyeshme të zemrës, shtangimin e muskujve të frymëmarrjes dhe humbjen e vetëdijes. Rrymat me intensitet prej 3 A shpesh shkaktojnë fibrilimin e papër-mirësuieshëm të barkusheve, humbjen e përnjëhershme të vetëdijes dhe ndërprerjen e frymëmarrjes. Me rastin e rrymave me intensitet më të madh, manifestohet termogjeneza e fortë në inde.

4. Rezistenca elektrike

Me rastin e kyçjes së organizmit të njeriut në qarkum elektrik, rezistenca përbëhet prej shumës së rezistencës që bëjnë indet dhe rezistencës së kalimit, gjegjësisht rezistencës së cilitdo material midis përçuesit nën tension

apo tokës dhe trupit të njeriut (mbathja, veshja). Rezistenca, të cilën e bënë trupi ndryshon prej indit në ind dhe kryesisht varet nga përmbajtja e ujit. Rezistencën më të madhe e bëjnë lëkura dhe eshtrat, pastaj indi yndyror, nervat dhe muskujt, kurse më të vogël gjaku dhe lëngjet tjera të trupit. Rezistenca e lëkurës, si pjesa më e rëndësishme e rezistencës së përgjithshme të trupit, është aq më e madhe sa më e trashë, më me qime, me më pak gjëndra dhe më e ftohtë që të jetë lëkura, si dhe sa më i ulët të jetë tensioni i kontaktit. Rezistenca mesatare e lëkurës është disa mijë omë/cm^2, kurse ekzistojnë variacionet prej vetëm disa qindra e deri në më se një milion omë/cm^2.

5. Rruga e rrymës nëpër trup dhe gatishmëria për atakun elektrik

Meqë të gjitha organet nuk janë njësoj të ndjeshëm dhe të rëndësishëm, efekti i rrymës elektrike do të varet prej asaj se nëpër cilat organe ajo ka kaluar. Rëndom, më e dendur është rryma në rrugën më të shkurtër midis vendit të hyrjes dhe të daljes nga organizmi. Kahjet më të shpeshta janë prej njërës në dorën tjetër, apo kah këmba. Jo rrallë zemra qëndron në rrugën e rrymës dhe ndërprerja e punës së saj (fibrilimi i barkusheve apo asistolia) është shkak i shpeshtë i vdekjes për shkak të goditjes së rrymës. Truri më rrallë është i përfshirë në qarkun elektrik, kështu që dëmtimi i tij i drejtpërdrejtë më së shpeshti nuk është shkak i vdekjes.

Gatishmëria e njeriut për goditjen elektrike e rritë qëndrueshmërinë e tij ndaj lëndimeve. Goditjet e papritura, të papandehura, mund të shkaktojnë vdekjen vegjetative, kurse goditjet e njëjta të shkaktuara vullnetshëm mund të jenë pa pasoja.

6. Koha e ekspozimit kalimit të rrymës

Sa më e gjatë të jetë koha e kalimit të rrymës, gjegjësisht, sa më e madhe të jetë sasia e tensionit rrjedhës, efekti në organizëm është më i madh. Kur viktima nuk e ka humbur vetëdijen dhe mund ta lëshojë përçuesin nën tension, kohëzgjatja e kontaktit është vetëm një pjesë e sekondës. Mirëpo, nëse për shkak të shtangimit të muskulit "rryma e mbanë viktimën", koha e ekspozimit shpesh është më e gjatë sesa dy deri në tri sekonda kritike. Nëse për shkak të humbjes së vetëdijës viktima bie, mund të shkaktohet vetëshkyçja fatlume nga çarku elektrik. Herë-herë, vetëshkyçja është pasojë e nekrozës apo karbonizimit të indit në vendin e hyrjes dhe të daljes së rrymës.

B. VEPRIMET E RRYMËS NË INDET E VEÇANTA

Veprimi i rrymës arrihet në dy mënyra: mënyra elektrospecifike, në kuptimin e pengimit të potencialeve membranore (zemra, truri, muskujt) dhe mënyra elektrotermike, në kuptimin e krijimit të nxehtësisë.

1. Zemra dhe qarkullimi i gjakut

Ekspozimi i shkurtër i zemrës, tensionit të ulët, mundet momentalisht të shkaktojë ndaljen e punës së zemrës, por pas pak kohe puna e zemrës sërish mund të vendoset me çrregullim të ritmit, me dispne dhe dhembje angjinoze në dorë. Tensionet më të larta apo eksponimi më i gjatë, shkaktojnë fibrilimin e barkushes apo asistolinë.

Veprimi i rrymës elektrike në zemër, pos nga tensioni dhe kohëzgjatja e ekspozimit, varet edhe nga faza e ciklit në të cilin zemra është goditur. Posaçërisht janë të lëndueshme periudhat e majës së valës T në EKG. Pos veprimeve të përmendura akute, te ata të cilët kanë përjetuar goditjen e rrymës elektrike, më vonë mund të lindin dhembjet angjinoze, aritmitë, bile edhe infarkti. Enët e gjakut pas kalimit të rrymës më të fortë, mund të dëmtohen në që të tri shtresat dhe herë-herë, pëlcasin spontanisht. Gjaku në to është pjesërisht i koaguluar dhe i hemolizuar.

2. Sistemi nervor

Kalimi i rrymës më të fortë nëpër tru shkakton humbjen momentale të vetëdijes, shtangime apo inkibimin e qendrës respiratore. Më vonë konstatohet amnezioni retrograd, konfuzioni, kokëdhembja, përgjumësia, por edhe çrregullimet josimetrike neurologjike. Në rastin e tensioneve më të larta se 1.000 V, zhvillohet koma e cila rëndom zgjatë deri në vdekje. Për shkak të veprimit të fortë termik, truri mund të jetë në plot kuptimin e fjalës i zier. Të dhënat anatomopatologjike, nuk janë karakteristike për lëndimin elektrik, por më tepër për hipoksinë e cila është pasojë e ndaljes së qarkullimit dhe të frymëmarrjes, por edhe e shtangimeve të arterieve të vogla meningjeale. Shihet edema e trurit, fokuset e shpërndara të gjakderdhjeve, encefalomalacionit, demijelinizimit, nekrozës perivaskulare dhe degjenerimit të qelizave ganglionale. Kalimi i rrymës më të fortë nëpër palcën kurrizore shkakton ndryshime, të cilat manifestohen me rëniet josimetrike, me plogështi dhe parestezion të ekstremiteteve. Nervat periferikë rrallë janë të dëmtuar në mënyrë parësore, por më të shpeshta janë dëmtimet dytësore për shkak të djegieve të rënda, pëlcitjes së muskujve apo dislokacionit të pjesëve të eshtrave apo të nyjeve.

3. Lëkura

Lëkura është organ, i cili më së shpeshti është në kontakt me tensionin elektrik. Në të, lëndimi i shkaktuar me rrymën elektrike mund të ketë format e dëmtimeve, prej formave të lehta të djegieve deri te karbonizimi. Në rastin e sipërfaqës së vogël të kontaktit, rezistencës më të madhe të lëkurës dhe tensionit më të madh se qindra volt,

në lëkurë mund të manifestohen shenja karakteristike elektrike. Shkak themelor i dëmtimit është shndërrimi i përnjëhershëm i energjisë elektrike në energjinë termike, kështu që edhe lëndimi është i ngjashëm me djegiet, me dallim që fushat e djegura mund të janë të ndara me rajone të lëkurës normale. Lëndimi mund të përfshijë vetëm epidermin, por edhe koriumin dhe indet më të thella, bile edhe eshtrat.

4. Organet tjera

Në mushkëri, pas goditjes së rrymës elektrike zhvillohen edemet, emfizema, gjakderdhjet petehiale, nekroza dhe pezmatimet fokale. Eshtrat dhe nyjet rëndom dëmtohen për shkak të shtangimit të fortë të muskujve, për shkak të vetive piezoelektrike të kristaleve të hidroksiapatitit, apo për shkak të veprimit termik. Nuk janë të rralla frakturat e eshtrave dhe pëlkimet e nyjeve. Efektet termike janë posaçërisht intensive në rajonin e nyjeve, meqë aty dendësohet rrjedha e rrymës. Janë të përshkruara nekrozat e nyjeve, si edhe të eshtrave, pra edhe shkrirja dhe djegia e substancës së eshtrave. Kur në rrugën e rrymës është veshi, dëmtimi mund të përfshijë cilëndo pjesë të tij (gjakderdhja, nekroza, pezmatimi, perforimi i timpanit), kështu që mund të ketë për pasojë humbjen e përhershme apo të përkohshme të dëgjimit. Syri mund të dëmtohet me veprimin termik apo të dritës. Djegia mund të përfshijë vetullat, kapakun e syrit apo kornetë. Mund të krijohen turbullime të kornesë apo thjerrzës (cataracta electrica), që kanë për pasojë pengesa të ndryshme në të pamur. Veshkat deshtojnë në mënyrë dytësore, vetëm gjatë lëndimeve me tension të lartë dhe nëse kemi djegie masive. Trakti digjestiv, pankreasi dhe mëlçia, rëndom nuk manifestojnë dëmtime. Sistemi endokrin dhe simpatik manifestojnë (rrallë) vetëm pengesa të vonshme, siç janë ataqet e djersës, dehidratimi i lëkurës, pigmentoliza, thierja dhe rënia e flokëve, pengesat në ciklin menstrual, glukozuria dhe poliuria e përkohshme, humbja apo shtimi i përnjëhershëm në peshë të trupit, diabeti insipid, hipertireoza, etj.

C. ELEKTROLËNDIMI PRANË BURIMEVE TË NDRYSHME TË TENSIONIT

Dy burime elektrike, më së shpeshti shkaktojnë dëmtime të organizmit dhe përfshirjen e tij në qarkun elektrik të rrymës teknike: goditja e rrymës elektrike (electrisatio) dhe goditja e rrufesë, gjegjësisht elektricitetit atmosferik (fulguratio). Burime të rralla janë peshqit elektrikë, valët elektromagnetike dhe elektriciteti statik. Pos lëndimeve të drejtpërdrejta me rrymë, mund të shkaktohen edhe lëndime mekanike dhe termike, për shkak të humbjes së vetëdijes, hedhjes së trupit gjatë goditjes së rrymës, gjegjësisht për shkak të djegies së teshave apo rrethinës.

1. Rryma teknike elektrike

Përafërsisht tri të katërtat e atyre që janë goditur me tension të lartë dhe një e treta me tension të ulët, bien të shtanguar pa vetëdije dhe pa zë. Ndihma përbëhet së pari prej largimit të të goditurit nga çarku i rrymës, pastaj ndërmeret frymëmarrja artificiale, masazhi i zemrës dhe ngrohja e të lënduarit. Ngjallja duhet të fillohet sa më parë (çdo sekondë është e çmueshme) dhe vazhdohet derisa nuk kthehet frymëmarrja spontane, apo deri te manifestimi i njollave dhe shtangimit të të vdekurit (bile tri orë). Pas ngjalljes, duhet të përkujdesemi për lëndimet dhe të ndërmirret mjekimi simptomatik.

2. Elektriciteti atmosferik

Zbrazja e elektricitetit atmosferik mes reve dhe tokës apo ujit, bëhet në formë të xixave të gjata, të cilat i quajmë rrufe. Vlerësohet se me këtë rast dallimi në potencial është disa mijë MV, intensiteti i rrymës disa dhjeta kA, kurse kohëzgjatja rreth një sekondë. Për shkak të nxemjes së lartë dhe të përnjëhershme të ajrit deri në 20.000 °C, manifestohet vetima, valët goditëse eksploduese dhe murmurima. Nëse zbrazja kryesore e elektricitetit, me rastin e goditjes së drejtpëdrejtë, me pjesën më të madhe kalon nëpër sipërfaqe dhe tesha të njeriut të goditur, kurse një pjesë e vogël nëpër trupin e tij, vdekja është e pashmangshme. Nëse zbrazja shpërndahet nëpër rrethin e afërm të njeriut, vdekja është e mundshme. Nëse rrufeja bie në përçuesin metalik apo tjetër në afërsi të njeriut, krijohet një fushë e fortë elektromagnetike, e cila në organizëm, si përçues, indukon rryma të forta, kështu që shkaktohen lëndime, të cilat mund të mbijetohen. Goditja e rrufesë mund të ndodh në hapësirën e mbyllur, kur personi është në kontakt fizik apo në largësi prej xixave (më pak se 1 m) nga përçuesi metalik, kyçësve elektrikë apo aparateve të kyçura elektrike, antenave, telefonave dhe të ngjashme. Rreth një e treta e të goditurve me rrufe vdesin menjëherë nga paraliza e qendrave vitale me lëndime të njëjta si ato të shkaktuara me tension të lartë. Me nocionin *larat prej rrufesë (arborisatio),* kuptojmë figurat tipike në lëkurë në formë të vizave të holla ngjyrëvjollce të degëzuara, të cilat shpërndahen në drejtimin kraniokaudal, në formë të fierit.

3. Burimet tjera të elektricitetit

Burimet e rralla të tensionit të lartë janë peshqit elektrikë, të cilët mund të prodhojnë tension bile edhe disa mija volt, i cili mund të lëndojë njeriun. Në trup rrymat mund të indukohen për shkak të fushës elektromagnetike (prej valëve të shkurtëra deri te mikrovalët, p.sh. diatermia, afërsia e radarit apo radio dhënësit), me ç'rast mund të manifestohen lëndimet për shkak të krijimit të tepruar të nxehtësisë në ind. Elektriciteti statik, i cili grumbullohet në persona (varësisht nga izolimi i dyshemeve dhe materiali prej të cilit janë të punuara veshëmbathja) apo në mjete (në industrinë e letrës, tekstilit, gomës, në automobil), edhe pse tensioni është i lartë, sasia e ngarkesës është e vogël.

IV. Valët elektromagnetike dhe rrezatimi i grimcave

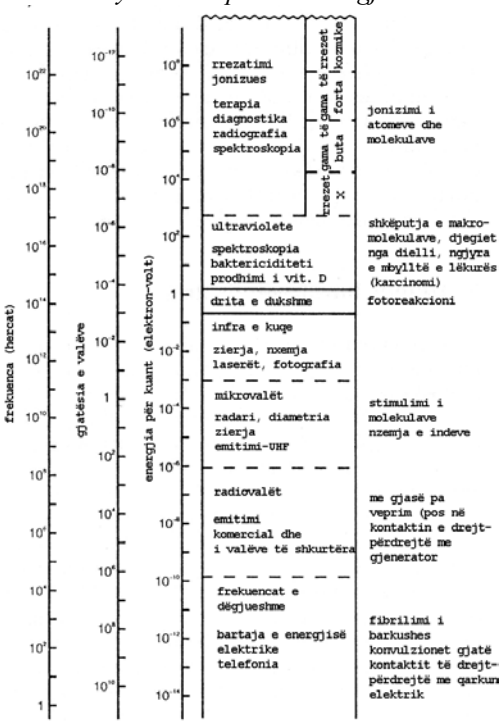
Tokën e shndërrisin rrezatime të ndryshme elektromagnetike dhe korpuskulare, burimi i të cilave para së gjithash është Dielli. Gjatë zhvillimit 500 deri 600 milion vjeçar të sisorëve, e në fund edhe njeriut, niveli i këtyre rrezatimeve natyrore ka qenë gati i pandryshuar. Kjo pa dyshim është njëra nga komponentet e rëndësishme të ambientit, meqë është e pamundur të paramendohet jeta pa nxehtësi dhe dritë. Për më tepër, disa dukuri

elektromagnetike janë specifike bile edhe për krijesat e gjalla, kurse rrezatimet e ndryshme jonizuese natyrore poashtu që nga fillimi e përcjellin zhvillimin e njeriut.

Spektri i këtyre rrezatimeve është prezentuar shematikisht në tab. 20-7; shihet raporti midis frekuencës, gjatësisë valore dhe energjisë së llojeve të veçanta të rrezeve, ndërsa është shënuar edhe veprimi biologjik. Veprimet biologjike të rrezatimeve të ndryshme para së gjithash varën nga vetitë fizike të vet rrezeve e lidhur me këtë edhe nga shkalla e absorbimit të tyre, gjegjësisht nga dorëzimi i energjisë në indet e veçanta. Me këtë rast, duhet pasur parasysh edhe dimensionin kohor dhe hapësinor apo shpërndarjen e dozës së gjithëmbarshme të absorbuar të ndonjë rrezatimi.

Në princip, të gjitha rrezatimet elektromagnetike mund të shkaktojnë gjendje më të nxituar të atomeve dhe molekuleve, gjegjësisht në nivel më të lartë energjetik (me lëvizjen e elektroneve orbitale nga "mbështjellësja" me energji më të vogël në "mbështjellësen" me energji më të madhe). Mirëpo, vet rrezatimi jonizues - pa marrë parasysh natyrën valore dhe korpuskulare - me shpërthimin e elektroneve orbitale mund të krijon çifte jonike, pra jonizimin.

Tabela 20-7. *Rrezatimet e ndryshme elektromegnetike, karakteristikat e tyre dhe veprimet biologjike*



Prej të gjitha këtyre rrezatimeve, për syrin tonë, në të vërtetë është i dukshëm vetëm spektri i ngusht i dritës (400 - 780 nm), kurse rrezatimet tjera elektromagnetike nuk kemi mundësi t`i ndjejmë nëse nuk janë aq intensive që t`i përjetojmë si nxehtësi gjegjësisht djegie. Nga gjatësia valore varet aftësia e depërtimit dhe absorbimi i energjisë së rrezatimit të veçantë në pjesët e ndryshme të trupit.

Me zhvillimin e vrullshëm të shkencave natyrore dhe teknologjisë në shumë degë të veprimtarisë së njeriut, futet numri gjithnjë e më i madh i rrezatimeve të ndryshme. Me këtë, rritet numri i të ekspozuarve profesionalisht dhe joprofesionalisht rrezatimit nga shumë burime të reja, të cilët njeriu i ka krijuar gjatë njëqind vjetëve të fundit. Megjithëse këto rrezatime më së shumti kualitativisht nuk janë asgjë e re për organizmin tonë, megjithatë në kuptimin kuantitativ ambienti ynë dhe krijesat e gjalla ngarkohen më shumë me rrezatimin plotësues.

A. VEPRIMET E SPEKTRIT TË DUKSHËM ULTRAVIOLET DHE INFRA TË KUQ TË MIKROVALËVE DHE RADIOVALËVE ULTRA TË SHKURTA

Është e rëndomt që valët elektromagnetike me gjatësi prej 1 nm deri në 1 μm, llogariten në të ashtuquajturat rrezatimet optike. Këtu bënë pjesë rajoni i rrezeve ultraviolete, dritës së dukshme dhe rrezeve infra të kuqe. Pos Diellit, i prodhojnë edhe poçat e ndryshme, llampat fluoreshente dhe fosforeshente, harqet elektrike dhe aparatet laserike.

Veprimet fispatologjike të rrezatimeve optike janë prezentuar në mënyrë të përmbledhur në tab. 20-8.

Rrezatimet optike ndikojnë në substratin biologjik përmes veprimit të vet fotokimik (rrezet UV) apo veprimit termik (rrezet infra të kuqe), gjegjësisht në që të dy mënyrat nëse kemi të bëjmë me spektrin optik. Për rrezet laserike, të cilat mund të jenë prej cilitdo rajon optik, do të bëhet fjalë veçanërisht. Po ashtu, prezentim të veçantë meritojnë veprimet e mikrovalëve në radiovalët ultra të shkurtëra.

1. Veprimet e rrezeve ultraviolete

Rrezatimi ultraviolet (ultravjollcë, UV) ndahet në tri rajone themelore me veprime të ndryshme biologjike:
- UV-A: 400 - 315 nm, valët UV të gjata apo e ashtuquajtura drita e zezë, fluoreshenca;
- UV-B: 315 - 280 nm, valët UV mesatare, rajoni eritem apo "rrezet për errësimin e lëkurës;
- UV-C: 280 - 200 nm, valët UV të shkurtëra, apo rrezatimi baktericid (sterilizues).

Rrezet UV me gjatësi edhe më të vogël valore (prej 200 nm e më pak, UV ekstreme apo vakum), kanë rëndësi të vogël biologjike meqë i nënshtrohen absorbimit në ajër që në rrugën shumë të shkurtër.

Rrezet e absorbuara UV shkaktojnë një varg reakcionesh fotokimike nga të cilat biologjikisht më të rëndësishmet janë ato të cilat shkaktojnë dëmtime të molekulave të mëdha: proteinave dhe acideve neukleinike. Zënë fill dimeret kovalente të timinës dhe pirimidineve të tjera. Lidhur me këtë, menjëherë fillojnë

Tabela 20-8. *Rrezatimet e ndryshme optike*

RAJONI SPEKTRAL FOTOBIOLOGJIK		VEPRIMI NË	
		SY	LËKURË
kahja e rritjes së gjatësisë valore	ultraviolet-C	fotokeratitis	eritema (djegia nga dielli) plakja e shpejtuar e lëkurës, karcinoma lëkurës
	ultraviolet-B	fotokeraritis	pigmentimi i shtuar
	ultraviolet-A	katarakta fotokimike	errësimi i pigmenteve, djegiet e lëkurës
	drita e dukshme	dëmtimi fotokimik dhe termik i retinës	errësimi i pigmenteve, reakcionet e tejndieshmërisë në dritë, djegiet e lëkurës
	infra e kuqe-A	katarakta, djegiet e retinësdjegiet e kornesë,	djegiet e lëkurës
	infra e kuqe-B	edema e irisit, katarakta?	djegiet e lëkurës
	infra e kuqe-C	djegiet e kornesë	djegiet e lëkurës

proceset e riparimit (me aktivimin e disa enzimeve për "prerje" të dimereve të krijuara, shih kapit. e 2-të, I).

Pa dyshim, rrezatimi UV i Diellit, ndikon volitshëm në shëndet (p.sh. sinteza fotokimike e vitaminës D3 dhe krijimi i intensifikuar i pigmentit në lëkurë), por vetëm deri te një kufi i caktuar; kur eksponimi është i tepruar, shkaktohen ndryshimet patologjike në lëkurë dhe në sy. Gjatësitë e veçanta të valëve UV depërtojnë ndryshueshëm në shtresat e lëkurës, e kjo pjesërisht varet edhe nga sasia e pigmentit prezent. Reakcioni vaskular i lëkurës në rrezet UV (eritema) bazohet në vazodilatim, qarkullimin e intensifikuar dhe në përshkueshmërinë e shtuar vaskulare e cila shkakton eksudacionin. Pastaj, rrezatimi UV ndikon edhe në rritjen e qelizave në lëkurë: në 24 orët e para pas ekspozimit më të fortë ndërpritet shumëzimi i tyre, e pas kësaj rritet numri i mitozave (rritja më e madhe pas 72 orëve). Ekspozimi kronik rrezeve ultraviolete shkakton trashje të lëkurës; mund të zënë fill keratoza aktinike, pra edhe karcinomi i qelizave bazale apo skvamoze. Riparimi i pamjaftuar apo i gabuar i molekulave të dëmtuara ADN në qelizat e lëkurës, pas veprimit intensiv dhe për kohë të gjatë të rrezeve UV mund të shkaktojë tumore malinje të lëkurës (shih xeroderma pigmentosum, kapit. i 2-të, I. B).

Sytë po ashtu u janë shumë të ekspozuara rrezeve UV. Pjesën më të madhe të këtyre rrezeve e absorbon kornea, kurse pjesën e mbetur thjerrëza e syrit. Vetëm jashtëzakonisht, si p.sh. në syrin afakik (gjegjësisht syrin pa thjerrëz), këto rreze mund të dëmtojnë edhe retinën. Dy deri njëzetekatër orë pas rrezatimit intensiv UV, shkaktohet fotokeratiti dhe konjuktiviti, që manifestohet me hiperemi (p.sh. "verbësia e borës", apo "shkëlqimi i saldimit"). Mund të pasojnë opacitetet e kalueshme në thjerzë, kurse ekspozimi i gjatë dritës së djellit në lartësi, të begatshme me rrezet UV (apo ndonjë burimi UV artificial) mund t`i kontribuojë zanafillës së kataraktës.

2. Drita optike

Veprimet patologjike të dritës së dukshme, të cilat manifestohen me dëmtimet e ndryshme të lëkurës, paraqiten në rastin e fotosensibilizimit. Fotosensibilizimin e shkaktojnë substancat fotosensibile, të cilat absorbojnë fotonet UV apo të dritës së dukshme dhe kalojnë në gjendjen e aktivuar. Gjendja e tillë i fillon reakcionet kimike (veprimi fotodinamik), me të cilat krijohen produktet e ndryshme (fotoproduktet), të cilat e dëmtojnë indin. Dëmtimet indore mund të janë pasojë e veprimit të drejtpërdrejtë të dëmshëm të fotoproduktit (veprimi fototoksik) apo fotoprodukti është alergjen, i cili fillon reakcionin alergjik me dëmtimet pasuese të indeve (reakcioni fotoalergjik). Substancat fotosensibile më së shpeshti janë ekzogjene. Këto janë kemikaliet, medikamentet apo substancat natyrore me prejardhje bimore. Substancat endogjene fotosensibile janë porfirinet e ndryshme. Porfirinet fotosensibile e absorbojnë dritën e dukshme dhe fillojnë reakcionin fotokimik, produkti i së cilës është molekula e aktivuar e oksigjenit. Në porfiri, me këtë veprim fototoksik zënë fill dëmtimet e rënda të lëkurës (shih kapit. e 6-të, V. B).

3. Veprimet e rrezeve infra të kuqe

Rajoni infra i kuq, përfshihet me gjatësinë valore prej 0,78 deri 1.000 μm, kurse është i ndarë në tri "breze" biologjikisht të rëndësishme (A: 0,78 - 1,4 μm; B: 1,4 - 3 μm dhe C: 3 - 1.000 μm). Shumica e burimeve të dritës së dukshme dhe rrezeve ultraviolete, njëherësh rrezatojnë edhe diç rreze infra të kuqe apo termike. Ky rrezatim elektromagnetik, është pasojë e oscilimit dhe rrotullimit të atomeve dhe molekuleve të secilit trup që ka temperaturë mbi zeron absolute. Praktikisht të gjithë trupat fizikë dërgojnë një spektër të caktuar kontinual të rrezatimit infra të kuq sipas "ligjit të trupit të zi" (fig. 20-13); sa më e lartë që është temperatura e kurbës, maja e kurbës radiaciale lëvizë kah gjatësitë më të shkurta valore, e pos kësaj intensiteti i rrezatimit rritet gjithnjë e më tepër. Për rrezet infra të kuqe vlejnë ligjet e njëjta fizike, si dhe për të gjitha rrezatimet elektromagnetike. Në aspektin biologjik, posaçërisht janë të rëndësishëm thyerja, absorbimi dhe bartja e tyre.

Pos Diellit, ngrohtësinë rrezatuese, gjegjësisht rrezet infra të kuqe, intensivisht rrezatojnë stufat e ndryshme, posaçërisht stufat e mëdha si në repartet e xhamëfry-

esëve, shkritoret etj. Duhet patur parasysh se rrezatimi i fortë infra i kuq, mund të jetë faktori kryesor në shkaktimin e goditjes termike.

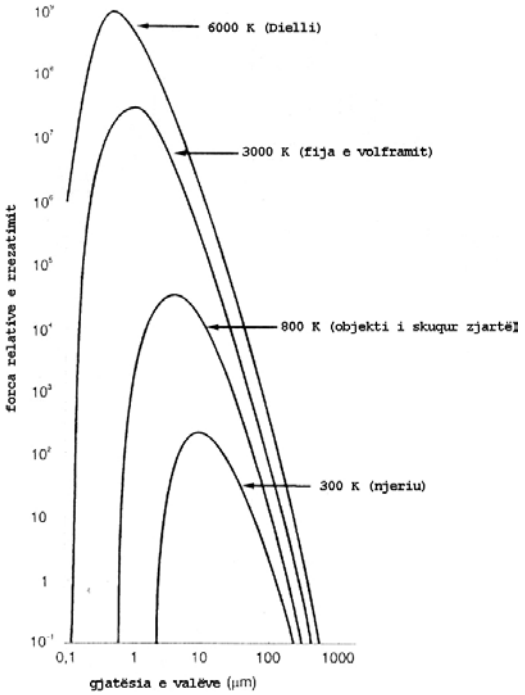


Figura 20-13. *Spektri i kontinuuar i rrezatimit të disa trupave.*

Syri ka mekanizma mbrojtës kundër burimeve natyrore të rrezeve termike meqë ato rrezatojnë rregullisht edhe spektrin optik. Kështu, me lëvizjen e kapakëve të syrit laget kornea dhe parandalohet ngrohja e tepruar e saj. Mirëpo, burimet industriale të rrezeve infra të kuqe pa dritë përcjellëse optike mund t`i nxejnë tepër pjesët e veçanta të syrit, meqë nuk shkaktojnë këto reakcione mbrojtëse, kurse syri mund t`i fokusojë rrezet e tyre termike, gjegjësisht të koncentrojë energjinë e tyre. Në rastet ekstreme, mund të shkaktohet inflamacioni i konjuktivave, djegia në korne dhe nxemja e tepërt e irisit (e cila për shkak të pigmentit të vet, më tepër absorbon rrezet infra të kuqe). Nëse eksponimi profesional zgjatë me vite, dhe atë me mbrojtje jo të mjaftuar, paraqiten turbullime afër mbështjellëses së pasme të thjerrzës, e ndonjëherë edhe katarakta e vërtetë. Te saldimi lirohet edhe rrezatimi i fortë në rajonin infra të kuq; në këtë rast, edhe flaka për heqjen e ngjyrës dhe llampat harkore me spektrin e tyre infra të kuq të rrezeve mund ta dëmtojnë edhe retinën, nëse sytë janë të pambrojtur.

Në shqyrtimin e veprimit të rrezatimit infra të kuq në lëkurë, duhet të merret parasysh shkalla e reflektimit dhe absorbimit të tyre. Lëkura e personave me tenj më të qelët më intenzivisht thitë një pjesë të këtyre rrezeve, kurse lëkura e personave me tenj të mbyllur i merr më shumë. Mirëpo, gjatësia valore prej 1,2 μm njësojë depërton si në lëkurën e qeltë, ashtu edhe në atë të mbyllët; rreth 50% të këtyre rrezeve termike depërton deri në thellësinë prej 0,8 mm, pra përfshinë dermisin dhe aty vepron në mbaresat nervore dhe kapilarët. Nëse është intensiv, rrezatimi infra i kuq shkakton eritemë, enjtje dhe dukurinë e mëshikëzave në lëkurë (epidermioliza me eksudim). Lëkura e ngrohur në 46 - 47 °C i nënshtrohet dëmtimit më të fortë (denatyrizimit), kurse kur temperatura ngritet deri në 70 °C shkaktohet zbërthimi i shumicës së sistemeve enzimatike të lëkurës.

Ngrohja e tepruar dhe e gjatë me rrezet infra të kuqe, mund të shkaktojë rinit kronik dhe laringit kronik, si dhe hiperplazion të përgjithshëm të mukozave respiratore. Në këto rrethana është vërejtur edhe zvogëlimi i reaktivitetit imunologjik, si dhe zvogëlimi i numrit të spermatozoideve.

4. Veprimet e rrezeve laserike

Akronimi LASER është krijuar nga definimi anglisht: "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" (amlifikimi i dritës me emitimin e stimuluar të radiacionit). Aparatet laserike përbëhen nga mediumi veprues (i ngurtë, lëngët apo i gazët), i cili vihet në gjendje të nxituar, kurse energjia rrezatuese pastaj intensifikohet me reflektimin nga një varg i pasqyreve optike rezonante. Fitohen rrezet monokromatike me gjatësi të caktuar valore, të cilat në fazat e vibrimit janë në përputhshmëri të plotë kohore dhe hapsinore kështu që krijojnë tufë koherente të valëve striktë paralele elektromagnetike pa divergjenca. Është përmendur se rrezatimet laserike sot mund të prodhohen në cilindo rajon optik (UV, të dukshëm apo infra të kuq).

Ka laserë me dërgim pulsativ apo të kontinuar të rrezatimit, kurse përdorimi i tyre sot është zgjeruar në industri, ndërtimtari, telekomunikacion, mjekësi, srtomatologji, ushtri etj. Për këto rreze po ashtu vlejnë ligjet e refleksionit dhe të absorbimit (fig. 20-14). Rreziku nga rrezet laserike varet nga gjatësia e valëve, fokusimi i rrezeve, fuqisë së burimit, kohëzgjatjes së ekspozimit etj. Pajisjet laserike mund të jenë të parrezikshme, me energji të ulët, në rajonin e dritës së dukshme (ku është i mundur reakcioni refuzues-mbrojtës), mund të bartin rrezik mesatar, ku shikimi në burim apo reflektim nga pasqyra mund të jetë i rrezikshëm dhe më në fund, mund të jenë shumë të fortë ashtu që, bile edhe në rast të reflektimit difuz të rrezeve laserike, mund të shkaktojnë djegien e objekteve apo ta përcëllojë lëkurën.

Në shkaktimin e lëndimeve laserike, bashkëveprojnë disa mekanizma. Veprimi fillestar fizik i këtij rrezatimi përfshinë veprimin termik, termo-akustik dhe fotokimik. Për shkak të nxemjes së indit shkaktohet denatyrizimi i proteinave, kurse koncentrimi i përnjëhershëm i energjisë në vëllim të vogël, mund të shkaktojë zierjen e ujit indor, kurse avulli i krijuar e shkatërron qelizën. Paraqitja e avullit është posaçërisht e rrezikshme për shkak të ngritjes së shtypjes në hapësirat e mbyllura të mbushura, siç janë syri dhe kafka. Mekanizmi tjetër është vala elastike apo termo-akustike shtypëse, e cila është dukuri

përcjellëse e zgjerimit të vrullshëm termik. Kjo valë kaluese mund ta shkëputë indin apo të hudhë shumë grimca indore nga vendi i atakut. Reakcionet fotokimike janë rezultat i molekulave të aktivuara, të cilat kanë absorbuar kvante të energjisë.

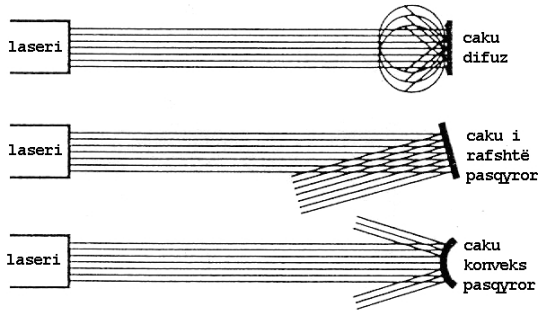


Figura 20-14. *Reflektimet e ndryshme të tufave të rrezeve laserike.*

Shkallët e ndryshme të dëmtimit lokal të lëkurës apo të syve, janë pasojë e gjatësive të ndryshme valore laserike (andaj edhe të depërtimit të ndryshëm) dhe luhatjes në fuqinë rrezatuese të burimit. Kur të kihet parasysh se energjia e absorbuar laserike shndërrohet në nxehtësi, nuk do të jetë vështirë të paramendohen pasojat, posaçërisht në lëkurë dhe në sy.

5. Veprimet e mikrovalëve dhe radiovalëve ultrafrekeunte

Valët elektromagnetike me frekuencë midis 300 megaherc (MHz) dhe 300 gigaherc (GHz), bëjnë pjesë në rajonin më të gjerë të të ashtuquajturëve mikrovalëve; radiovalët "me frekuenca ultra të larta" (angl. ultra high frequencies, UHF) brenda këtij rajoni zënë diapazonin prej 300 MHz deri në 3 GHz. Frekuencat mesatare të radiovalëve bien deri në disa qindra kHz; këto janë rrezatimet me energji dukshëm më të ulët, kështu që këtu kryesisht nuk do të përmenden.

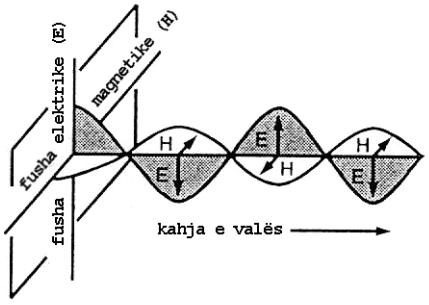


Figura 20-15. *Vetitë fizike të valës elektromagnetike.*

Figura 20-15 paraqet valën elektromagnetike; prej dy rrafsheve mes veti pingule të fushës elektrike (E) dhe magnetike (H) rrjedhë kahja në to pingule e lëvizjes së valës elektromagnetike. Që të dy fushat e përmendura kanë vektorët e tyre të cilët e përcaktojnë fuqinë e tyre, kurse shuma e tyre e jep forcën e rrezatimit në W/m^2. Ekspozimi profesional cilësdo gjatësi valore deri në 10 W/m^2 konsiderohet si e parrezikshme, edhe nëse zgjatë tërë kohën e punës.

Në organizmin e ekspozuar mikrovalëve dhe radiovalëve me frekuenca të larta, shkaktohet indukcioni i fushës elektrike dhe magnetike. Energjia e absorbuar i nxiton molekulat duke shkaktuar rotacionin e tyre, e kjo i ngrohë indet. Me rritjen e frekuencës valore rritet edhe përquarja elektrike indore, kurse ulet konstanta dielektrike e saj. Indet dhe organet me përqindje më të madhe të ujit (p.sh. truri, muskujt, lëkura), kanë konstantën dielektrike proporcionalisht të lartë; andaj bartja e energjisë mikrovalore për njësi të vëllimit në to është më e madhe, kurse depërtimi në thellësi është më i dobët sesa që është në rastin e absorbimit të rrezatimit të tillë në eshtra apo në indin yndyror (ku është përmbajtja e ujit më e vogël).

Madhësia dhe shpërndarja e energjisë specifike të këtyre rrezatimeve brenda organizmit të ekspozuar (në W/kg) dukshëm do të luhatet duke pasur parasysh madhësinë e kafshës, frekuencën valore dhe orientimin e fushës (polarizimi!). Po ashtu është me rëndësi se a është fjala për rrezatimin e kontinuuar apo për modulimin pulsativ, siç është rasti te radari. Në afërsi të dipolit të një antene emituese, forcat e fushës elektrike dhe magnetike janë shumë të dendura (fig. 20-16); dendësia e tyre zvogëlohet me largësi, që është e rëndësishme edhe nga aspekti i mbrojtjes.

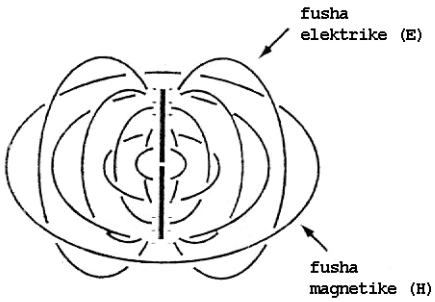


Figura 20-16. *Forcat e fushës elektrike dhe magnetike rreth dipolit të ndonjë antene emituese.*

Meqë sistemet biologjike përbëhen prej shtresave të indeve të ndryshme me veti të ndryshme (di)elektrike, shpërndarja e energjisë mikrovalore brenda organizmit të ekspozuar është jo e njëtrajtshme; prej këtu del edhe ngrohja e ndryshme e pjesëve të ndryshme të organizmit. Thuhet se këto rrezatime mund të veprojnë në makromolekulat biologjike (p.sh. ADN) edhe përmes fushave të rezonancës, kurse supozohet mundësia e interferencës së tyre me ngarkesën e membranave qelizore.

Ekspozimi i kafshëve mikrovalëve dhe radiovalëve me frekuencë të lartë, shkakton ndryshime fispatologjike të cilat varën nga shumë faktorë, siç janë lloji, intensiteti dhe kohëzgjatja e rrezatimit, si dhe përfshirja e vet organizmit. Prej çrregullimeve kryesisht lokale, para së gjithash funksionale, përmes ndryshimeve morfologjike, këto pasoja mund të shkaktojnë edhe vdekje për shkak të hiperemisë. Vetëm pranë intensiteteve më të mëdha janë shënuar disa veprime mutagjene dhe gjenetike, pengesa të zhvillimit embrional dhe të rritjes postnatale, dëmtimi i epitelit gjerminativ të testiseve, aktivimi i boshtit hipotalamus-hipofiza-tireoidea, disa ndryshime biokimike, kryesisht reversibile, veprimi stimulues në pjesët e caktuara të trurit (varësisht nga gjatësia valore), si dhe lëkundjet përcjellëse elektroencefalografike dhe çrregullimi i barierës hematoencefalike. Është e kuptueshme se ndryshimet e përmendura në sistemin nervor qendror, mund të shprehen edhe në sjellje (para së gjithash i ashtuquajturi sindromi neurastenik).

Ka të dhëna, të cilat flasin për pengesat funksionale të sistemit kardiovaskular pas eksponimit të organizmit mikrovalëve (zgjatja e përquarjes atrio-ventrikulare të ngacmimit, bradikardia, ulja e shtypjes së gjakut). Janë përshkruar edhe çrregullimet hematologjike. Kur rrezatimi është me intensitet më të madh e pos kësaj edhe "akut", atëherë shkaktohet retikulocitoza dhe limfopenia, si dhe humbja e eozinofileve; përkundrazi, kur kemi të bëjmë me ekspozimin kronik të ndonjë rrezatimi mikrovalor me intensitet më të vogël, atëherë reakcioni është i kundërt kështu që hasim në limfocitozë dhe eozinofili.

Duket se ekspozimi mesatar mikrovalëve dhe radiovalëve me frekuencë të lartë nxitë ngjarjet imunologjike, por nëse ekspozimi është i gjatë, ky veprim mungon (me gjasë për shkak të adaptimit).

B. VEPRIMET E RREZATIMIT JONIZUES

1. Llojet e rrezatimit dhe mekanizmi i veprimit biologjik

Në rrezatimet jonizuese bëjnë pjesë valët elektromagnetike siç janë rrezet γ, X (apo rrezet e rentgenit), si dhe pjesërisht rrezet kozmike. Në rrezatimet korpuskulare jonizuese, numërohen rrezet α (bërthamat e heliumit), rrezet β (elektronet), protonet dhe neutronet. Pjesa e dukshme e rrezatimit të gjithësisë, siç janë brezet e Van Allen-it (fushat e intensifikuara të radiacionit për shkak të magnetizmit tokësor) "fryma e diellit" periodike dhe rrezet galaktike kozmike në të vërtetë janë rrezatime grimcash, të cilat kryesisht përbëhen nga grimcat α, protonet dhe elektronet. Në interakcionin e këtyre rrezatimeve të veçanta me materien, në mënyra të ndryshme krijohet numri më i madh apo më i vogël i çifteve jonike (dendësia e ndryshme e jonizimit); prej kësaj, gjegjësisht prej të ashtuquajturës bartjes lineare të energjisë (LET), varën veprimet biologjike të rrezatimit. Bartja lineare e energjisë është sasia e energjisë së rrezatimit jonizues, e cila absorbohet për njësi të rrugës së kaluar. Merret se rrezet X, β dhe γ bëjnë pjesë në rrezatimet e LET-it të ulët, kurse grimcat α, protonet dhe neutronet numërohen në rrezatimet me LET të lartë. Prej këtu, edhe dallimi në efikasitetin relativ biologjik (ERB: X, β, γ = 1; protonet dhe neutronet mesatarisht të shpejtë = 10; grimcat α dhe jonet e rënda = 20).

Specificiteti i ngjarjeve fiziko-kimike pas absorbimit të rrezatimit jonizues, mund të prezentohet në këtë shembull: sikur energjia e dozës prej 10 Gy (1 Gray = 100 rad) të rrezeve γ, e absorbuar brenda një qelize, e tëra të kalonte në energji termike, atëherë temperatura e qelizës do të ngritej për vetëm 0,0025 °C. Pra, kemi të bëjmë me një varg ndryshimesh specifike fiziko-kimike, të filluara me procesin e ekscitimit dhe jonizimit, të cilat në fund shkaktojnë pasoja të rëndësishme biologjike (kur është në pyetje rrezatimi i organizmit të gjallë).

Në organizmin e rrezatuar zhvillohen proceset e ndryshme në nivelet e veçanta sipas vijimit kohor, siç është prezentuar në tab. 20-9. Shihet se ndryshimet fillestare në nivelin e atomeve dhe molekulave janë shumë kohëshkurtëra, kurse përkundrazi, për manifestimin e dëmtimeve biokimike (metabolike), e posaçërisht morfologjike të qelizave nevojitet kohë dukshëm më e gjatë. Duke pasur parasysh se shumica e indeve përmbanë përqindje të madhe të ujit (rreth 75%), nën veprimin e rrezatimit do të zërë fill një numër i dukshëm i produkteve të radiolizës së ujit. Përveç joneve pak a shumë "stabile", paraqiten edhe radikalet e lira shumë reaktive (të shënuara me pikë, shih kapit. e 10-të,X):

H_2O ekscitimi $H_2O^* \rightarrow H^\bullet + OH^\bullet$

H_2O jonizimi $H_2O^+ + e^-$

$H_2O + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH^\bullet$

$e^- + H_2O \rightarrow H_2O^- \rightarrow H^\bullet + OH^-$

apo

$e^- + H_2O \rightarrow e^-_{aq}$ (i ashtuquajturi elektroni i hidratizuar)

$e^-_{aq} + H^+ \rightarrow H^\bullet$.

Siç shihet, elektroni i liruar apo "i shkëputur" (e^-) mund të reagojë me ujin duke krijuar të ashtuquajturin elektronin e hidratizuar (e^-_{aq}), i cili është i lidhur me lidhje të dobët me molekulat përreth të ujit. Mu ky elektron dhe radikali hidroksil $OH^\bullet$, numërohen në mesin e radikaleve më reaktive me molekulat e rëndësishme biologjike.

Pos këtyre produkteve parësore të radiolizës së ujit (kohëzgjatja mesatare 10^{-15} deri 10^{-11} sekonda), për shkak të reagimit të tyre të ndërsjellë, paraqiten disa agjense redukues (H_2) gjegjësisht oksidues (H_2O_2, HO_2):

$H^\bullet + H^\bullet \rightarrow H_2$

$OH^\bullet + OH^\bullet \rightarrow H_2O_2$

$H_2O_2 + OH^\bullet \rightarrow H_2O + HO_2^\bullet$ (radikali hidroperoksi)

Vërtet, edhe këto molekula jostabile "sulmojnë" dhe dëmtojnë makromolekulat organike.

Si pasojë e këtyre dëmtimeve të molekulave të acideve nukleinike dhe proteinave, mund të zë fill inaktivimi i qelizave. Por, radikalet e lira, të krijuara me radiolizë të ujit, mund të shkaktojnë edhe krijimin e makroradikaleve dytësore, apo radikaleve organike (shenja $RH^\bullet$):

$RH + OH^\bullet \rightarrow R^\bullet + H_2O$

$RH + H^\bullet \rightarrow R^\bullet + H_2$.

Këto reakcione, po ashtu zhvillohen në kohë të shkurtër, gjegjësisht midis 10^{-10} deri 10^{-2} sek pas absorbimit të rrezatimit, kurse molekulat e krijuara reaktive mund t`i devijojnë rrugët normale metabolike.

Fati definitiv i organizmit të rrezatuar varet nga shkalla e dështimit dhe nga mundësia e përtëritjes së qelizës dhe indit më se të nevojshme për jetë (tab. 20-10); këto para së gjithash janë indet gjakformuese dhe mukoza e zorrëve, më të ndieshmit në rrezatimin jonizues për shkak të aktivitetit të madh mitotik të qelizave të tyre. (Është e njohur ndjeshmëria më e madhe në rrezatim pikërisht e qelizave në fazën e ndarjes).

Në rrezatim janë shumë të ndjeshme qelizat gjerminative (gametet). Qelizat e papjekura seksuale mund të janë të dëmtuara apo të frenuara në diferencimin e mëtejmë edhe me doza të vogla të rrezatimit. Dëmtimi i ADN të tyre mund të shkaktojë mutacionin e gjeneve. Ndryshimet e gjëndrave seksuale janë kumulative dhe kryesisht të përhershme, kështu që gonadat në të vërtet janë integratorët e të gjitha dozave të aplikuara të rrezatimit. Dëmtimet e materialit trashëgues, do të tregojnë pasojat e tyre negative vetëm te pasardhësit, nëse jo në gjeneratën e parë, atëherë me gjasë më vonë. Për këtë arsye, thuhet se secili rrezatim i gonadeve kontribon barës latente gjenetike të popullatës.

Tabela 20-9. *Vijimi i ngjarjeve në organizmin e rrezatuar*

I - apsorbimi i energjisë së rrezatimit (ekscitimi dhe jonizimi i atomeve dhe i molekulave)	10^{-16} sekonda
II - ndryshimet kimike të molekulave (dëmtimi i "drejtpërdrejtë" - teoria e cakut, p.sh. shkëputja e lidhjeve të hidrogjenit; dëmtimi "jo i drejtpërdrejtë" – teoria e radikaleve të lira reaktive dhe dukuria e produkteve të radiolizës së ujit[a])	10^{-11} – 10^{-2} sekonda
III - dëmtimi biokimik (hyrja e molekulave të dëmtuara në proceset metabolike, devijimi i rrugëve metabolike, krijimi i produkteve - metaboliteve toksike)	disa sekonda deri në disa orë
IV - ndryshimet morfologjike të qelizave (shenja e dëmtimit të membranave dhe degjenerimit: vakuolat në citoplazmë, piknoza e bërthamës; ndërprerja e ndarjes)	disa minuta deri disa ditë
V - vdekja e qelizës (e tërthort, gjegjësisht në interfazë apo reproduktive)	më shumë orë deri disa ditë
VI – venitja e indeve (organeve) pran dështimit të tyre të mëparmë funksional)	më shumë ditë deri disa muaj
VII- vdekja apo përmirësimi gradual I organizmit (varësisht nga shkalla e dëmtimit të indeve – organeve të rëndësishme vitale)	disa javë deri më shumë muaj
VIII - pasojat gjenetike në pasardhës	me shekuj

[a] Në prezencën e oksigjenit, këto produkte reaktive të oksigjenit do të krijohen më shumë se në rast të mungesës së oksigjenit (hipoksisë)

Sa është i ekspozuar njeriu rrezatimeve plotësuese, sot më së miri paraqet fig. 20-17. Nëse mblidhen të gjitha rrezatimet nga burimet jonizuese që i ka krijuar njeriu, atëherë gati një e katërta prej rrezatimit total të tanishëm bie në këto burime. Në këtë, më së shumti merr pjesë aplikimi mjekësor.

Janë interesante edhe veprimet e eksponimit të gjatë dozave të vogla të rrezatimit jonizant. Kryesisht me doza të "vogla", konsiderohen dozat ekuivalente deri me 0,05 Sv (Sievert - sipas sistemit SI; njësia e përparme rem është 100 herë më e vogël se Sv). Dozat e marra më të vogla se kjo dozë ekuivalente "kufitare" nuk shkaktojnë kurrfarë dëmtime të dukshme somatike, kështu që 0,05 Sv (= 5 rem) konsiderohet si doza maksimale e lejuar vjetore e rrezatimit për personelin profesionist. Për më tepër, ekzistojnë të dhënat bindëse eksperimentale se dozat e vogla veprojnë në trup në kuptimin pozitiv duke stimuluar aktivitetin proliferativ dhe rezistencën imunologjike (në kuptimin e nocionit të përgjithshëm "hormesis"). Përkundër kësaj, të vetëdishëm se për veprimin mutagjen të rrezatimit nuk ka prag të dozës, duhet të përmbahemi teorisë për raportin linear të dozës së absorbuar të rrezatimit dhe probabilitetit të paraqitjes së tumorit apo të leukemisë.

2. Rrezatimi i jashtëm dhe i brendshëm

Burimet e jashtme të rrezatimit jonizues mund të janë "të mbyllur" (p.sh. aparatet e rentgenit, pajisjet për telekobalt-terapi, për γ–defektoskopinë industriale etj.) apo "të hapur" p.sh. radionukleotidet e ndryshme apo tretjet e tyre me të cilat është i mundur kontakti i drejtpërdrejtë). Rrezatimi i jashtëm mund të shkaktohet me eksponimin edhe të burimeve "të mbyllura" edhe atyre "të hapura", kurse me rrezatimin e brendshëm kuptohet para së gjithash futja apo depërtimi i izotopeve radioaktive në trup (i ashtuquajturi kontaminimi i brendshëm, gjegjësisht inkorporimi i nukleotideve). Përjashtimisht, gjatë disa procedurave terapeutike në hapësirat e caktuara të trupit, futen edhe burimet "e mbyllura" - radioizotopet përkatëse të inkapsuluara.

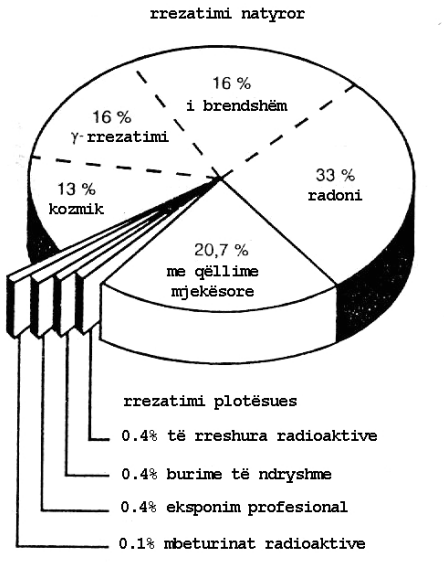


Figura 20-17. *Pjesëmarrja e burimeve të ndryshme të rrezatimit, në rrezatimin e tashëm të popullatës (në Britaninë e Madhe).*

Tabela 20-10. *Pasqyra e simptomeve, mjekimit dhe prognozës së sëmundjes së radiacionit te njeriu pas rrezatimit akut të tërë trupit (sipas ICRP Publ. Nr. 28)*

		100 – 1.000 cGy (= rad) Fusha terapeutike (ku mjekimi mund të jetë efikas)			1.000 apo më shumë cGy (= rad) Fusha letale	
Fusha (cGy = rad)	0 - 100	100 - 200	200 - 600	600 – 1.000	1.000 – 1.500	Mbi 5.000
Nevojat terapeutike dhe mundësitë	ska	përcjellja klinike	mjekimi efikas	mjekimi i mundshëm	mjekimi paliativ	
Paraqitja e vjelljes	ska	100 rad: 5% 200 rad 50%	300 rad 100%	100%	100%	
koha deri në paraqitjen e tugës dhe vjelljes	-	3 orë	2 orë	1 orë	30 minuta	
Organi kryesor i përfshirë	ska	indet gjakformuese			sistemi gastrointestinal	sistemi nervor qendror
Simptomet karakteristike	-	leukopenia mesatare	leukopenia e rëndë, purpura, gjak-derdhja, infeksioni, depilacioni (> 300rad)		barkqitja, ethet, çrreg. i ekuilib. elektrol	gërçet, tremori, ataksia, letargjia
Periudha kritike pas rrezatimit	-	-	4 – 6 javë		5 – 14 ditë	1 – 48 orë
Mjekimi	psikoterapia	psikoterapia, përcjellja hematologjike	transfuzioni i gjakut, antibiotikët	transplantimi eventual i palcës kockore, leukocite, trombocite	mbajtja e baraspeshës së elektrolitëve	simptomatike
Vdekshmëria	0	0	0 – 80%	80 – 100%	90 – 100%	100%
Koha e vdekjes	-	-	2 muaj	2 muaj	2 javë	2 ditë
Shkaku i vdekjës	-	-	gjakderdhja - infekcioni		enterokoliti	kolapsi ireversibil cirkulator, edema e trurit

Rrezatimi i jashtëm dallohet sipas shpërndarjes kohore dhe hapësinore të dozës. Ky mund të jetë rrezatimi "akut" i njëhershëm i tërë trupit, apo të ndonjë pjese të tij (të plotësishëm, për dallim nga atij të pjesërishmit, gjegjësisht rrezatimit lokal). Po ashtu mund të bëhet fjalë për ekspozimin "kronik" apo rrezatimin e ndarë, prapë të tërë trupit, apo të vetëm një rajoni. Përgjigja fispatologjike është në raport me dozën e absorbuar në indet e veçanta, me ç'rast duhet të merret parasysh lloji dhe masa e indit të rrezatuar, si dhe cilësia e rrezatimit dhe e ashtuquajtura shpejtësi e dozës (në Gy/h). Nocioni "shpejtësi e dozës", shënon në të vërtetë sasinë e rrezatimit të objektit të ekspozuar; me fjalë të tjera, reakcioni biologjik nuk është i njëjtë kur p.sh. 3 Gy është absorbuar për disa minuta, apo kur kjo ngjanë gjatë dy ditëve.

Në rastin e rrezatimit të brendshëm me radionukleotidet e inkorporuara, patogjeneza dhe shkalla e dëmtimit varet nga katër faktorë:

1) nga tretshmëria e radionukleotidit (gjegjësisht bashkëdyzimeve të tija) në lëngjet e trupit; me këtë përcaktohet mundësia dhe shkalla e resorbimit;

2) nga vetitë organotrope dhe histotrope; me këtë përcaktohet (mos)ekzistimi i organit "kritik" apo vendi i veprimit;

3) nga lloji dhe energjia e rrezatimit të tij; me këtë përcaktohet dendësia e jonizimit, e njëherësh edhe shkalla e dëmtimit;

4) nga koha e (gjysmë)eliminimit të tij nga organizmi; kjo në një anë varet nga koha (fizike) e gjysmëzbërthimit të radionukleotidit të veçantë, kurse nga ana tjetër nga koha (biologjike) e gjysmëeliminimit të tij nga organizmi (pa marrë parasysh radioaktivitetin!).

Si ilustrim i këtyre dallimeve, japim shembullin e ^{24}Na (i cili njëtrajtshëm shpërndahet në trup), me kohën efektive të gjysmëzbërthimit prej 15 orësh, përkundër ^{90}Sr, për të cilin kjo kohë është 15,5 vjet (ky deponohet në fazën minerale të ashtit, sikur kalciumi).

Sipas vetive të dhëna, elementet radioaktive ndahen në:

- radionukleotidet shumë toksike
  (psh. ^{50}Ca, ^{90}Sr, ^{131}J),
- radionukleotidet mesatarisht toksike
  (psh. ^{32}P, ^{39}Fe, ^{137}Cs),
- radionukleotidet dobët toksike
  (psh. ^{3}H, ^{14}C, ^{24}N, ^{42}K)

Për shkak të vetive të forta jonizuese të rrezeve α, inkorporimi më i rrezikshëm është inkorporimi i radionukleotideve të cilët emitojnë këto grimca (p.sh. radiumi, poloniumi, plutoniumi dhe shumica e elementëve transplutonike).

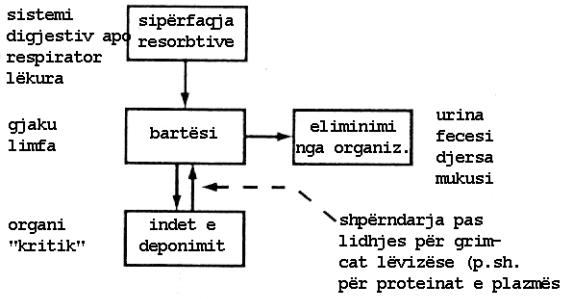


Figura 20-18. *Shpërndarja e radionukleotideve në pjesët e trupit.*

Kinetika e radionukleotideve në organizëm, varet nga qëndrimi i tyre në pjesët e veçanta, siç këtë e tregon fig. 20-18. Duhet theksuar se radionukleotidet e veçanta sillen njësoj në secilin prej këtyre pjesëve. Me çfarë rrezatimi radionukleotidi i inkorporuar do të ngarkojë organizmin, gjithsesi varet edhe nga sasia dhe aktiviteti specifik i materialit të futur radioaktiv (më së shpeshti ky është aktiviteti i radhës së madhësisë së kilo-Becquerele, apo mega-Becquerele).

Radionukleotidet, të cilat lirojnë rreze β (elektrone), në kontakt me lëkurën shkaktojnë inflamacion lokal, të ashtuquajturin dermatitin β; të futur në trup, këto radionukleotide po ashtu veprojnë fortë në organin "kritik".

3. Rrezatimi lokal dhe i përgjithshëm

Rrezatimi lokal intensiv, mund të jetë i qëllimshëm, me rastin e radioterapisë së tumoreve apo të sëmundjeve të lëkurës. Ekziston mundësia edhe e eksponimit lokal të paqëllimshëm siç p.sh. ndodh në rastet jo të rralla që për shkak të mosdijës në xhep të vihet ndonjë burim i humbur për γ-grafinë industriale; më së shpeshti ky është shkopëzi i iridiumit (^{192}Ir) në formë të stilografit. Së shpejti, në vendin më të ekspozuar paraqitet eritema, e pastaj simptomet e djegies së shkallës II dhe III (të ënjturit, dhembja, mëshikëzat, dermatiti i lagët, nekroza e lëkurës). Nëse rrezatimi lokal ka qenë shumë intensiv (disa dhjeta Gy), nekroza do të zë fill edhe në indet e thella, para së gjithash në intimën e enëve të gjakut. Krijohen ulçërime të thella dhe kërcënohet iskemia, infekcioni dhe sepsa. Ekstremitetet e goditura shpesh duhet të amputohen. Meqë intensiteti i rrezatimit zvogëlohet me katrorin e largësisë, rrezatimi i pjesëve të largëta të trupit, nuk do të jetë aq shkatërrues.

Rrezatimi i tërë trupit (i ashtuquajturi panirradiacioni), godet në të njëjtën kohë të gjitha indet të cilat janë të ndieshme më rrezatimin jonizues (shih fig. 20-19). Andaj, nga madhësia dhe shpejtësia e dozës, si dhe nga kinetika e llojeve të veçanta të qelizave do të varet dukuria e sindromeve të ndryshme të radiacionit. Në rastin e dozave të ulëta dhe të mesme, për shkak të dëmtimit të qelizave amë të palcës kockore dhe të shkatërrimit të drejtpërdrejtë të limfociteve, shkaktohen çrregullime të shprehura hematologjike (shih fig. 20-20, A). Limfopenia paraqitet më heret dhe mund të shërbejë si tregues i mirë i shkallës së lëndimit radiativ (shih fig. 20-20,B). Ndryshimet tipike në pasqyrën e gjakut me rastin e rrezatimit më të rëndë subletal të tërë trupit janë prezentuar në fig. 20-20.A. Nëse zënë fill gjakderdhjet më të rënda dhe gufon sepsa, atëherë qysh pran 300 cGy mund të shkaktohet përfundimi letal; 350 cGy për njerëzit e pamjekuar është përafërsisht LD_{50} gjatë dy muajve të parë pas panirradiacionit me rrezet γ dhe X.

Rrezatimi intensiv (akut), nëpër tërë trupin me dozën rreth 1.000 cGy (apo më të madhe) shpejtë do të zhvillon enterokolit të rëndë, për shkak të shkatërrimit të qelizave amë në kriptat e vileve të zorrëve. Kjo shkakton vdekjen edhe para se të zënë fill çrregullimet e shprehura hematologjike.

4. Rrezatimi akut dhe kronik

Nëse shpejtësia e dozës ka qenë mjaftueshëm e madhe, kurse koha e ekspozimit proporcionalisht e shkurtër, bëhet fjalë për rrezatimin akut. Pasojë është sëmundja e *radiacionit akut.* Para se të zhvillohet pasqyra e plotë e kësaj sëmundjeje, zënë fill prodromet në formë të tugës, vjelljes e barkëqitjeve dhe atë aq më intensive, sa më e madhe ka qenë doza. Pas kësaj, më së shpeshti zë fill periudha e latencës, në të cilen nuk ka shenja të jashtme të sëmundjes, por në pasqyren e gjakut mund të gjenden ndryshimet.

Periudha e latencës është më e gjatë pas rrezatimit më të lehtë, kurse pas dozave shumë të larta, kjo fazë kryesisht mungon (fig. 20-20). Pasqyra e simptomeve dhe ecurisë klinike të sindromit hematopoetik, gastrointestinal dhe trunor janë prezentuar në tab. 20-7. Siç shihet, personi i rrezatuar me 600 apo më shumë cGy nëpër tërë trupin praktikisht nuk ka gjasë për mbijetim, nëse nuk gjendet dhënësi i përputhshëm i palcës kockore dhe mundësia e transplantimit. Mbi 1.000 cGy, vdekja do të ndodhë te i rrezatuari për shkak të enterokolitit të rëndë hemoragjik dhe inflamacionit të mushkërive (pneumoniti radiativ) dhe atë para se të dështojnë indet gjakformuese. Ecuria perakute e sëmundjes së radiacionit vjen në shprehje pas dozave ekstremisht të larta (5.000 cGy) pranë pasqyrës së sindromit cerebral ku mbizotërojnë rëniet neurologjike dhe kardiovaskulare.

Nëse pranë rrezatimit akut ndodhë edhe ndonjë lëndim mekanik apo termik, atëherë prognoza është dukshëm më e pavolitshme, për shkak të të ashtuquajturit *sindrom i keqësimit të ndërsjellë.* Këto gjendje mund të

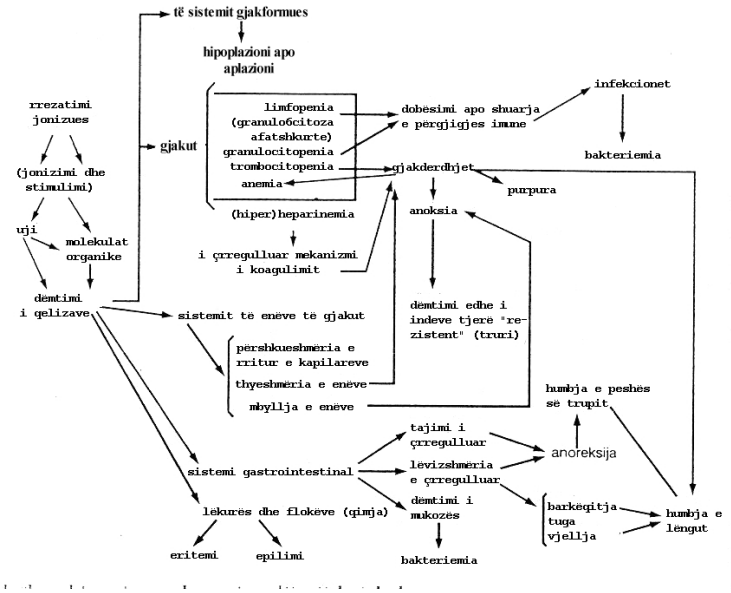


Figura 20-19. *Ngjarjet fispatologjike në sëmundjen akute të radiacionit.*

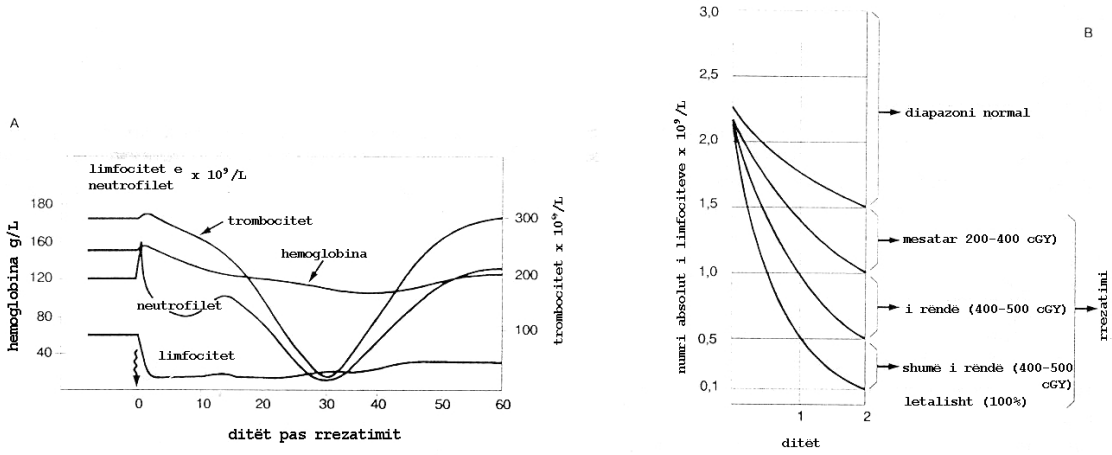


Figura 20-20. *Ndryshimet e gjakut pas rrezatimit akut me dozën subletale të rrezeve të rentgenit. (A) Ndryshimet e përqëndrimit të disa përbërësve; (B) Varshmëria e shpejtësisë së zvogëlimit të përqëndrimit të limfociteve në gjak nga intenziteti i rrezatimit.*

kërkojnë intervenime urgjente për mbajtjen e funksioneve themelore jetësore (lirimi i rrugëve të frymëmarrjes, hemostaza dhe parandalimi i shokut); këtë duhet ndërmarrë menjëherë, pa marrë parasysh rrezatimin apo kontaminimin. Vetëm në rast të ingjestionit të radionukleotideve të rrezikshme, duhet dhënë sa më parë medikamentet përkatëse, gjegjësisht antidotët, të cilët do të pengojnë resorbimin e tyre apo do të zvogëlojnë deponimin e tyre në indin "kritik".

Janë të njohura substancat e shumëta kimike, të cilat mund t`i zvogëlojnë veprimet e rrezatimit akut të tërë trupit nëse futen në organizëm para eksponimit të tij rrezatimit. Këto bashkëdyzime (kryesisht aminotiolët e ndyshëm e të ngjashëm) veprojnë para së gjithash në bazë të zënies dhe neutralizimit të radikalëve të lirë të cilët paraqiten shkurt në indin e rrezatuar. Mu për këtë janë të domosdoshëm radioprotektorët në qelizat me rastin e rrezatimit, në mënyrë që këto bashkëdyzime mbrojtëse të mund të vihen menjëherë në reakcion me radikalet e lirë jetëshkurtër agresiv.

Sëmundja kronike e radiacionit mund të jetë pasojë e rrethanave të ndryshme siç janë:

- sëmundja akute e radiacionit, rëndom përfundon brenda dy muajve me shërim apo me vdekje; nëse nuk ndodhë asnjëra prej këtyre, sëmundja mund të kalojë në formën kronike me ecuri të zgjatur;
- sëmundja kronike e radiacionit është pasojë e rrezatimit të përhershëm apo të ndarë me dozë me shpejtësi të vogël; në kushte të tilla haset me rastin e punës së parregullt me burimet e rrezatimit jonizues;

- si pasojë e inkorporimit të radionukleotideve (posaçërisht të atyre të cilët kanë kohë të gjatë të gjysmëzbërthimit), rëndom zhvillohet sëmundja kronike e radiacionit.

Në shkallën më të lehtë, kjo sëmundje manifestohet me çrregullime funksionale, të cilat janë reverzibile (mbizotërojnë simptomet e distonisë neurovegjetative). Shkalla mesatarisht e rëndë e sëmundjes kronike të radiacionit ka pengesa më shumë të shprehura subjektive të ngjashme me ato në shkallën më të lehtë, kurse objektivisht mund të konstatohen sindromi astenik dhe çrregullimet fokale neurologjike pranë shenjave të shtypjes së ngritur intrakraniale. Në formën edhe më të rëndë, paraqiten rrënjet cerebrale në formë të encefalomielitit difuz pranë përshkueshmërisë së rritur të enëve të vogla të gjakut. Këtë e përcjell edhe çrregullimi i thellë i hematopoezës dhe predispozicioni për sepsën kronike. Pas inkorporimit të nukleotideve, të cilët deponohen në eshtra, gradualisht zhvillohet i ashtuqu-ajturi sindromi *osteoalgjik* me dhembje të padurueshme, posaçërisht në ekstremitete.

Në rastin e helmimit kronik me uran, shkaktohet dëmtimi i shprehur i veshkëve dhe i mëlçisë. Në mesin e pasojave të vonshme numërohet edhe shkurtimi i jetëgjatësisë (ateroskleroza e shpejtuar?), si dhe paraqitja më e shpeshtë e tumoreve malinje.

V. Matja e intensitetit dhe efikasitetit të agjensëve fizikë

Efikasitetin e agjensëve fizikë dhe qëndrueshmërinë e organizmit e vlerësojmë në bazë të testeve funksionale. Kjo i përfshinë matjet e intensitetit të agjensëve fizikë.

A. MATJA E INTENSITETIT TË VEPRIMIT TË FORCAVE MEKANIKE

Veprimi i forcës mekanike, varet nga sasia e energjisë kinetike e cila organizmit i dorëzohet me lëvizjen e objekteve nga ambienti kah trupi apo trupit kah objekti, si dhe nga energjia të cilën organizmit ia sjell lëvizja e grimcave të ajrit (zhurma, vibracionet, eksplodimi).

1. Matja e forcës së shtypjes, tërheqjes, lakimit dhe torzionit

Përgjigja e indeve të veçanta në veprimin e forcave mekanike, ekzaminohet me ekspozimin e shkurtë të mostrave të indeve të caktuara me madhësi të caktuar të ngarkimeve gjithnjë e më të mëdha të shkaktuara me shtypje, tëheqje, lakim apo torzion. Në ngarkimin brenda kufijëve fiziologjikë, indet reagojnë me deformim i cili manifestohet me përqindjen e ndryshimit të dimensionit të ekzaminuar të mostrës së indit pranë ngarkimit në krahasim me gjendjen pa ngarkim. Në bazë të kahjes së deformimeve kryesore, konkludojmë për kahjen e veprimit të forcave mekanike në shkaktarin. Madhësia e deformimeve të krijuara matet me *tenzometra*, të cilët mund të janë elektrikë apo optikë.

Indet e izoluara tregojnë veti të ndryshme mekanike prej atyre të njëjta në organizëm. Andaj efekti i veprimit të forcave mekanike, posaçërisht atij të gjatë apo të përsëritur, mund ekzaminohet saktësisht vetëm në objektin e gjallë.

2. Matja e intensitetit të vibrimeve

Për matjen e parametrave themelorë të vibrimeve (amplituda, shpejtësia, nxitimi, frekuenca), përdoren metodat optike, elektrike dhe kinematografike. Instrum-entet matëse quhen *librometra*. Më së shpejshti aplikohet pajisja, e cila nxitimin e shndërron në sinjal elektrik (akcelerometri).

3. Matja e intensitetit dhe veprimit të zhurmës

Veshi i njeriut kap zërin si diapazon të madh të shtypjeve të njëpasnjëshme të ajrit, të cilat mbindërtohen në shtypjen atmosferike statike. Njësitë e rëndomta për shprehjen e shtypjes janë të papërshtatshme për shprehjen e ndiesisë së zërit, kështu që është futur në përdorim nocioni *intensitet i zërit,* i cili shprehet me rritjen eksponenciale të vlerës mbi pragun e dëgjimit dhe shenohet me decibella (dB). Për matjen e intensitetit të zhurmës, përdoren *matësit e zhurmës.*

Zhurma me intensitet të njëjtë ndërsa me frekuencë të ndryshme ka veprim të ndryshëm në njeriun, kështu që është futur në përdorim nocioni *zëshmëria e zërit*. P.sh. zëri me intensitet prej 40 dB në frekuencat e mesme (rreth 1.000 Hz), ka shkallë të lartë të zëshmërisë dhe pengon kuptimin e të folurit, ndërsa tonet e thella me intensitet të njëjtë mezi dëgjohen. Duke krahasuar me njësinë themelore të zëshmërisë, të cilën e përfaqëson zëri me frekuencë rreth 1.000 Hz dhe me intensitet prej rreth 40 dB është fituar njësia për zëshmëri *foni*. Sipas marrëveshjes, për zërin me frekuencë prej 1.000 Hz, përputhen vlerat e intensitetit dhe zëshmërisë (40 dB = 40 fona). Ekziston edhe një sistem matës për shprehjen e zëshmërisë së zërit. Njësinë themelore 1 *son* e paraqet zëri me frekuencë 1.000 Hz dhe intensivitet prej 40 dB. Zërat tjerë (kombinimi i frekuencave dhe intensiteteve të ndryshme), krahasohen subjektivisht me njësinë themelore. Zërat me zëshmëri subjektivisht dyfish më të madhe (pa marrë parasysh frekuencën apo intensitetin) kanë zëshmëri prej 2 sonave, ndërsa dyfish më pak të zëshëm 0,5 sona.

Zhurma me spektër të lartë (me intensitet maksimal në frekuenca të larta), është më e dëmshme sesa zhurma me spektër të thellë (me intensitet maksimal në frekuenca të ulëta). Organizmi i njeriut është më i ndjeshmi në veprimin e zhurmës me frekuencë prej 4.000 Hz, kështu që kohëzgjatja e lejuar maksimale e ekspozimit kësaj zhurme është më e shkurta. Në tabelën 20-8 shihet se me rritjen e frekuencës së zhurmës, ulet intensiteti i lejuar maksimal i zhurmës dhe shkurtohet kohëzgjatja e lejuar maksimale e ekspozimit ditor të zhurmës.

Ekzaminimi i veprimit të zhurmës në organizëm përbëhet nga matja sasiore dhe cilësiore të aftësisë së mbetur të dëgjimit, dhe bëhet me metodën e pëshpëritjes dhe të folurit e zëshëm si dhe me diapazonin akusti apo me audiometër.

Për zbullimin, matjen dhe analizën e valëve të infrazërit dhe ultrazërit poashtu përdorën matësit e zhurmës, por me shtimin e

mikrofoneve membranat e të cilëve mund të shënojnë lëkundjet e ajërit të frekuencave të infrazërit dhe ultrazërit.

Tabela 20-11. *Kohëzgjatja e lejuar maksimale e ekspozimit zhurmës me intensitet dhe frekuencë të caktuar*

FREK-UENCA (HZ)	INTENSI-TETI (dB)	KOHA MAKSIMALE E LEJUAR E EKSPOZIMIT (min)
125	103	480
	125	120
1.000	90	480
	100	120
	105	60
	110	30
	115	15
4.000	85,5	480
	119	3

B. MATJA E MADHËSISË SË VEPRIMIT TË TEMPERATURËS SË AMBIENTIT

Veprimin e gjithëmbarshëm termik të ambientit në organizëm e vlerësojmë me ndiesi si të nxehtë, të ftohtë apo të këndshëm. Gjendja e këndshmërisë termike ekziston atëherë kur rregullimi i temperaturës së trupit arrihet krahas adaptimit fiziologjik minimal të organizmit ndaj ambientit. Për vlerësim, pos parametrave fizikë, janë të rëndësishëm edhe gjendja shëndetësore, gjinia, mosha, aktiviteti fizik dhe aklimatizimi. Veprim i njëjtë termik mund të shkaktohet me kombinimin e më shumë faktorëve të ndryshëm të ambientit kështu që nuk është i mundshëm vlerësimi përkatës i veprimit në bazë të njohjes vetëm të ndonjërit prej tyre. Meqë nuk ka aparat me të cilin kishim shënuar veprimin e përgjithshëm të të gjithë faktorëve termik të ambientit, është e nevojshme që, për vlerësimin objektiv të veprimit të tyre, të matet temperatura dhe lagështia e ajërit, shpejtësia e rrymimit të masave ajrore dhe rrezatimi termik.

Temperatura e ajrit mund të matet me termometër të zhivës, me termometër bimetalik apo me termoelement, kurse shprehet me shkallë të Celziusit (°C).

Lagështia relative (raporti midis sasisë absolute dhe asaj maksimale të avullit në ajër (në g/m^3) mund të përcaktohet me *higrometrin rotacional* apo me *higrometrin në qime (psihrometër)*.

Temperatura dhe lagështia relative e ajrit mund të regjistrohen përhershëm me *termotahigraf*.

Shpejtësia e rrymimit të ajrit regjistrohet me *katatermometër*. Në bazë të shpejtësisë së ftohjes së termometrit alkoolik më parë të zhytur në ujin e nxehtë dhe temperaturës së ajrit të matur me termometrin me zhivë llogaritet shpejtësia e rrymimit të ajrit.

Intensiteti i rrezatimit termik të ambientit shprehet me *temperaturën mesatare të rrezatimit*. Kjo është ajo temperaturë pranë së cilës rrezatimi i trupit të zi do të kishte intensitet të njëjtë. Temperatura mesatare mund të matet drejtpërdrejtë me termoelement me galvanometër, kurse për matjen e tërthortë përdoret *globus-termometri*.

Temperatura efektive është indeks subjektiv termik, i cili llogaritet nga të dhënat mbi temperaturën e ajrit, lagështinë relative dhe shpejtësinë e rrymimit të ajrit. Definohet si ajo temperaturë e ajrit të qetë, plotësisht të ngopur me avull, e cila do të shkaktonte ndjesi të njëjtë termike, siç e shkakton veprimi i gjithëmbarshëm i temperaturës, lagështisë dhe rrymimit të ajrit në vendin ku këto parametra maten.

Tabela 20-12. *Raporti midis intensitetit dhe Veprimit të rrymës elektrike*

INTEN-SITETI (mA)	ALTERNATIVE	NJËKAHORE
0,5	nuk ndjehet	nuk ndjehet
1,0	pragu i ndiesisë	nuk ndjehet
1,5	tërqethtë	nuk ndjehet
2,0	mpirje të duarëve	nuk ndjehet
3,5	ngërç i lehtë i parallërës	nuk ndjehet
4,0	parestezioni i parallërës	ndiesia e të nxehtit
5,0	tremor i duarëve, ngërç i parallërës	ndiesia e të nxehtit
7,0	zgjërim i ngërçit në parallërë	ndiesia e të nxehtit
10,0	ngërçet e duarëve, por viktima edhe vet mund të ndërprenë qarkun elektrik	ndiesia e të nxehtit
15,0	dhembja e fortë, ndërprerja e vështirësuar apo e pamundur e qarkut elektrik	ndiesia e shtuar e të nxehtit
20,0	kontrakcione të dhembshme, frymëmarrja e vështirësuar	ndiesia e shtuar e të nxehtit, dridhja e muskujve të dorës
25,0	paraliza e muskujve respirator	ngërçet e muskujve, frymëmarrja e vështirësuar
30,0	kufiri i lartë i tolerancës për njeriun	ngërçet e muskujve, frymëmarrja e vështirësuar
40,0	humbja e vetëdijes	ngërçet e muskujve, frymëmarrja e vështirësuar
100,0	vdekja për shkak të paralizës së muskujve respirator	paraliza e muskujve respiratorë, fibrilimi i zemrës
3000,0	aresti i zemrës	paraliza e muskujve respiratorë, fibrilimi i zemrës

Veprimi i gjithëmbarshëm varet nga kohëzgjatja e ekspozimit të organizmit parametrave termik të ambi-entit. *Kohëzgjatja e lejuar e ekspozimit* është e definuar me kohëzgjatjen mesatare të ekspozimit të nevojshëm që frekuenca e pulsit të rritet prej 70 deri 80 në 125 në minutë, kurse temperatura rektale prej 36,7 deri 37,2 °C në 38,3 °C. Njerëzit e rinj, të shëndoshë dhe të aklima-tizuar, pranë këtyre kushteve termike mund të mbajnë baraspeshën termike dhe të kryejnë punë me intensitet prej 1.005 kJ/m^2/orë (matur me masën e metabolizmit). Vetëm pas ngritjes së frekuencës së pulsit mbi 125/min., apo të temperaturës rektale mbi 38,3 °C zënë fill ndryshimet patologjike. Për punën me kohëzgjatje të shkurtër në ambientin e nxehtë, kufiri i lartë i qëndrueshmërisë është temperatura efektive prej 35 ºC.

Kufiri i poshtëm i qëndrueshmërisë në ambientin e ftohtë varet nga aktiviteti i muskujve dhe mbrojtja, të cilën e ofron veshja. Organizmi i njeriut në moshën 17 deri 40 vjeçare, më së miri i qëndron ekspozimit temperaturave të ulëta. Kur

temperatura e trupit ulet në 32 °C, shkaktohet dobësimi i funksioneve të trurit (turbullimi i vetëdijes, analgjezioni dhe halucinimet) dhe ngadalësimi i reflekseve. Me rastin e ftohjes së trupit në temperaturën prej 30 °C shkaktohet humbja e plotë e vetëdijes ("narkoza e ftohtë"), meqë është zvogëluar qarkullimi i gjakut nëpër tru, si dhe shpenzimi i oksigjenit. Në temperaturën e trupit prej 27 °C humbin reflekset, kurse në 26 °C humbet reakcioni pupilar. Zvogëlimi i temperaturës së trupit nën 25 °C shkakton vdekjen.

C. MATJA E VEPRIMIT TË INTENSITETIT TË RRYMËS ELEKTRIKE

Vlerësimi i veprimit të rrymës elektrike në organizëm, përfshinë matjen e intensitetit dhe tensionit të rrymës. Intensiteti matet me ampermetra dhe shprehet me ampera (A). Në tabelën 20-9 është paraqitur raporti midis intensitetit të rrymës dhe veprimit të saj në organizëm. Për veprim të njëjtë të rrymës në organizëm, është e nevojshme koha më e shkurtër e kontaktit, kur intensiteti i rrymës është më i madh. Tensioni i rrymës elektrike matet me voltmetra dhe shprehet me volte (V).

D. MATJA E INTENSITETIT DHE EFIKASITETIT TË VALËVE ELEKTROMAGNETIKE

1. Matja e intensitetit dhe veprimit të rrezatimit jojonizues

Për vlerësimin e veprimit të dritës së dukshme në organizëm, është e nevojshme të matet *intensiteti i dritës.* Kjo bëhet me aparatet, të cilët përmes fotoqelizës energjinë e pranuar të dritës e shndërrojnë në rrymë elektrike. Vlerat lexohen në kandela (cd). Aktinometrët (piranometrët), janë aparate për matjen e *intensitetit të energjisë së dritës*. Ata shënojnë intensitetin e rrezatimit në kohëzgjatje prej 60 sekondash nga sipërfaqja prej 10^{-4} m^2 e kthyer kah burimi i dritës.

Për vlerësimin e veprimit të *valëve të shkurtëra dhe të ultrashkurtëra,* duhet të matet intensiteti i *fushës elektromagnetike,* në të cilën gjendet organizmi. Intensiteti i fushës elektromanjetike rreth ndonjë burimi, e ashtuquajtura *dendësia e rrezatimit*, definohet si forcë dalëse e burimit për njësinë e sipërfaqes, kurse shprehet në vat në m^2 (W/m^2). Aparatet për matjen e intensitetit të fushës elektromagnetike kanë detektor të ndjeshëm në këtë pjesë të spektrit të valëve elektromagnetike dhe energjinë e pranuar e shndërrojnë në sinjal. Në regjionin rreth burimit të rrezatimit (p.sh, radarit), definohen zonat e rrezikut duke pasur parasysh forcën e rrezatimit dhe kohën e lejuar të qëndrimit.

Për matjen e energjisë së *rrezeve ultraviolete,* përdoren aparatet të cilët energjinë e absorbuar të kësaj pjese të spektrit në fotoqelizë e shndërrojnë në rrymën elektrike.

2. Matja e intensitetit dhe veprimit të rrezatimit jonizues

Për zbulimin e rrezeve α dhe β përdoret *numëruesi i Geiger-Muller-it*. Në gypin e mbushur me ajër, gjendet elektroda nën tension prej 1.200 deri 1,500 V. Aparati regjistron jonizimin e krijuar me zbërthimin e secilit atom.

Numëruesi scincilues është më i përshtatshëm për zbulimin dhe matjen e rrezeve-γ. Për shkak të veprimit të rrezeve jonizuese në kristal, p.sh. të natrium jodidit, në numëruesin scincilues zënë fill xixat. Duke kaluar nëpër amplifikator, sinjali përforcohet, shndërrohet në rrymë elektrike dhe kështu regjistrohet.

Rrezatimi jonizues shkakton nxiemje të filmit fotografik. Filmi një kohë lihet në kontakt me indin, i cili përmbanë substancën radioaktive dhe pastaj filmi zhvillohet. Në të do të zërë fillë nxiemja, dhe atë aq më e fortë aty ku ka më shumë radioaktivitet. Ky është principi i punës së *film-dozimetrit* për matjen e dozës mujore të rrezatimit, e kështu mund të përcaktohet edhe shpërndarja e substancës radioaktive në inde. Doza e veçantë e rrezatimit mund të përcaktohet me *elektroskopin e xhepit,* apo me *komorën jonizuese të xhepit*. Me rastin e ekspozimit rrezatimit radioaktiv shenohet dhe drejtpërdrejtë lexohet zvogëlimi i tensionit elektrik i komorës.

Prej ekspozimit burimit radioaktiv deri te zhvillimi i veprimit në organizëm, ekziston latenca e gjatë. Ndryshimet cilësiore dhe sasiore të limfociteve të gjakut periferik, janë ndër shenjat më të sigurta të marrjes së sasive të dëmshme të rrezatimit. Për shkak të mitozës së ngadalësuar apo e cila fare mungon, krijohen qelizat gjigante, me formë jo të rregullt dhe me më shumë bërthama.

Me qëllim të dozimetrisë së ashtuquajtur biologjike, qoftë me rastin e rrezatimit akcidental, apo me rastin e përcjelljes së gjendjes shëndetësore të personave profesionalisht të ekspozuar, në qeliza (limfocite), kërkohen aberacione strukturale të kromozomeve. Në të vërtetë, është treguar se numri i kromozomeve dicentrikë dhe unazorë rritet proporcionalisht me dozën e rrezatimit.

Veprim më të madh biologjik shkakton doza më e madhe e rrezatimit. Doza e njëjtë e gjithëmbarshme e dhënë disa herë në indin e njëjtë, shkakton veprim më të vogël. Më pak tolerohet rrezatimi i tërë organizmit. Rrezatimi i njëhershëm i tërë trupit, me të cilin absorbohet doza prej 3,5 Gy, në 50% të të rrezatuarve shkakton vdekje. Indet në rritje janë posaçërisht të ndjeshme në veprimin e rrezatimit. Rrezatimi i njëhershëm me të cilin shtatzëna absorbon dozën prej 3 Gy, mund të shkaktojë deformitete të ndryshme të lindura, apo vdekjen e embrionit. Në rastin e rrezatimeve të gjeneralizuara me të cilën merren 2 - 50 Gy, së pari zhvillohen shenjat e sëmundjes akute të rrezatimit, kurse me marrjen e dozave më të mëdha se 50 Gy, zë fill koma dhe vdekja para se të mund të zhvillohen veprimet tjera patologjike.

21

Faktorët etiologjik kimikë

Përmbajtja

I. Ksenobiotikët në ambient (R. Pleshina) 561
II. Raporti midis ksenobiotikëve dhe organizmit (R. Pleshina) ... 561
A. HYRJA NË ORGANIZËM 562
B. RAPORTI MIDIS DOZËS DHE VEPRIMIT 562
C. SHPËRNDARJA DHE ELIMINIMI 563
Ç. BIOTRANSFORMIMI 563
1. Detoksikimi 563
2. Bioaktivimi 563
3. Lidhja e ksenobiotikëve 564
4. Faktorët që ndikojnë në biotransformim 564
III. Mënyra e veprimit të ksenobiotikëve (R. Pleshina). 564
A. REAKSIONET ME ACIDET NUKLEINIKE 565
B. INKIBIMI I ENZIMEVE 565
C. PENGIMI I PRODHIMIT ENERGJETIK 566
Ç. PENGIMI I SINTEZËS SË PROTEINAVE 567
D. ÇRREGULLIMI I BARTJES SË OKSIGJENIT 567
E. ÇRREGULLIMI I PËRSHKUESHMËRISË SË MEMBRANËS 567
F. ÇRREGULLIMI I FUNKSIONIT TE RECEPTORËVE 567
IV. Selektiviteti i ksenobiotikëve (R. Pleshina) 567
V. Shenjat klinike të ekspozimit të tepruar ksenobiotikëve (R. Pleshina) 568
A. NEUROPATIA TOKSIKE 568
B. PNEUMOPATITË 568
C. NEFROPATIA 568
Ç. HEPATOPATITË 568
D. HEMATOPATITË 568
E. DERMATOZAT 569
F.TUMORET MALINJË 569
VI. Vlerësimi i rrezikut nga ksenobiotikët (R. Pleshina) 569
VII. Medikamentet dhe mekanizmat fispatologjikë (B. Vrhovac) 570
A.NDIKIMI I FAKTORËVE FISPATOLOGJIKË NË FATIN E MEDIKAMENTIT NË ORGANIZËM 570
1. Absorbimi i medikamentit 570
2. Shpërndarja e medikamentit në inde 570
3. Zbërthimi i medikamentit 570
4. Ekskretimi i medikamentit 571
B. ÇRREGULLIMET E FARMAKODINAMIKËS SË MEDIKAMENTIT NË SËMUNDJE 571
1. Çrregullimet e trashëguara 571
2. Çrregullimet respiratore 572
3. Dëmtimet e mëlçisë 572
4. Sëmundjet e sistemit digjestiv 572
5. Sëmundjet e zemrës 572
6. Çrregullimet tjera, të cilat ndryshojnë farmakodinamikën e medikamentit 573
C. ZVOGËLIMI I NDIESHMËRISË (TOLERANCËS) NË MEDIKAMENT 573
Ç. NDIKIMI I MOSHËS DHE GJINISË NË VEPRIMIN E MEDIKAMENTIT 573
D. VEÇORITË E NDIKIMIT TË MEDIKAMENTEVE NË SHTATZËNI 574

I. Ksenobiotikët në ambient

Shëndetin e njeriut e rrezikojnë shumë faktorë: ndikimet shoqërore, ekonomike dhe psikologjike, parazitët biologjikë, noksat fizike dhe kimike. Këto të fundit, janë pjesërisht pasojë e përparimit të teknologjisë, që pranë urbanizimit përcjellës, ekspansionit demografik dhe migrimit të popullatës, detyrimishtë dëmtojnë ambientin jetësor, apo me veprimet e veta të drejtpërdrejta shkaktojnë pasojat e padëshirueshme. Sipas njohurive të tashme, noksa kimike janë të gjitha ato substancat, të cilat janë në gjendje të shkaktojnë dëmtimin e strukturës apo funksionit të gjallë. Me fjalë të tjera, substanca e dëmshme nuk njihet vetëm me praninë e vet në organizëm, por duhet të shkaktojë dëmtimin e strukturës së gjallë apo ta çrregullojë funksionin. Me këtë rast, dëmtimi zë fill për shkak të reaksionit kimik të molekulës së huaj dhe molekulës nga organizmi.

Substancat, të cilat janë të huaja për sistemet biologjike quhen *ksenobiotikë.* Burimet e ksenobiotikëve në ambientin jetësor dhe të punës së njeriut janë të shumëfishtë. Këto janë shumë lëndë të para në industrinë kimike dhe të ngjashme, produktet e djegies, metalet toksike, pesticidet, por edhe shumë helme me prejardhje natyrore.

II. Raporti midis ksenobiotikut dhe organizmit

Që një substancë të mund të shkaktojë dëmtim të strukturës dhe funksionit të gjallë dhe kështu të mund të konsiderohet si noksë e dëmshme kimike, apo thjeshtë si

helm, duhet të ekzistojnë disa parakushte:

1. hyrja e mundësuar në organizëm dhe kalimi deri te vendi i veprimit;
2. përqëndrimi duhet të jetë mjaftueshëm i lartë;
3. duhet të jetë e aftë të reagojë me strukturat e rëndësishme të organizmit;
4. reaksioni kimik apo produktet e tija duhet ta çrregullojnë strukturën apo funksionin normal të organizmit.

Ksenobiotiku mund të veprojë në bërthamë, mitohondrie, ribozome, lizozome, membranën qelizore apo në receptorë. Me këtë rast mund të tregojë afinitet të posaçëm ndaj organit të posaçëm dhe kështu themi se p.sh. ndonjë substancë është neurotoksike, hepatotoksike, nefrotoksike, etj.

A. HYRJA NË ORGANIZËM

Para se të reagojë me ndonjë sistem në organizëm, secila substancë duhet të kalojë nëpër disa membrana (fig. 21-1). Pengesa e parë është epiteli mushkëror, mukoza e lukthit apo zorrëve, gjegjësisht lëkura. Pas kësaj, substanca arrinë në gjak apo limfë dhe me këto transportohet deri te vendi i veprimit. Kjo rrugë është aq më e lehtë, sa më e tretshme është substanca në ujë. Pastaj pason endoteli kapilar dhe membrana qelizore. Megjithëse për secilën membranë dhe për secilin bashkëdyzim ekzistojnë veçantitë, është i mundshëm edhe ndonjë përgjithësim.

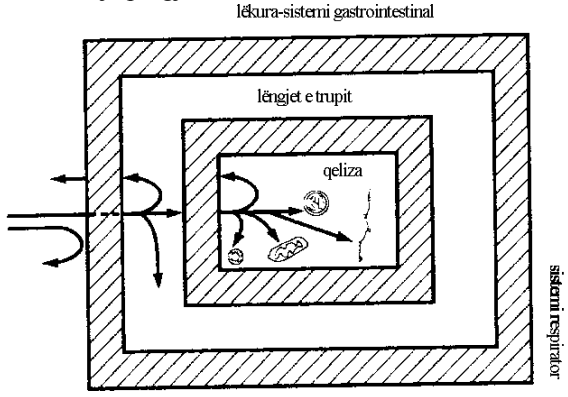


Figura 21-1. *Rrugët e ksenobiotikëve deri te sistemi i cakut*

Transporti pasiv membranor, është i kushtëzuar para së gjithash me gradientin e përqëndrimit të substancës gjegjëse kimike. Mënyra e tillë e transportit, para së gjithash vlenë për molekulat e vogla. Duke patur parasysh ndërtimin lipidik të membranës, shpërndarja e tretshmërisë lipidet-uji është faktori i dytë përkah rëndësia, i cili ndikon në shpejtësinë e kalimit të molekulave nëpër membranë. Meqë substancat mund të ekzitojnë në formën e jonizuar dhe atë të pajonizuar, kalimi i tyre nëpër membranë varet shumë nga pK e tyre dhe pH e mediumit. Kështu është p.sh. pranë pH 7 në formën e jonizuar për më se 99% të acidit benzoik dhe më pak se 1% të anilinës (që është bazë). Transporti aktiv për substancat toksike nëpër membranë është raritet i vërtetë.

Gjatë transportit me gjak apo limfë, shumë substanca toksike lidhen në formë reversibile për proteinat e plazmës. Në disa raste ky është mekanizëm i dobishëm dhe i përshtatshëm, me të cilin shtyhet reagimi i noksës kimike me sistemin e cakut, kurse në rastet tjera është mekanizëm i dëmshëm, meqë shtyhet fillimi i veprimit të mekanizmave detoksikues.

Substancat në organizëm mund të hyjnë me ushqim dhe ujë (rruga digjestive), ajër (epiteli respirator), apo pas kontaktit (lëkura, mukozat). Futja e substancave të dëmshme me cilëndo nga rrugët e përmendura mund të jetë pasojë e ekspozimit profesional apo të rastësishëm (por mund të jetë edhe pasojë e ekspozimit të përhershëm), të cilit i është nënshtruar popullata e përgjithshme. Andaj, ekspozimi i noksave kimike praktikisht ndahet në: *helmimet akute*, të cilat rëndom përfshijnë dozat e mëdha (homicide, suicide, akcidentale), *helmimet profesionale*, rëndom me doza mesatare (ekspozimi më i gjatë në mesin e punës) dhe ekspozimet shumë të gjata të popullatës që përfshijnë dozat e vogla (me ujë, ushqim, ajër). Në cilindo rast, veprimi i shkaktuar do të varet nga doza, lloji i noksës kimike, nga mekanizmat detoksikues dhe aftësia shëruese e organizmit.

B. RAPORTI MIDIS DOZËS DHE VEPRIMIT

Sot ekzistojnë dy koncepte të ndryshme për raportin midis dozës dhe veprimit. Sipas njërës, të ashtuquajturës *hit-teorisë*, mjafton një molekulë për të shkaktuar veprimin, natyrisht nëse molekula e tillë arrinë në kohë të duhur dhe reagon me strukturë të duhur në organizëm. Kjo teori ka gjetur përkrahësit e vet, posaçërisht në karcinogjenezë dhe mutagjenezë. Sipas konceptit tjetër, në organizëm gjithëherë dhe për secilën substancë duhet të ekzistojë pragu i caktuar i përqëndrimit, nën të cilin mekanizmat homeostatikë mund t`i pengojnë veprimet e dëmshme. Është i njohur fakti se disa substanca në doza të vogla janë mëse të nevojshme për organizmin, siç janë arseni apo seleni dhe për të cilat më herët është ditur ekskluzivisht për veprimin toksik të tyre.

Sot, shumica e toksikologëve konsiderojnë se veprimi i ksenobiotikëve është proporcional me dozën e aplikuar, gjegjësisht kohëzgjatjen e kontaktit të ksenobiotikut dhe indit. Kështu është aprovuar vërtetimi i vjetër se vetëm doza e bënë një substancë helm.

Sipas disa llogarive, duket se janë të nevojshme së paku 10^4 molekula të substancës biologjikisht aktive, që në qelizë të shkaktohet veprimi toksikologjik apo farmakologjik. Meqë organizmi (njeriu prej 70 kg) ka përafërsisht 6 x 10^{13} qeliza,

pranë shpërndarjes uniforme, për veprim biologjik nevojiten 8,6 x 10^{15} molekula të një substance për kg të masës trupore.

C. SHPËRNDARJA DHE ELIMINIMI

Pas absorbimit nëpër membranat biologjike, substanca shpesh në mënyrë jospecifke lidhet për proteinat e plazmës, më së shpeshti për albumine dhe në këtë mënyrë shpërndahet nëpër organizëm. Për shkak të afinitetit proporcionalisht të dobët për albuminë, molekulat e tilla lehtë kalojnë edhe në strukturat tjera biologjike për të cilat kanë afinitet më të madh. Për shkak të tretshmërisë së ndryshueshme, disa substanca arrijnë në indin dhjamor dhe atje deponohen për një kohë më të gjatë (për shembull, karbohidratet e kloruara), derisa nuk krijohen kushtet për mobilizimin e tyre. Metalet e rënda dyvalente shpesh deponohen në eshtra në vend të kalciumit (plumbi, stronciumi) prej kah vështirë lëvizin. Arseni do të fundërohet në proteinat e keratines (flokët, thonjtë).

Disa substanca bioaktive pas veprimit eliminohen nga organizmi, më së shpeshti me urinë, në masë më të vogël me jashtëqitje, kurse shumë rrallë edhe me ekspirium. Kushtet e eliminimit të helmeve më së shpeshti varën nga aftësia funksionale e veshkëve dhe lidhja e helmeve për makromolekula, gjë që vendos për mundësinë e kalimit nëpër membranën glomerulare.

Mbajtja e substancës apo metaboliteve të saja në ndonjë organ apo ind nuk është vetëvetiu provë se kjo substancë është e dëmshme për organizëm. Kjo njësoj ka të bëjë edhe me veprimin e pritur të dobishëm të ndonjë medikamenti, meqë as atëherë prezenca nuk është provë se kjo substancë është e dobishme.

Ç. BIOTRANSFORMIMI

Shndërrimi i një substance në organizëm, rëndom e zvogëlon dhe shumë rrallë e rritë aktivitetin e saj. Në rastin e parë, flasim për detoksikimin, kurse në të dytin për biotransformimin.

1. Detoksikimi

Dy mekanizma janë detoksikues themelorë: në njërin rast substanca e dëmshme i nënshtrohet procedurave të thjeshta kimike, siç janë oksidimi, redukimi apo hidroliza (reaksionet josintetike), kurse në të dytin substanca bioaktive lidhet me ndonjë bashkëdyzim endogjen siç janë glukuronidi, cisteina dhe të ngjashme (reaksionet sintetike). Jo rrallë produkti metabolik i krijuar me mënyrën e parë inaktivohet më tej me mënyrën e dytë. Pos ndryshimit të ndërtimit të substancës së dëmshme, shpesh edhe rritet tretshmëria së pari në lipide (kalimi më i lehtë nëpër membranën qelizore) e pastaj në ujë (më lehtë eliminohet me veshkë).

Duke marrë parasysh vendin ku ngjanë detoksikimi, e dallojmë detoksikimin mikrosomal (rrjeta endoplazmatike) dhe jomikrosomal (mitohondriet, citozoli, plazma e gjakut). Mëlçia është organi kryesor, megjithëse jo i vetmi, ku vijon biotransformimi (shih kapit. e 30-të, I. C1); ky mund të zhvillohet në gati të gjitha organet, por për shumë bashkëdyzime kjo është pjesa e parëndësishme.

Detoksikimi mikrosomal vijon pran veprimit katalizator të enzimeve të ndryshme specifike të lidhura për rrjetën e lëmuar endoplazmatike. Meqë në rastin e izolimit të pjesës qelizore, rrjeta endoplazmatike gjendet në fraksionin mikrosomal (shih fig. 3-12), këto enzime quhen me emër të përbashkët mikrosomal, megjithëse mikrosomet si organele nuk ekzistojnë në qelizë. Midis tyre janë më të përfaqësuara oksidazat me funksione të ndryshme specifike kështu që rëndom në literaturë hasen me emrin *mfo* (prej angl. mixed function oxydases), gjegjësisht në kohë të fundit *monooksidaza polisubstrate.* Reaksionet oksidative përfshijnë dezaminimin, oksidimin e unazës aromatike, oksidimin e sulfateve dhe të alkoolit, si dhe hidroksilimin. Reaksionet e redukimit janë dukshëm më të rralla. Aldehidet shndërrohen në alkoole, lidhjet e dyfishta ngopen kurse grupet nitro redukohen në amine. Reaksionet e oksidimit dhe redukimit mund të vijojnë deri në CO_2 dhe ujë, apo mund t`i paraprijnë reaksioneve, gjegjësisht konjugimit me bashkëdyzimet endogjene.

Monooksigjenazat polisubstrate përmbajnë citokrom P-450. Shpesh sipas këtij citokromi, monooksigjenazat polisubstrate quhen edhe enzimet P-450.

Krijimi i enzimeve mikrosomale mund të stimulohet me të madhe me substanca të ndryshme. Kjo është e përcjellë me proliferimin e rrjetës së lëmuar endoplazmatike, gjë që ka për pasojë rritjen e vëllimit dhe peshës së organit, më së shpeshti të mëlçisë. Prej bashkëdyzimeve, të cilat mund të indukojnë enzimet mikrosomale të mëlçisë, duhet theksuar fenobarbitonin dhe karbohidratet e kloruara. Në minjët e mëdhej e të rinj aplikimi i fenobarbitonit gjatë disa ditëve ka për pasojë rritjen e peshës së mëlçisë për 30%, kurse sasitë e proteineve mikrosomale edhe për 80%. Mirëpo, ekziston edhe një numër i madh i bashkëdyzimeve, të cilat inkibojnë veprimin e enzimeve mikrosomale. Ky është disulfidi i barbitonit, i cili gjindet në ajër si papastërti, posaçërisht në ambientin e qyteteve si produkt i djegies së lëndëve djegëse fosile. Ka edhe medikamente, të cilët e ulin aktivitetin e enzimeve mikrosomalë siç është kloramfenikoli dhe fenilbutazoni.

Enzimet mikrozomalë janë të përfshirë edhe në inaktivimin e medikamenteve. Gjysmëkoha e mbajtjes së disa medikamenteve në plazmë (p.sh. antipirina), mund të shkurtohet apo zgjatet për disa herë me premedikacionin e thjeshtë me stimulatorët apo inkibitorët e enzimeve mikrosomalë (shih kapit. e 1-rë, III. B).

2. Bioaktivimi

Bioaktivimi i një substance, e cila me këtë bëhet më toksike se ajo paraprake, më së miri mund të shpjegohet në shembullin e sintezës letale. Acidi fluoro-octen,

vetëvetiu nuk është toksik, por në organizëm përmes fluoro-acetil-koenzimit-A shndërrohet në acidin fluoro-acetik. Me të hyrë në ciklin e Krebsit, nuk mund të kryej funksionin e acidit askorbik, me çka zë fill ngecja në funksionimin e ciklusit, meqë frenohet bartja e grupit OH nga citrati në izocitrat. Mu ky mekanizëm i *sintezës letale* është shkak se shumë bashkëdyzime të fluorit janë shumë helmues. Shumica e karcinogjenikëve kimikë, nuk janë aktiv dhe vetëm me biotransformim kalojnë në bashkëdyzime aktive (shih kapit. e 19-të, I). Hepatotoksiciteti i shumë bashkëdyzimeve është pasojë e bioaktivimit të tyre në mëlçi (shih kapit. e 30-të, I. C1).

3. Lidhja e ksenobiotikëve

Lidhja e bashkëdyzimeve helmuese apo metaboliteve të tyre që janë produkt i reaksioneve të përshkruara për substancat endogjene vijon po ashtu në mëlçi, por dukshëm edhe në veshkë. Midis këtyre reaksioneve më të rëndësishmet janë ato në të cilat bëjnë pjesë glukuronidet, glicina dhe cisteina. Këtu bëjnë pjesë edhe proceset e acetilimit dhe metilimit. Secilin prej këtyre reaksioneve të konjugimit e kushtëzon ekzistimi i grupit reaktiv kimik në molekulë (OH^-, NH_2, -COOH, SH, etj.), me të cilën mund të reagojë molekula për konjugim. Në të vërtetë, procesi i konjugimit përbëhet prej bartjes së molekulës konjuguese të lidhur për koenzim në molekulën e huaj, e këtë proces e katalizon transferaza specifike.

4. Faktorët që ndikojnë në biotransformim

Shumë faktorë mund të ndikojnë në biotransformim. Për shembull, mosha e organizmit është shumë e rëndësishme. Në të sapolindurin, aktiviteti i enzimeve mikrosomale dhe enzimeve përgjegjëse për korrigjim është shumë i vogël, kështu që ky është shkak që shumë substanca kimike janë dukshëm më të rrezikshme për të sapolindurit, sesa për grupet më të moshuara. Inflamacionet kronike dhe sëmundjet degjenerative të parenkimit (p.sh. ciroza), poashtu me të madhe do ta zvogëlojnë potencialin detoksikues të mëlçisë (shih kapit. e 30-të, I. C). Ekzistojnë edhe dallimet gjenetike në sintezën e enzimeve të veçanta, të cilat janë të rëndësishme dhe të pakompensueshme në detoksikimin e molekulave të veçanta. Ndikimi i çrregullimeve gjenetike në metabolizëm është shumë më mirë i njohur për medikemante sesa për helme. Për shembull, aktiviteti i zvogëluar i acetil-CoA-transferazës në mëlçi, e cila acetilon dhe kështu i detoksikon ksenobiotikët, është i lidhur me helmueshmërinë e shtuar të disa medikamenteve. Kështu, te personat që janë acetilator "të ngadalshëm" të *izoniazidit*, ky tuberkulostatik me rastin e aplikimit për një kohë më të gjatë, më shpesh shkakton neuropati toksike. Gjinia po ashtu dukshëm ndikon në detoksikimin e substancave të veçanta të huaja. Për shembull, insekticidi organofosfatik, *parationi* është më pak helmues për mashkullin sesa për femrën e miut të madh, por nuk ka dallim për metabolitin e tij bioaktiv *paraoksonin*. Shumë faktorë të ambientit, si të ftohtit, zhurma e të ngj., të cilët shkaktojnë stres të organizmit, mund të ndikojnë dukshëm në detoksikim.

Biotransformimi ka kapacitetin e vet, në të cilin mund të ndikohet. Si shembull mund të shërbejë detoksikimi i cianideve. Sasitë e vogla të cianideve, të cilat janë të pranishme në shumë lloje të pemëve dhe perimeve, nuk i bejnë dëm njeriut, meqë lehtë eliminohen nga organizmi, Në të vërtetë, me ndihmën e enzimit rodanazës, cianidet lidhen për tio-grupet, kështu që krijohen tiocianatet, të cilat praktikisht nuk janë të dëmshme dhe ekskretohen me urinë. Në rastin e marrjes së sasive më të mëdha të cianideve në organizëm shkaktohet helmimi jo për arsye se rodanaza nuk është mjaftueshëm aktive, por për shkak se nuk ka sa duhet tio-grupe të cilat janë akceptorë të cianideve. Nëse në organizëm futen sasi të mjaftueshme të tio-grupeve, helmueshmëria e cianideve zvogëlohet dukshëm.

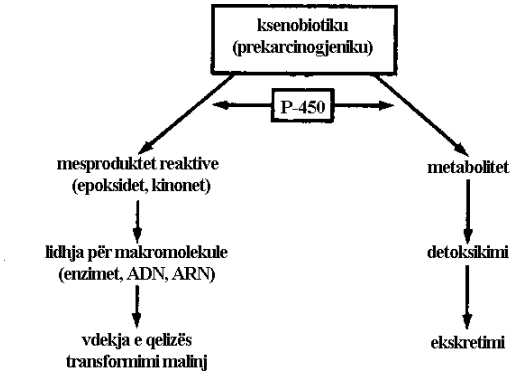


Figura 21-2. *Biotransformimi i ksenobiotikëve*

Kapaciteti i biotransformimit rritet me indukimin e enzimeve kurse zvogëlohet me kompeticionin e ksenobiotikëve për vendet aktive të enzimeve. Kjo shkakton interakcione të ndryshme midis ksenobiotikëve (helmet, medikamentet), të cilët me të madhe ndryshojnë aktivitetin e tyre (shih kapit. e 2-të, III. B).

III. Mënyra e veprimit të ksenobiotikëve

Vetëm një numri të vogël të bashkëdyzimeve kimike ia njohim mekanizmin e veprimit. Marrë në përgjithësi, secili ksenobiotik duhet të jetë i aftë të reagojë me ndonjë molekulë të rëndësishme, apo më pak të rëndësishme në organizëm. Sa më i shpejtë që është reaksioni, dhe sa më e rëndësishme që është molekula në organizëm, efekti është më i madh. Nga mundësia e përtëritjes varet se a do të jetë apo nuk do të jetë veprimi i përmirësueshëm.

Veprimet specifike janë të shkaktuara me reaksionet specifike vetëm me një tip të molekuleve. Mirëpo, ka shembuj që veprimet e tilla mund të janë të ndryshme, si pasojë e reagimit të shumëfishtë. Ky para së gjithash është inkibimi i acetilkolinesterazës në sinapsa (që shkakton grumbullimin e acetilkolinës në sinapsë), pastaj inkibimi i esterazave, të cilat janë fortë të lidhura në membranat qelizore në sistemin nervor, kurse janë të ndieshme në veprimet toksike të ksenobiotikëve (NTE, nga angl. Neurotoxic Target Esterazes), që kanë për pasojë neuropatinë e vonuar dhe përfundimisht ky është alkilimi i acideve nukleinike me karcinogjenezën e mundshme kimike. Këtu do të përshkruajmë vetëm disa mekanizma themelorë të interakcionit të ksenobiotikëve me organizmin dhe të japim disa shembuj.

Rruga dhe veprimet e ksenobiotikëve janë treguar në mënyrë shematike në figurën 21-3.

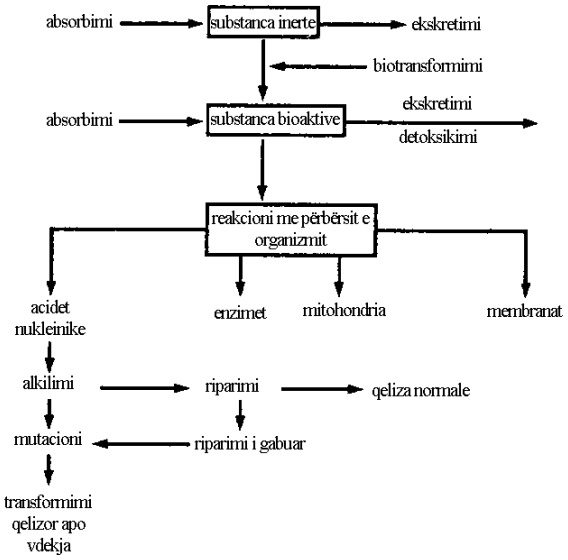


Figura 21-3. *Rruga dhe veprimet e ksenobiotikëve në organizëm.*

A. REAKSIONI ME ACIDET NUKLEINIKE

Njëri nga veprimet më të rëndësishëm të disa substancave, bazohet në reaksionet e acideve nukleinike me dhënien konsekuente të grupeve alkile dhe arile bazave purine dhe pirimidine. Dhënia e grupeve alkile, më së shpeshti metalike, quhet *alkilim*, kurse dhënia e grupeve arile *arilim.* Alkilimi sot është ngusht i lidhur me proceset inicuese të mutagjenezës dhe të karcinogjenezës kimike. Shumica e substancave kimike, të cilat kanë veti të forta alkilizuese janë mutagjenë dhe karcinogjenë. Kështu p.sh. bashkëdyzimet dialkil-nitroze, posaçërisht dimetil-nitrozamina, janë bashkëdyzime të pranuara karcinogjene (shih kapit. e 2-të, I. A dhe kapit. e 19-të).

Dimetil-nitrozamina është molekulë shumë e vogël prej vetëm 11 atomeve [$(CH_3)_2$-N-N=O)], por është shumë reaktive; e metilon bazën purine guaninën. Pas aplikimit të njëhershëm (në kafshë), në organizëm nuk mund të zbulohet pas 12 orëve, por në çdo të pestën kafshë pas disa muajve prej injektimit mund të konstatohet tumori malinj i veshkës, apo mëlçisë. Pikërisht thjeshtësia e kësaj karcinogjeneze efikase e molekulës ka mundësuar ekzaminime të shumëta të mekanizmit të karcinogjenezës kimike.

Sintezën e bashkëdyzimeve nitroze mund ta shkaktojnë edhe proceset shumë të thjeshta. Burim për sintezën e tillë janë grupet amine, me të cilat janë të pasura proteinat, që janë të shpeshta edhe në medikamente. Edhe bashkëdyzimet tjera të azotit po ashtu janë të përhapura gjerësisht; nitratet përdoren mjaft si konzervanse në përpunimet e mishit. Në mjedisin shumë të thartë me pH 1-2 është e mundshme (dhe e vërtetuar) sinteza e bashkëdyzimeve nitroze dhe ate prej grupeve amine dhe nitrateve, gjegjësisht nitriteve. Thartësia e lukthit normoacid, e posaçërisht atij hiperacid, ofron kushte të kënaqshme për sintezën e tillë.

Aflatoksinën B1 e prodhon këpurdhëza *Aspergillus flavus.* Mikotoksina e tillë (helmi i këpurdhëzës), lidhet për guaninet e ADN-it dhe shkakton mutacione (tranzicioni G → T). Në pjesët tropike (Azia juglindore, Afrika), kjo këpurdhëz kontaminon ushqimin e deponuar, kështu që popullata i është ekspozuar aflatoksinës, gjë që edhe vihet në lidhshmëri me frekuencën më të madhe të karcionomën e mëlçisë në këtë anë të botës.

B. INKIBIMI I ENZIMEVE

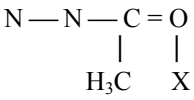
Shumica e pasojave toksike në organizëm, janë të shkaktuara me çrregullimin e funksionit normal të sistemeve të veçanta enzimatike. Njëri nga mekanizmat më së miri të studiuar të inkibimit enzimatik, gjithësesi është inkibimi i enzimit me rëndësi vitale, acetilkolin-esterazës. Acetilkolin-esteraza (EC 3.1.1.8), hidrolizon transmitorin nervor acetilkolinën, pasi ky shkakton depolarizimin në membranën postsinaptike. Inkibimi i acetilkolin-esterazës, apo zvogëlimi i aktivitetit të saj shkakton grumbullimin e acetilkolinës në sinapsën kolinergjike dhe depolarizimin e përhershëm të saj.

Bashkëdyzimet, të cilat inkibojnë acetilkolinester-azën quhen me emrin e përbashkët *antikolinesterazat.* Në kohën e sotme, bashkëdyzimet antikolinesteraze shfry-tëzohen shumë si pesticide në bujqësi dhe shëndetësinë publike, kurse mund të gjenden edhe si prodhime të pirolizës së masave plastike. Në praktikë, shpesh ngjajnë helmimet, posaçërisht në rajonet bujqësore.

Dy grupe të antikolinesterazave, me dallime të rëndësishme, sot përdoren si insekticide: estret e acidit fosforik me formulën strukturale:

$$\begin{array}{c} OR_1 \\ | \\ R_2O - P = O \\ | \\ X \end{array}$$

dhe estret e acidit karbamin, formula strukturale e të cilëve është:



Të parët kanë emër të popullarizuar bashkëdyzimet organofosfate, kurse të dytët karbamate.

Kur qendra aktive e acetilkolin-esterazës (EH), vihet në reaksion me bashkëdyzimet inkibitore organofosfate apo me karbamate (AX), pas kompleksit reverzibil zë fill enzimi i inkibuar (EA) dhe produkti (XH). Kur inkibitori është bio-estër i acidit fosforik, atëherë themi se acetilkolin-esteraza është e fosforilizuar, kurse kur kjo ka qenë estër karbamat, atëherë është i karbamiluar. Në që të dyja rastet, qendra aktive e enzimit është e zënë me mbetjen acilike të estrit, kështu që thjeshtë themi se acetilkolin-esteraza është (EA) e aciluar. Ecuria e reaksionit është prezentuar me ekuacionin:

$$EH + AX \xrightarrow{k_a} EA + XH$$

Reaksioni i dhënë është progresiv dhe është i varshëm nga temperatura, kurse konstanta e shpejtësisë së reaksionit (k_a), është karakteristikë e veçantë e secilit inkibitor të veçuar. Sa më të madhe që një inkibitor e ka konstantën e shpejtësisë së acilimit, aq inkibitor më i mirë është. Derisa acetilkolin-esteraza është e aciluar, është e humbur për funksion; fati po ashtu i varet nga vetitë e inkibitorit. Enzimi i aciluar mund të reagojë me ujë dhe në tërësi të riaktivohet siç është dhënë në ekuacion:

$$EA + H_2O \xrightarrow{k_a} EH + AOH$$

Përfundimi i tillë është shumë i volitshëm, meqë në organizëm përtrihet enzimi aktiv për reaksionet e përsëritura; ngjanë rëndom kur inkibitori ka qenë karbamat monomer.

Mirëpo, fati i acetilkolin-esterazës së fosofirzuar mund të jetë i dyllojshëm: sikur i përshkruari apo në vend të enzimit shkëputet një grup alkokoksi (OR_1 apo OR_2), kështu që atëherë enzimi mbetet pakthyeshëm i inkibuar. Dukurinë e tillë e quajmë plakja e enzimit, kurse ecuria dhe shpejtësia e reaksionit të tillë po ashtu varën nga lloji i inkibitorit.

Plakja e enzimit është karakteristikë e veçantë e veprimit të helmeve luftarake (somani, sarini, tabuni, VX). Kohëzgjatja e këtij reaksioni në aplikimin e tyre matet me minuta, kurse riaktivimi spontan i enzimit të fosforilizuar është i padukshëm dhe shumë i ngadalshëm. Mirëpo, ekzistojnë edhe insekticidet organofosforike të cilët mund të fosforilojnë acetilkolin-esterazën, në mënyrë që ajo pjesërisht të plaket. Në raste të tilla është shumë e rëndësishme njohja e raporteve të shpejtësive të dy reaksioneve. Njohja e konstantës së shpejtësisë së acilimit (k_a) dhe konstantës së shpejtësisë së reaksionit (k_r), si dhe konstantës së shpejtësisë së plakjes është kushti themelor për vlerësimin e veprimit të një antikolinesteraze në insekte dhe në njeriun.

Në enzimet, mund të veprojnë shumë substanca. Nga shpejtësia e inkibimit, mundësia e riaktivimit spontan apo terapeutik dhe nga rëndësia fiziologjike e enzimit, varet se a do të zhvillohen ndryshime të dukshme reverzibile apo ireverzibile.

Kështu p.sh. arseni në doza të mëdha inkibon enzimet me grupet SH, para së gjithash dehidrogjenazën piruvike dhe fosfatazën. Te të helmuarit, rritet përqëndrimi i piruvateve, kurse zvogëlohet frymëmarrja indore, gjë që shkakton ndryshime të llojllojshme funksionale dhe morfologjike. Dëmtimi biokimik, pa dyshim është i lidhur me inkibimin e grupeve sulfhidrile me arsenin trevalent. Klinicistët kanë vërejtur se polineuropatia arsenike është e ngjashme me atë në sëmundjen beri-beri. Kjo është për arsye se arseni trevalent inkibon dehidrogjenazën piruvike me lidhje për grupet e saja sulfhidrile, kurse mungesa e tiaminës ka për pasojë mungesën e koenzimit në këtë sistem (shih kapit. e 6-të, II. A2a).

Lewisit është helm i luftës, i cili përmban arsen. Për t'u neutralizuar arseni, i ofrohen grupet sulfhidrile, kështu që është krijuar antidoti *British Anti Lewisi* (BAL) i cili është dimerkaptopropanol.

C. PENGIMI I PRODHIMIT ENERGJETIK

Helmet e shumëta në mënyra të ndryshme mund të pengojnë prodhimin energjetik. Kositari dhe kripërat e tij nuk janë shumë toksikë, ndërsa për shkak të efikasitetit të tyre sot përdoren gjithnjë e më shumë, posaçërisht si pesticide (muluskicid apo fungicid). Mirëpo, është konstatuar se bashkëdyzimet alkile kositrene janë shumë helmuese për njeriun dhe për kafshët eksperimentale, meqë shkaktojnë edemën e substancës së bardhë te trurit. Ato në mitohondrie e çrregullojnë procesin e fosforilimit oksidativ, por edhe metabolizmin e glukozës në tru. Këtë e arrijnë ashtu që veprojnë si ndarës të fosforilimit oksidativ (angl. uncoupler, shih kapit. e 4-të, III).

Dinitro-ortokrezoli (DNOC) është insekticid, i cili përdoret shumë në pemëtari për stërpikjen dimërore të pemëve. Helmimet nuk janë të rralla, kurse pasqyra klinike e tyre bënë shumë përshtypje. Në sisorë, ky bashkëdyzim pengon krijimin normal të fosfateve të pasura me energji, meqë vepron si helm ndarës. Energjia e cila krijohet me metabolizmin oksidativ lirohet në formë të nxehtësisë, kështu që pasqyrën klinike e shënon hiperpireksia dhe vështirë dallohet nga hipertireoza. Për shkak të lirimit të madh, por të padobishëm të energjisë DNOC një kohë është përdorur si mjet për humbje të peshës së trupit.

Çrregullimi më drastik i prodhimit energjetik, zë fill në rastin e ekspozimit të tepruar cianideve. Cianidet në ambientin ku jeton njeriu gjenden në forma të ndryshme: si prodhime anësore industriale, si fumigantë, apo në sasi të vogla si pjesë përbërëse e shumë llojeve të ushqimit. Në organizëm, ata në mënyrë kovalente lidhen për hekurin trevalent në citrokromin e citokrom C-oksidazës, duke e pamundësuar në këtë mënyrë bartjen normale elektronike dhe shfrytëzimin e oksigjenit. Meqë ngopja e hemoglobinës me oksigjen nuk është e çrregulluar deri në ndaljen e frymëmarrjes, në stadin fillestar nuk ka cianozë.

Në gjendjen e tillë urgjente është më se e nevojshme të lirohet hekuri nga citokromi, gjë që arrihet me shndërrimin e hekurit dyvalent nga hemoglobina në atë trevalent. Hekuri trevalent në methemoglobinë është në

gjendje kompeticioni me hekurin trevalent të citokromeve për tërheqjen e cianideve nga citokromi, me çka citokromet lirohen për funksionin e vet të bartjes së elektroneve. Methemoglobinemia shkaktohet me amil-nitrite apo me nitrite të tjera. Methemoglobinemia jatrogjene më tej mjekohet me aplikimin intravenoz të tiosulfatit të natriumit; enzimi rodanaza katalizon reaksionin e tiosulfateve dhe cianideve të liruara me disocimin e cian-methemoglobines, kurse rodanidet e krijuara eliminohen lehtë me urinë.

Ç. PENGIMI I SINTEZES SË PROTEINAVE

Ka shumë ksenobiotikë të cilët në mënyra të ndryshme e çrregullojnë sintezen e proteinave (shih kapit. e 2-të, IV). Këto, para së gjithash janë bashkëdyzimet alkilizuese (nitrozaminet, citostatikët). Edhe disa produkte të këpurdhave helmuese (pupëza e gjelbërt, *Amanita phalloides*), siç është α-amanitina termostabile, e ndalin transkripcionin. Shumë metabolite toksike dytësore të mykut (mikotoksinet), po ashtu e pengojnë sintezen e proteinave dhe kjo posaçërisht ka të bëjë me procesin e inicimit të molekulës proteinike. Toksina e difteries dhe ricina nga farët e ricinusit, inkibojnë në mënyrë shumë specifike faktorin elongues 2 dhe në këtë mënyrë e bëjnë të pamundshëm translokimin e ribozomeve, gjegjësisht elongimin e polipeptideve. Metalet e rënda, posaçërisht kadmiumi dhe zhiva, në përqëndrimet më të mëdha shkaktojnë shkatërrimin e poliribozomeve.

D. ÇRREGULLIMI I BARTJES SË OKSIGJENIT

Për shkak të afinitetit të madh të monoksidit të karbonit ndaj hekurit të hemoglobinës, qysh edhe në përqëndrimet e vogla të gasit helmues krijohet karboksihemoglobina dhe bëhet i pamundur furnizimi i periferisë me oksigjen (shih kapit. e 4-të, II. B2b).

Nitritet, të cilët ndonjëherë si ndotës mund të gjenden edhe në ujërat e bunareve, shkaktojnë oksidimin e hekurit të hemoglobinës dhe krijimin e methemoglobinës.

As karboksihemoglobina dhe as methemoglobina, nuk janë në gjendje të bartin oksigjenin në valencën e lirë të hekurit. Andaj edhe simptomet do të varen nga përqindja e hemoglobinës së zënë dhe nga kohëzgjatja e gjendjes.

E.ÇRREGULLIMI I PËRSHKUESHMË-RISË SË MEMBRANËS

Aktiviteti i shumë ksenobiotikëve bazohet në çrregullimin e përshkueshmërisë së sistemeve membranore. Në mesin e tyre, posaçërisht dallohen labilizatorët e membranave lizozomale, që ka për pasojë daljen e enzimeve katalizatorë në qelizë (shih kapit. e 3-të, III). Këtu bëjnë pjesë edhe substancat, të cilat e lirojnë histaminën (p.sh. helmi i bletës). Çrregullimi i përshkueshmërisë për katione në membranat aksonale, ka për pasojë ndryshimin e përçueshmërisë aksonale. Në këto mekanizma, bazohen veprimet periferike të insekticideve nga grupi i hidrateve të karbonit të kloruara dhe piretrina.

F. ÇRREGULLIMI I FUNKSIONIT RECEPTOR

Ksenobiotikët, për të cilët padyshim është vërtetuar se pengojnë funksionin e receptorëve, nuk janë të shumtë. Këto para së gjithash janë substanca, të cilat kanë përmbajtje dhe veprim të ngjashëm me hormonet e veçanta, posaçërisht ato steroide. Disa helme me prejardhje natyrore, kanë specificitet të lartë për receptorët; shembull është lidhja ireverzibile e α-bungarotoksinës (helm i gjarpërit indas Bungarus cearuleus), për receptorët acetilkoline në membranat postsinaptike.

IV. Selektiviteti i ksenobiotikëve

Toksiciteti selektiv, është dëmtim i një lloji të strukturës së gjallë, derisa në të njëjtën kohë struktura tjetër është plotësisht e ruajtur.

Selektiviteti i veprimit ka të bëjë me parazitin në organizëm apo jasht tij, me hiperfunksionin apo hipofunksionin e ndonjë sistemi, apo me rritjen e pakontrolluar të indeve a pjesëve të organeve të veçanta.

Selektiviteti i ndonjë substance biologjikisht aktive në raport me dëmtuesin bazohet në ate se: a) substanca biologjikisht aktive, para së gjithash grumbullohet në dëmtuesin, b) substanca biologjikisht aktive mund të reagojë vetëm me strukturat dhe sistemet të cilat ekzistojnë në dëmtuesin e jo edhe në shtëpiakun dhe c) kjo substancë e dëmton strukturën dhe funksionin e rëndësishëm për dëmtuesin, por jo edhe për shtëpiakun.

Shembulli më i mirë për toksicitetin selektiv në organizëm, janë anestetikët e përgjithshëm. Sa më në mënyrë selektive të veprojë në sistemin qendror nervor një substancë dhe më pak në sistemet tjera, aq anestetik më i mirë është, nëse veprimi toksik në sistemin nervor qendror është plotësisht reverzibil. Shembulli tjetër i toksicitetit selektiv janë antiparazitët. Me këtë rast, antiparaziti është aq më i mirë, sa më selektiv që është, gjegjësisht sa më shumë që vepron në parazit e më pak në shtëpiakun, por edhe sa më ireverzibil të jetë veprimi në parazit. Shembulli i tretë i toksicitetit të dëshiruar selektiv janë pesticidet, shembulli i katërt janë kemoterapeutikët, sulfonamidët, antibiotikët etj.

Dallimet midis llojeve janë shumë më të mëdha në proceset e biosintezës, sesa në proceset katabolike.

Shkak i specificitetit të organit për shumë karcinogjenik kimik, më së shpeshti është dallueshmëria e metabolizmit të karcinogjenikëve apo parakarcinogjenikëve në indet e veçanta. Shkak i kësaj po ashtu mund të jetë edhe grumbullimi më i madh në indet e veçanta. Mirëpo, ka substanca (nitrozourea), të cilat në mënyrë uniforme shpërndahen në tërë organizmin dhe në të gjitha indet, por fare nuk metabolizohen, e megjithate ekzistojnë organet e cakut në të cilat tumoret shkaktohen më shpesh sesa në të tjerët. Duket se shkak i kësaj mund të jetë edhe dallimi midis mekanizmave të përmirësimit të ADN në organet e veçanta.

V. Shenjat klinike të ekspozimit të tepruar ksenobiotikëve

Pos pasqyreve të mirënjohura, shpesh dramatike të helmimeve akute me ksenobiotikë, ekzistojnë edhe çrregullime të shumëta të përmirësueshme dhe të papërmirësueshme të shëndetit, të cilat i shkaktojnë disa ksenobiotikë. Pasqyrat e tilla klinike zhvillohen kur mekanizmat detoksikues dhe shërues, eliminimi nga organizmi dhe rrugët tjera kompenzatore nuk mjaftojnë për ruajtjen e proceseve fiziologjike. Do të përmendim vetëm disa shembuj tipik për ekspozim të tepruar specifik.

A. NEUROPATIA TOKSIKE

Njëri nga llojet e dëmtimit funksional dhe morfologjik të sistemit nervor është neuropatia e vonshme e shkaktuar me bashkëdyzimet organofosfate. Ky sindrom, klinikisht karakterizohet me ataksi dhe paralizë dhe këto ndryshime kryesisht janë të qëndrueshme. Gjendja është e kushtëzuar me vdekjen e brendshme të nervave motorikë dhe përbëhet para së gjithash nga degjenerimi aksonik, kurse demijelinizimi është dytësor. Bazë fispatologjike e këtyre ndryshimeve është frenimi i disa esterazave, të cilat janë fortë të lidhura për membrana në sistemin nervor.

Në këtë grup të dëmtimeve, mund të klasifikohen edhe veprimet neurotoksike të akrilamidit. Për dallim nga bashkëdyzimet organofosfate me veti neurotoksike, për veprim toksik të këtij bashkëdyzimi është i nevojshëm ekspozimi i përsëritur. Po ashtu, shpesh procesi është plotësisht reverzibil, pasi të ndërpritet ekspozimi.

Llojin tjetër të dëmtimit neurotoksik e shkaktojnë bashkëdyzimet organike të zhivës. Derisa zhiva elementare është helm tipik protoplazmatik (si edhe zhiva jonike), bashkëdyzimet alkile të zhivës shkaktojnë dëmtim të indit nervor me pasoja, të cilat manifestohen me sindromin klinik të dëmtimit të funksionit të trurit të vogël dhe të madh dhe nervave senzorik. Lajmërohet ataksia e tipit cerebellar, si dhe çrregullimet psikike apo rëniet e funksioneve senzitive. Rëndom nuk ka rënie të funksioneve të nervave motorikë as që në ta mund të vërtetohen ndryshime morfologjike dhe funksionale.

Zhiva përdoret në sasi të mëdha, kurse në natyrë gjendet në forma të ndryshme. Mirëpo, duhet të kihet në mendje se zhiva elementare dhe jonike në natyrë lehtë mund të grumbullohet në disa kafshë, siç janë mollusket dhe peshqit, dhe atëherë përmes ushqimit të shkakton helmim te njerëzit.

B. PNEUMOPATITË

Njëra nga pasqyret klinike më dramatike të çrregullimit të frymëmarrjes të shkaktuar me bashkëdyzimet e jashtme kimike është edema toksike e mushkërive. Dy mekanizma themelorë të zanafillës së edemës janë: çrregullimi i raporteve hidrodinamike midis hapësirës vaskulare dhe perivaskulare dhe rritja e përshkueshmërisë së enëve të gjakut. Që të dyja efektet mund të arrihen me veprimin e drerjtpërdrejtë apo të tërthort të ksenobiotikëve. Në rastin e mënyrës së tërthortë të shkaktimit të edemës mushkërore, substancat vazoaktive endogjene kanë rolin kryesor. Midis ksenobiotikëve edemogjen me prejardhje natyrore, duhet përmendur alkaloidet pirolizidine, furanoterpenet dhe toksinet edemogjene bakteriale. Rëndësi të posaçme kanë substancat gazore edemogjene (oksidet e azotit, dioksidi i sumporit, fosgeni, etj.) të cilët janë shpesh prezent në ambientin e punës, dhe atë në përqëndrime të mjaftueshme për të shkaktuar edemën akute të mushkërive.

Azbestoza dhe silikoza janë sëmundje tipike profesionale të mushkërive, të cilat shkaktojnë dëmtime të papërmirësueshme të indit mushkëror, ku zhvillohet edhe karcinoma, gjegjësisht fibroza e mushkërive. Në rastin e ekspozimit alergjeneve, zhvillohet astma profesionale, kurse ekspozimi disa llojeve të pluhurit ka për pasojë zhvillimin e sëmundjes jospecifike obstruktive të mushkërive.

C. NEFROPATIA

Shumë ksenobiotikë, kanë veti të shprehura nefrotoksike për shkak se me veshkë ekskretohen nga organizmi. Posaçërisht theksohen nefropatitë tubulare, në të cilat sindromi më i shprehur është sindromi i çrregullimit të sekretimit dhe reabsorbimit tubular. Nefropatitë zënë fill me rastin e ekspozimit të tepruar kadmiumit, zhivës, plumbit dhe metaleve tjera toksike, por edhe tretësve të ndryshëm nga rendi i hidrateve të karbonit. Shumë substanca helmuese me prejardhje natyrore, mund të grumbullohen në veshkë dhe t`i dëmtojnë qelizat parenkimatoze përmes inkibimit enzimatik apo me çrregullimin e sintezës së proteinave.

Ç. HEPATOPATITË

Shumë hidrate të kloruara të karbonit (tetraklorkarbonati), shkaktojnë dëmtime të rënda të funksioneve të mëlçisë. Kjo po ashtu ka të bëjë me shumë ksenobiotikë, të cilët çrregullojnë sintezën e proteinave (nitrozaminet, alkaloidet pirolizidine, helmet nga këpurdhëzat), kurse grumbullohen në mëlçi. Pas çrregullimeve fillestare të funksioneve të mëlçisë, shpesh zhvillohen dëmtimet ireverzibile në formë të gufimit kompenzator të indit lidhor (ciroza). Për shkak të bioaktivimit të bollshëm të prekancerogjenikëve me monooksigjenazat polisubstrate me citokromin P-450, mëlçia shpesh është vendi i fillimit të karcinogjenezës kimike.

D. HEMATOPATITË

Karbohidratet e kloruara ciklike (tretësit, posaçërisht ksileni) pas ekspozimit të gjatë, shkaktojnë zvogëlimin e prodhimit të leukociteve. Po ashtu janë të njohura anemitë e

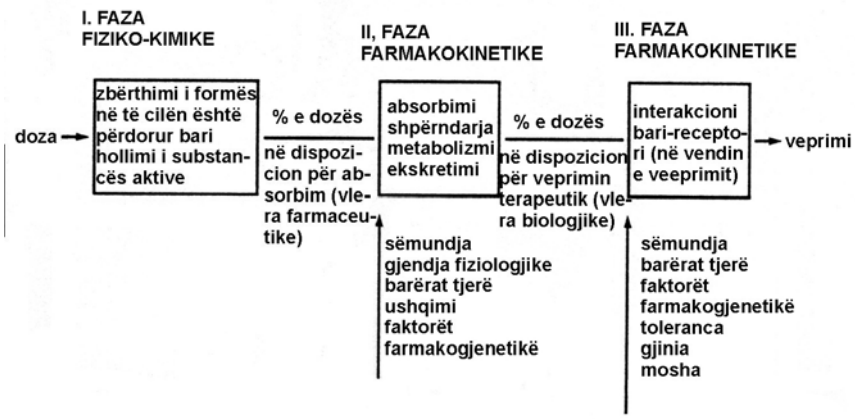


Figura 21-4. *Fati dhe veprimi i medikamentit në organizëm.*

plumbit që shkaktojnë ngadalësimin e sintezës së hemit në retikulocite. Rodenticidet kumarine shkaktojnë çrregullime të sintezës së protrombinës, gjë që shkakton çrregullim të procesit të koagulimit të gjakut.

E. DERMATOZAT

Ekzistojnë shumë ksenobiotikë, me prejardhje organike (enzimet në detergjente) dhe joorganike (kromatet në cement), të cilët mund ta sensibilizojnë organizmin dhe në rastin e ekspozimeve të përsëritura të shkaktojnë dëmtime të rënda të lëkurës (shih kapit. e 31-të). Këtu vlenë të përmenden edhe ksenobiotikët, të cilët mund t`i intensifikojnë veprimet e rrezeve ultraviolete (fotodermatozat).

F. TUMORET MALINJE

Midis substancave, të cilat shkaktojnë tumoret malinje bënë pjesë edhe aflatoksina (helm natyror, produkt i myshqeve të ndryshme), alkil-nitrozamina, benzpireni (produkt i djegies) vinil klorid monomeri, azbesti dhe shumë të tjerë. Midis karcinogjenikëve të rinj, sot radhiten edhe arseni, beriliumi, kromatet, nikli, estret klorometile etj. Mirëpo, duhet theksuar se shumica e karcinogjenikëve të përmendur krijojnë rrezik kryesisht për grupe të veçanta të punëtorëve, kurse për popullatën e përgjithshme rreziku është i vogël.

VI. Vlerësimi i rrezikut nga ksenobiotikët

Substancat kimike, të cilat i përdor njeriu sot, janë bërë aq të nevojshme, sa që zgjedhja e vetme është të mësohet me to të jetohet. Pa marrë parasysh se sa janë të helmueshme, substancat kimike janë prodhim i proceseve kimike dhe biologjike dhe vetëvetiu nuk janë as të mira, as të dëmshme; pyetje kryesore është se çka njeriu prej tyre bënë, dhe si i përdor mbi të gjitha.

Njëra nga karakteristikat themelore të substancave helmuese është toksiciteti i tyre akut, i cili rëndom konstatohet në kafshët eksperimentale dhe shprehet me dozën mesatare vdekjepruese për rrugën e caktuar të marrjës (me gojë, intravenoze, nëpër lëkurë etj.). Rëndom kjo është dozë e shprehur në miligram, në kilogram të peshës e cila mbytë 50% të kafshëve të ekzaminuara (LD_{50}). Ajo llogaritet matematikisht, në bazë të raportit të numrit të kafshve që ngordhin dhe atyre që mbijetojnë me rastin e përdorimit të dozës së caktuar më parë. Ky numër, megjithëse rëndom i përsëritshëm në kushtet e dhëna, mund të shërbejë vetëm si orientim. Në mënyrë të ngjashme mund të caktohet edhe doza mesatare efektive (DE_{50}) e cila është në gjendje të shkaktojë simptome të dukshme të helmimit në 50% të kafshëve të përpunuara.

Me rëndësi shumë më të madhe është përcaktimi i vlerave të ekstrapoluara për njeriun. Kështu, në praktikë është shumë vështirë të caktohet sasia e ndonjë substance e cila në njeriun me siguri nuk do të shkaktojë veprime të padëshirueshme të eksponimit të gjatë e të pandërprerë. Megjithatë, për qëllime praktike në kafshët eksperimentale sipas procedurave të vërtetuara përcaktohet e ashtquajtura *doza pa veprim* (NEL, nga angl. No Effect Level). Kjo pranë faktorëve përkatës të sigurisë (prej 100 apo 1000 herë), ekstrapolohet në njeriun dhe aplikohet në legjislacion. Normat e tilla i rekomandojnë shumë organizata ndërkombëtare (Organizata Botërore e Shëndetësisë, Organizata për Bujqësi dhe Ushqim, Organizata Ndërkombëtare e Punës, Codex Alimentarius, etj.) dhe rëndom i aprovojnë institucionet nacionale përgjegjëse për problematikën e caktuar. Kështu, shumë vende e kanë përcaktuar përqëndrimin maksimal të lejueshëm (PML) për substancat e veçanta kimike në ambientin punues a jetësor, apo marrja maksimale ditore e aprovueshme e substancave të ndryshme me ushqim dhe ujë (ADI, nga angl. Acceptable Daily Intake). Përcaktimi i këtyre dozave konsiston në rezultatet e eksperimenteve në kafshë; përkundër aplikimit të faktorëve të sigurisë, ekstrapolimi gjithëherë bartë rrezik të caktuar.

Toleranca *zero* për ksenobiotikët e veçantë është më e shpeshta me rastin e normimit të kualitetit të gjërave ushqimore në aspektin e prezencës së karcinogjenikut potencial. Vërtetë do të ishte ideale që toleranca për substancën e tillë të jetë zero, gjegjësisht që substancat e tilla në ushqimin apo ambientin tonë të mos janë fare prezente. Gjithësesi, kjo është e mundur të arrihet vetëm teoretikisht. Mirëpo, a ka logjikë të vendoset

toleranca zero për substanca, të cilat i ka krijuar njeriu, kur dihet se ekzistojnë karcinogjenikët me prejardhje natyrore (nitrozaminet), të cilët në shumë lloje të ushqimit ekzistojnë në sasi të caktuar? Logjika do të kërkonte që të vihet toleranca zero edhe për substanca të tilla, e kjo do të kuptonte ndalimin e përdorimit të shumë llojeve të ushqimit natyror.

Përcaktimi i përqëndrimit të ndonjë substance, për të cilen mund të thuhet se nuk shkakton veprime të dëmshme është punë e ndieshme dhe gjithëherë mund t`i bëhet vërejtje. Teoretikisht për ekzaminime të tilla, do të duhej të punohet në numër pakufishëm të madh të kafshve eksperimentale të nënshtruara veprimit të dozave të tilla të vogla gjatë tërë jetës së tyre. Kjo është joracionale dhe vështirë e ekzekutueshme, kështu që kënaqemi me përcaktimin e atyre dozave, për të cilat mund të vërtetohet se janë më të mëdhat, të cilat nuk mund të shkaktojnë veprime të padëshiruara.

Të dhënat e tilla nga eksperimentet në kafshë, mund të shërbejnë vetëm si orientim për vlerësimin e rrezikut të cilit i eksponohet njeriu. Përcaktimi i diapazonit të rrezikut të aprovueshëm kalon kompetencat ekskluzive të shkencëtarit.

VII. Medikamentet dhe mekanizmat fispatologjikë

Njëri nga parakushtet e aplikimit racional të medikamenteve është njohja e faktorëve të shumtë, të cilët ndikojnë në veprimin e medikamenteve në organizëm (fig. 21-4). Veprimet e medikamenteve janë të dobishme dhe të dëmshme (tab. 21-1). Medikamentet përdoren për parandalimin e infekcioneve (kemoprofilaksa), për mbrojtjen e organizmit nga infekcionet, apo për forcimin (aktiv a pasiv), të aftësisë mbrojtëse që t`i kundërvihet infekcionit (vakcinimi, imunizimi). Më në fund, mjekimi i sëmundjes me medikament (farmakoterapia), është veprim me të cilin sëmundja mjekohet me substancën e caktuar terapeutike.

Tabela 21-1. *Medikamenti dhe mekanizmat fispatologjikë*

VEPRIMET E DOBISHME	VEPRIMET E DËMSHME
1. parandalimi i sëmundjeve (kemoprofilaksa, vaksinimi, imunizimi)	1. dukuritë anësore-veprimet e dëmshme të medikamentit në organizëm
2. mjekimi i sëmundjes (terapia)	2. ndikimi i ngjarjeve fispatologjike (sëmundjes) në farmakokinetikën dhe farmakodinamikën e medikamentit
	3. interakcionet e dëmshme të medikamenteve, si dhe substancave të tjera

Sot, ekzistojnë mjaft prova se medikamentet nuk aplikohen optimalisht. Do theksuar se kjo dukuri, për shkak të përhapshmërisë është më e rëndësishme sesa katastrofat e kohëpaskohshme terapeutike, të cilat për shkaqe senzacionale më mirë njihen dhe propagohen (p.sh. katastrofa talidomide - dëmtimi i fetusit me sedativ posaçërisht të reklamuar se nuk është i dëmshëm në shtatzëni; sindromi okulomukokutan pas marrjes së bllokatorit β-adrenergjik praktololit; kohëve të fundit hepatotoksiciteti dhe dëmtimet tjera me antireumatikun josteroid benoksaprofenin).

Veprimet e dëmshme të farmakoterapisë, manifestohen me veprimet e padëshiruara dukuritë përcjellëse, dukuritë anësore (sipas definicionit të Organizatës botërore të shëndetësisë, ku "secili veprim është i padëshirueshëm i medikamentit të aplikuar në dozën e rëndomtë"). Pos kësaj, veprimet e ngjarjeve fispatologjike në organizëm janë shumë të rëndësishëm për fatin (farmakokinetikën) e medikamentit në organizëm (tab. 21-2). Janë të rëndësishme edhe interakcionet e shpeshta të dëmshme të medikamenteve. Në të vërtetë, shumica e pacientëve merr (arsyeshëm, e shpesh edhe joarsyeshëm), më shumë medikamente në periudhën e caktuar kohore, gjë që shkakton pasoja të dobishme, por edhe të dëmshme. Interakcioni i medikamenteve me substancat tjera (p.sh. me ushqimin), po ashtu mund të ndikojnë në veprimin terapeutik.

A. NDIKIMI I FAKTORËVE FISPATOLOGJIKË NË FATIN E MEDIKAMENTIT NË ORGANIZËM

1. Absorbimi i medikamentit

Ndryshon në çrregullimet e lëvizshmërisë gastrointestinale, e cila është prezente p.sh. në migrenën, apo në sëmundjet e sistemit digjestiv. Rëndom, në sëmundjet e sistemit digjestiv më pak është i goditur absorbimi i medikamenteve të tretshme në yndyrna.

2. Shpërndarja e medikamenteve në inde

Në rastin e përqëndrimit të zvogëluar të albuminës në plazmë, pjesa më e madhe e medikamentit është e lirë dhe në dispozicion për veprimin farmakologjik, siç është rasti në sindromin nefrotik, por edhe në rastin e zvogëlimit të përqëndrimit të globulinave dhe të glikoproteinave të thartë α_1 (p.sh. në inflamacionet kronike, sikur artriti reumatoid, Sëmundja e Crohn-it, tumoret e diseminuar dhe pas infarktit të miokardit). Medikamentet bazike (propranololi, dizopiramidi), lidhen më fort për këta përbërës të plazmës. Ndryshimet e shpërndarjes posaçërisht janë të rëndësishme për antiepileptikët (fenitoina), antikoagulantët oral dhe antidiabetikët oral. Shpërndarja në rastin e insuficiencës së veshkëve ndryshon edhe për shkak të shkaqeve të tjera, deri diku të pasqaruara p.sh. në rastin e inzulinës dhe digoksinës (zvogëlimi). Te personat e trashë, medikamentet e tretshëm në lipide deponohen në sasi të rritur në indin yndyror.

3. Zbërthimi i medikamentit

Medikamentet kryesisht metabolizohen në mëlçi dhe në veshkë (inzulina, vitamina D). Citostatikët zbërthehen në shumë qeliza, kurse acetilkolina dhe transmitorët tjerë të ngacmimeve nervore zbërthehen në sinapsa.

Rëndësia e mëlçisë për zbërthimin e medikamenteve dhe ksenobiotikëve tjerë manifestohet me veprimin e sforcuar

(indukcioni) të enzimeve mikrosomale të tyre. Enzimet në murin e zorrës po ashtu i nënshtrohen indukcionit. Një varg i medikamenteve indukon enzimet mikrozomale të mëlçisë, kurse në anën tjetër, shumë medikamente inkibojnë këto enzime (tab. 21-3). Indukcioni i enzimeve e shpejton zbërthimin dhe e zvogëlon efikasitetin terapeutik të medikamentit kurse inkibimi ngadalëson zbërthimin dhe mundëson arritjen e përqëndrimeve toksike. Në sëmundjet e mëlçisë, kryesisht janë të dëmtuar proceset oksidative të zbërthimit, kurse proceset e konjugimit rëndom mbahen (shih kapit. e 30-të, I. C).

Tabela 21-2. *Ndikimet e mekanizmave fispatologjike në* medikament

NDRYSHIMI I FAR-MAKOKINETIKËS SË MEDIKAMENTIT	NDRYSHIMET E FARMAKODINAMIKËS SË MEDIKAMENTIT
Absorbimi - migrena - celiakia - Sëmundja e Crohn-it	Veprimet e sforsuara (dhe toksiciteti) - mosha (motakët, fëmijët, pleqët) tetraciklinet kloramfenikoli depresorët e sistemit nervor qendror
Shpërndarja - hipoalbuminuria - insuficienca e veshkëve	- sëmundjet organike të zemrës të mushkërive të mëlçisë, etj.
Zbërthimi - indukcioni i enzimeve - frenimi i enzimeve	Veprimet e zvogëluara (toleranca) - hidralazinës - barbiturateve - efedrinës
Ekskretimi - çrregullimet e veshkëve	

Tabela 21-3. *Induktorët dhe inkibitorët e enzimeve mikrozomale të mëlçisë*

INDUKTORËT	INKIBITORËT
	jospecifik:
alkooli (përdorimi kronik)	alkooli (përdorimi akut)
barbituratet	cimetidina
karbamazepina	kloramfenikoli
glutetimidi	tolbutamidi
grizeofulvina	disulfirami
fenitoina	izoniazidi (p.sh. acetilatorët)
rifampicina	metronidazoli
	specifik:
pirja e duhanit (3,4-benzpirena në tymin e duhanit	alopurinoli (ksantinë-oksidazat) karbidopa dhe benzerazidi (dopa-dekarboksilazat)
	neostigmina (kolinesterazat)

Sëmundja e veshkëve e zvogëlon veprimin e vitaminës D. Veprimi në nevojën e diabetikëve me insuficiencën e veshkëve për inzulinën është i paparashikueshëm, meqë pos zbërthimit të insulinës, zvogëlohet edhe ndjeshmëria e indeve në këtë hormon (shih kapit. e 28-të, IV. B2).

4. Ekskretimi i medikamentit

Insuficienca e veshkëve ka efektin më të madh në ekskretimin e medikamenteve të tretshme në ujë, atyre të cilët nga organizmi ekskretohen me urinë. Ekzistojnë mënyra të ndryshme të llogaritjes së dozës së nevojshme të medikamentit në rastin e insuficiencës së veshkëve, varësisht nga shkalla e dëmtimit të veshkëve. Pos matjes së përqëndrimit të medikamentit në gjak (gjë që ende nuk është në mundësi të gjërë), konformimi i dozës mund të bëhet në bazë të nomogramit, me llogaritjen e dozës së mbajtjes me formula të veçanta apo me llogaritës elektronik; të gjitha në bazë të vlerës së klirensit të kreatininës dhe frakcionit të ekskretimit të medikamentit në anuri. Rëndom, doza e parë, e cila quhet *doza e ngarkimit,* mbetet e pandryshuar, kurse të ardhshmet (*dozat e mbajtjes*) zvogëlohen varësisht nga shkalla e dëmtimit të veshkës. Nëse kjo rregullë nuk aplikohet, medikamenti apo metabolitet e tija grumbullohen në organizëm. Tabela 21-4 tregon medikamentet më të rëndësishme, grumbullimi i të cilëve në insuficiencën e veshkëve ka rëndësi të veçantë. Grumbullimi i medikamentit në organizëm, për shkak të ekskretimit më të dobët me veshkë, mund të shkaktohet dhe për arsye të diurezës së tepruar dhe humbjes së kripërave te pacientët pa insuficiencën e shprehur të veshkëve (p.sh. glikozidet e digitalisit, kripërat e litiumit), më së shpeshti pas aplikimit të diuretikëve të fortë.

B. ÇRREGULLIMET E FARMAKODINAMIKËS SË MEDIKAMENTIT NË SËMUNDJE

Në sëmundje, mekanizmat fispatologjikë mund të ndryshojnë edhe farmakodinamikën e medikamentit, dhe atë në kuptimin e sforcimit të veprimit deri te paraqitja e dukurive të padëshiruara, apo në kuptimin e zvogëlimit të veprimit terapeutik.

Tabela 21-4. *Medikamentet e rëndësishëm që grumbullohen në organizëm në insuficiencën e veshkëve*

medikamentet antimikrobiale
- aminoglikozidet
- cefalosporinet (disa)
- nitrofurantoina
- etanbutoli
Digoksina
Kaliumi
Litiumi

1. Çrregullimet e trashëguara

Faktorët përgjegjës për çrregullimet e farmakodinamikës së medikamentit mund të jenë me natyrë farmakogjenetike, gjegjësisht janë të kushtëzuar me shkaqe të trashëguara, gjenetike. Ata nxitojnë apo e ngadalësojnë

zbërthimin e medikamentit gjë që çrregullon planin e mjekimit. Shembuj janë ndryshueshmëria e trashëguar e acetilimit (e ngadalshme, e shpejtë) dhe polimorfizmi oksidativ. Pasojë është veprimi i ndryshueshëm i medikamenteve, të cilët metabolizohen me acetilim: hidralazina, izoniazidi, prokainamidi, nitrazepami, disa sulfonamide, gjegjësisht me oksidim: fenacetina, fenformina dhe metaproli. Këtu bënë pjesë edhe mungesa e glukozo-6-fosfat dehidrogjenazës, rezistenca e shtuar në antikoagulansët oralë dhe vitaminën D (rahiti i pandieshëm në vitaminën D).

Të ashtuquajturat porfiritë hepatike, i karakterizon sinteza e parregullt e pigmentit të gjakut hemit. Disa medikamente shkaktojnë ataqe të paparashikueshme të porfirisë, për shkak të rritjes së aktivitetit të sintetazës së acidit δ-aminolevulinik (tab. 21-5, shih kapit. e 6-të, V. B2).

Tabela 21-5. *Medikamentet që mund të shkaktojnë ataqe të porfirisë*

alkooli
barbituratet
karbamazepina
klordiazepoksidi[xx]
klorokina[x]
klorpropamidi[x]
preparatet e ergotit
hormonet seksuale femrore
fenitoina
glutetimidi[xx]
imipramina
meprobamati[xx]
metildopa[xx]
rifampicina
sulfonamidet[xx]
tolbutamidi

[xx]Vetëm porfiria akute intermitente
[x]Vetëm porfiria e vonshme e lëkurës

2. Çrregullimet respiratore

Astmatikët tregojnë ndieshmëri të shtuar ndaj bllokatorëve β-adrenergjikë, të cilët te ata shkaktojnë bronhospazëm dhe humbje të veprimit bronhodilatator të agonistëve të β-receptorëve. Të gjithë medikamentet, të cilët e zvogëlojnë aktivitetin e qendrës respiratore, duke përfshirë edhe oksigjenin e pastër (hipoksia është stimulusi kryesor për frymëmarrje të pacientit në acidozën kronike respiratore), janë shumë të rrezikshëm për pacientët me sëmundje kronike të sistemit të frymëmarrjes. Këto janë opiatet, barbituratet dhe benzodiazepini. Hipoksemia akute zvogëlon klirensin e medikamenteve në mëlçi, kurse ajo kronike e rritë (p.sh. tolbutamidi). Zgjatja e gjysmëjetës, gjegjësisht klirensi i ngadalësuar është përshkruar në insuficiencën respiratore për teofilinën, amoksicilinën, aminoglikozidet, digoksinën etj. Rolin e zvogëlimit të funksionit të veshkëve në hipoksi, po ashtu këtu nuk duhet haruar.

3. Dëmtimet e mëlçisë

Dëmtimet e mëlçisë, posaçërisht ato kronike, po ashtu e rrisin ndieshmërinë në disa medikamente (tab. 21-6). Pacientët me encefalopatinë portale posaçërisht janë të ndieshëm në depresorë të sistemit nervor qendror (opiate, barbiturate).

Tabela 21-6. *Ndikimi i sëmundjes së mëlçisë në medikament*

1. zvogëlimi i përqëndrimit të proteineve të plazmës (ngritja e përqëndrimit të pjesës së lirë, aktive të medikamentit)
2. zvogëlimi i qarkullimit të gjakut nëpër mëlçi (zvogëlimi i metabolizmit)
3. zvogëlimi i aktivitetit të enzimeve mikrosomale (zvogëlimi i metabolizmit)
4. krijimi i qarkullimit kolateral (zvogëlimi i veprimit të kalimit të parë nëpër mëlçi – zvogëlimi i metabolizmit)
5. nxjerrja e medikamentit nga lidhja me proteinat e plazmës, bilirubinën (ngritja e përqëndrimit të pjesës së lirë, aktive të medikamentit)
6. ndryshimi i vëllimit të shpërndarjes së medikamentit

Zhvillimi i qarkullimit kolateral në cirozën e mëlçisë, mund ta zvogëlojë sasinë e medikamentit e cila vjen në mëlçi, kështu që e eviton të ashtuquajturin *veprim të kalimit të parë* (metabolizmi i cili ngjanë para kalimit të medikamentit në qarkullimin sistemik). Në këtë mënyrë, mund të rritet përqëndrimi i ndonjë medikamenti në organizëm, posaçërisht e atyre të cilët metabolizohen me të madhe me rastin e kalimit të parë nëpër mëlçi.

4. Sëmundjet e sistemit digjestiv

Kanë rëndësi të veçantë meqë shumica e medikamenteve merret me gojë. E ndryshojnë farmakokinetikën e ndoshta edhe farmakodinamikën e medikamentit. Staza në lukth e zvogëlon absorbimin në pjesët e sipërme të zorrëve, kurse zvogëlimi i thartësisë së lëngut të lukthit e shpejton resorbimin e medikamenteve të tharta. Pas gastrektomisë, nuk ndryshon absorbimi i izoniazidit, por ndryshon resorbimi i etanbutollit, kur njëkohësisht nuk është bërë vagotomia dhe me këtë është ngadalësuar zbrazja e lukthit. Sëmundja, apo mungesa e ileumit e zvogëlon absorbimin e vitaminës B_{12} dhe shkakton aneminë megaloblastike. Në sëmundjet e zorrëve celaikia dhe sëmundjen e Crohn-it, rritet (propranololi, kombinimi i sulfometoksazolit me trimetoprimin), apo zvogëlohet (digoksina, tiroksina) absorbimi në zorrë. Në sëmundjen e Crohn-it, medikamenti mund të absorbohet në pjesët distale të zorrëve gjë që manifestohet me vonimin e veprimit të tij.

5. Sëmundjet e zemrës

Insuficienca e miokardit e zvogëlon qarkullimin e gjakut në mëlçi dhe veshkë gjë që mund të ndikojë në ekskretimin e medikamentit apo në ndieshmërinë e shtuar

të organizmit në të. Shembuj janë lidokaina, aminoglikozidet dhe preparatet e digitalisit. Në rastin e insuficiencës së zemrës po ashtu mund të zvogëlohet edhe absorbimi i medikamentit nga zorrët (digoksinës). Pacientët me infarkt të miokardit kanë përqëndrime të ngritura të lidokainës pa marrë parasysh se a është funksioni i miokardit i kompensuar apo jo. Kjo me gjasë është në lidhje me ngritjen e glikoproteines së thartë α_1 e cila e lidhë lidokainen, kështu që përqëndrimi i saj i përgjithshëm në gjak rritet.

6. Çrregullimet tjera të cilat ndryshojnë farmakodinamikën e medikamentit

Vëllimi i shpërndarjes (distribuimit) të medikamenteve (raporti i sasisë e cila gjendet në gjak ndaj sasisë së gjithëmbarshme të medikamentit në organizëm), në rastin e insuficiencës së zemrës mund të zvogëlohet, gjë që kupton se pjesa më e vogël e medikamentit kalon në inde (p.sh. antiaritmikët).

Pacientët me dëmtimin e funksionit të tireoidesë, po ashtu tregojnë ndryshime të ndieshmërisë në një varg medikamentesh, kryesisht të kushtëzuar me ndryshimin e farmakokinetikës. Tiroksina është induktor endogjen i enzimeve mikrosomale të mëlçisë. Në hipertireozë, zvogëlohet ndieshmëria në preparatet e digitalisit pjesërisht për shkak se i shpejtësohet metabolizmi dhe ekskretimi me veshkë e pjesërisht për shkak të zvogëlimit të vëllimit të shpërndarjes. Ndieshmëria në morfinë po ashtu zvogëlohet, kurse në adrenalinë rritet. Hipotireoza tregon karakteristika të kundërta. Pacientët me sëmundjen e dekompensuar të sheqerit më dobët metabolizojnë fenacetinën, e me gjasë edhe medikamentet tjera.

Malnutricioni është i përhapur në disa pjesë të botës. Atë e karakterizon zvogëlimi i aktivitetit të enzimeve mikrosomale të mëlçisë. Ushqimi i begatshëm me proteine (posaçërisht mishi në skarë, për shkak të veprimit të produkteve pirolite) nxiton këto enzime, kurse ushqimi i begatshëm me hidrate të karbonit i frenon.

C. ZVOGËLIMI I NDIESHMËRISË (TOLERANCËS) NË MEDIKAMENT

Rëndom kemi të bëjmë me medikamentin e ngjashëm, të cilin pacienti e ka marrë për një kohë të gjatë, apo për medikamentin tjetër i cili ka veprime të ngjashme akute. Ndieshmëria e zvogëluar në medikament zë fill në disa mënyra, të cilat më së shpeshti shoqërohen me:

a) ndryshimin (nxitimin) e metabolizmit, p.sh. te barbituratet dhe alkooli. Këtu me siguri ekziston edhe adaptimi i pjesërishëm i qelizës në medikament - helm.

b) mekanizma homeostatikë, p.sh. me aktivimin refleksiv të sistemit adrenergjik pas aplikimit të vazodilatatorit (hidralazinës).

c) tolerancë të qelizave të organit të cakut. Shembull është toleranca në aplikimin lokal të efedrinës si dekongjestiv i hundës. Kjo zë fill kur të humb noradrenalina, përmes së cilës vepron efedrina. Nitratet shkaktojnë tolerancën me kalimin (oksidimin) e grupeve sulfhidrile në receptorin në enët e gjakut në grupet disulfide. Është e shpeshtë edhe toleranca në disa veprime (p.sh. analgjetike) të morfinës dhe analgjetikëve të tjerë të grupit të morfinës.

D. NDIKIMI I MOSHËS DHE GJINISË NË VEPRIMIN E MEDIKAMENTIT

Mosha vetëvetiu nuk paraqet mekanizëm fispatologjik, por më shpesh (posaçërisht në ate më të shtyar) e përcjellin çrregullimet më të vogla, apo më të mëdha të proceseve të ndryshme të rëndësishëm për veprimin e medikamenteve. Motakët (posaçërisht të lindur para kohe), për shkak të papjekurisë së sistemeve enzimatike kanë ndjeshmëri të shtuar ndaj disa medikamenteve, andaj më shpesh kanë dukuri të padëshiruara përcjellëse. Shembull është i ashtuquajturi "sindrom i përhimtë" i kloramfenikolit, i cili zë fill për shkak të pamundësisë së glukuronidimit të medikamentit. Te këta është e zgjatur gjysmëkoha e zbërthimit të barbituratеve. Për shkaqe etike dhe praktike, kjo lëmi është shumë e paekzaminuar.

Ndjeshmërinë e shtuar të personave të moshuar në medikamente e shkaktojnë më shumë faktorë (tab. 21-7). Para së gjithash, këtu bëjnë pjesë ndryshimet e farmakokinetikës së medikamentit për shkak të sëmundjeve të shpeshta kronike dhe dëmtimit të funksionit të organeve të ndryshme. Enzimet mikrosomale të mëlçisë në pleqëri po ashtu janë më pak aktiv, kurse është i zvogëluar edhe aktiviteti i një varg sistemesh, p.sh. adrenergjik. Tendenca kah dehidratimi i shpejtë (diuretikët), hutueshmëria psikike (psikofarmakët), pengesat e përçuarjes në zemër (digoksina) e rritë veprimin e medikamenteve të përmendura dhe të tjerë. Pengesat në memorizim të pacientëve dhe shpesh shemat panevojshme të ndërlikuara të mjekimit (përshkrimi i një numri më të madh të medikamenteve të panevojshëm) e lehtëson hutimin në kuptim të dozës dhe marrjes së medikamentit.

Tabela 21-7. *Faktorët që ndryshojnë veprimin e medikamentit te personat e moshuar*

1. zvogëlimi i masës joyndyrore të trupit
2. zvogëlimi i sasisë së gjithëmbarshme të ujit të organizmit
3. rritja e sasisë së indit yndyror
4. zvoglimi i përqëndrimit të albumineve të plazmës
5. zvogëlimi i numrit (dendësisë) dhe ndieshmërisë së receptorëve
6. ngritja e pH të përmbajtjes së lukthit
7. zvogëlimi i lëvizshmërisë dhe qarkullimit të lukthit dhe zorrëve
8. zvogëlimi i sipërfaqes resorbtive në zorrë

Personat e moshuar kanë predispozicion për hipotensionin postural, për shkak të ndryshimit të përmendur të sistemit të nervor adrenergjik, për hipoterminë, për shkak të dëmtimit të kapacitetit termoregulativ dhe për veprimin e sforsuar të edhe vetëm një doze të benzodiazepaminës. Megjithatë, në benzodiazepine, të cilët përdoren shpesh, mund të zhvillohet adaptimi dhe toleranca. Për shkak të ndryshimeve të ndieshmërisë dhe dendësisë së receptorëve te personat e moshuara ndryshohet veprimi i antikoagulanësve oral dhe

benzodiazepinës (i rritur). Rritet veprimi depresiv i diazepamit, kurse ngritet doza e nevojshme për t'u shkaktuar tahikardia me stimulatorët β-adrenergjikë.

Midis gjinive nuk ka dallime më të mëdha në veprimin e medikamenteve. Femrat më shpesh paraqiten për shkak të dukurive përcjellëse të medikamenteve; shkaku i kësaj ende nuk është shpjeguar.

E. VEÇORITË E VEPRIMIT TË MEDIKAMENTEVE NË SHTATZËNI

Në shtatzëni, është i shpejtuar metabolizmi i disa medikamenteve, psh. fenitoinës, gjë që pranë rritjes së vëllimit të ndarjes e ulë përqëndrimin e medikamentit në gjak. Veprimit të dëmshëm të medikamentit në fryt apo motakun (tajimi në qumësht), gjithsesi duhet kushtuar kujdes të shtuar.

22

Faktorët etiologjik biologjik

Përmbajtja

I. Infeksioni (Z. Brudnjak) 575
A. MIKROORGANIZMAT PATOGJEN 575
1. Invaziteti 576
2. Patogjeniciteti 576
3. Toksiciteti 576
B. MEKANIZMAT E INFEKSIONIT 576
1. Infeksioni viral 576
2. Infeksioni bakterial 577
a) Invaziteti 577
b) prodhimi i lëndëve helmuese 577
C. RRUGET E PERHAPJES SE INFEKSIONIT 577
1. Përhapja e infeksionit me kontakt 577
2. Përhapja e infeksionit me ajër, ujë dhe ushqim 578
3. Përhapja nëpërmjet bartësve 578
4. Rruga diaplacentare e përhapjes së infeksionit 578
Ç. ORGANOTROPIZMI I MIKROBEVE INFEKTUESE 578
II. Përgjigjja e e nikoqirit ndaj infeksionit (M. Sirotkovic) 579
A. ETHJA 579
B. NDëRRIMET NE GJAK 580
1. Ndërrimet në plazmën e gjakut 580
a) Proteinat e plazmës 580
b) Proteinat e fazës akute 580
c) Sedimentimi e eritrociteve 581
2. Eritrocitet 581
3. Leukocitet 581
4. Ndryshimet ne sistemin e mpiksjes së gjakut 582
a) Ndryshimet në trombocite 583
b) Koagulimi intravaskular i diseminuar (KID) 583
C. NDERRIMET METABOLIKE 583
Ç. PERGJIGJJA IMUNOLOGJIKE 585
1. Mbrojtja nga bakteret 585
2. Mbrojtja nga viruset 586
3. Mbrojtja nga parazitët 587
4. Mbrojtja nga kërpudhat 587
D. SHOKU SEPTIK 588
III. Përfundimi i infeksionit (M. Sirotkovic) 589
A. FAKTORET QE E PERCAKTOJNE PERFUNDIMIN E INFEKSIONIT 589
1. Mikrobet infekstuese 590
2. Nikoqiri 590
a) karakteristikat gjenetike 590
b) Mosha 590
c) Ushqyeshmëria 590
ç) Sëmundjet tjera të amvisit 591
d) Nikoqiri me përgjigje imunologjike të deprimuar 591
B. PROCESI I SHERIMIT 591
C. ZGJATJA E INFEKSIONIT 591
1. Mikrobbartësitë 591
2. Sëmundja infektive kronike 592
3. Infeksioni latent 592
IV. Vlerësimi i faktorëve të infeksionit (M. Sirotkovic) 592
A. SHKAKTARI 592
B. NIKOQIRI 593

I. Infeksioni

Infeksioni mund të përkufizohet si depërtim, vendosje dhe shumëzim i mikroorganizmave patogjenë në indin e ndonjë organizmi të lartë (njeri, kafshë, bimë). Fjala +*infectio*∗ rrjedhë prej fjalës latine *inficio* = helmim. Kuptimi i infeksionit është shumë më i gjerë sesa kuptimi i sëmundjes ngjitëse. Infeksioni nuk shpie në secilin rast deri te sëmundja; kontakti i mikroorganizmit patogjen me makroorganizmin nuk don të thot shkatërrim i makroorganizmit (së paku jo te rastet më të shumëta). Sëmundja ngjitëse është infeksion gjatë të cilit çrregullohet ose rrezikohet funksioni i organizmit të sulmuar. Ky është proces i ndërlikuar biologjik në të cilin, me vetit e veta bashkëveprojnë mikroorganizmi dhe makroorganizmi si dhe kushtet e jashtme të cilat ndikojnë në to. Për t'u sëmur makroorganizmi nga sëmundja ngjitëse, duhet të ekzistojnë këto kushte:

1. duhet të ekzistojë mikroorganizmi patogjen i aft për infeksion;
2. duhet të ekzistojë makroorganizmi pranues i mikroorganizmit të caktuar;
3. duhet të ekzistojë rasti gjatë të cilit mikroorganizmi patogjen i aftë për infeksion kontakton me makroorganizmin dhe futet në të.

A. MIKROORGANIZMAT PATOGJEN

Mikroorganizma infektiv quhen me term të përbashkët mikroorganizmat e llojeve të ndryshme (virusët, bakteret, protozoarët, kërpudhat) të cilët shkaktojnë sëmundje te njerëzit dhe te kafshët.

Një nga karakteristikat themelore të virusëve, por edhe e disa baktereve (rikeciet, klamidiet) është mundësia që ata kanë për t'u shumëzuar vetëm në qelizën e gjallë. Për shkak të parazitizmit të tij të obligueshëm brendaqelizorë qeliza e sulmuar vdes nën ndikimin e veprimit citocid të virusit. Gjatë disa infeksioneve virusale qeliza mbetet gjallë, mirëpo ndryshon dhe fiton cilësi të reja (alterimi i qelizës). Sëmundjet mund t'i shkaktojnë me cilësitë e tyre të ndryshme.

Te bakteret është ndryshe. Cilësitë me të cilat ato mund të shkaktojnë sëmundje janë invaziteti, patogjeniciteti dhe toksiciteti.

1. Invaziteti

Ka të bëjë me cilësinë e mikroorganizmave për të depërtuar, shumëzuar dhe përhapur në inde. Disa mikroorganizma (p.sh. shkaktarët e tetanozit ose difteris) nuk depërtojnë fare në inde, por ngelin në vendin hyrës në makroorganizëm dhe nga aty tajojnë lëndë kimike helmuese (toksina). Këto lëndë mund të veprojnë lokalisht ose barten me gjak, limfë ose me fije nervore deri te organet a sistemet e organeve të +cakut∗ për të cilat kanë afinitet. Mikroorganizmat tjerë (psh. shkaktari i murtajes) shkaktojnë sëmundje për shkak të depërtimit të vrullshëm dhe shumëzimit të theksuar. Aftësia depërtuese e disa mikroorganizmave patogjenë është e lidhur për cilësitë specifike të tyre. Shumë nga ata krijojnë enzime të ndryshme të cilat ndihmojnë përhapjen e tyre nëpër inde. Invaziteti i disa mikroorganizmave pjesërisht kushtëzohet me ndërtimin e tyre të posaçëm i cili i mbron nga fagocitoza dhe shkatërrimi.

2. Patogjeniteti

Shprehjet patogjenitet dhe virulencë shpesh shfrytëzohen si sinonime, gjë që nuk është e drejtë. *Patogjeniteti* është af-tësia e ndonjë mikroorganizmi për të depërtuar në makroorganizëm dhe për të çrregulluar në të proceset fiziologjike, dmth. sëmundjen. Patogjeniciteti nuk është veçori absolute konstante, por rrjedhë nga veprimi i ndërsjellë në mes të mikroorganizmit dhe makroorganizmit te sulmuar. *Virulenca* paraqet aftësinë e ndonjë mikroorganizmi për të shkaktuar infeksion: ajo në njëfarë mënyre është një pjesë, shkallë e patogjenicitetit. Janë virulente vetëm ato tipe të llojeve patogjene të mikroorganizmave që janë të afta për të mbizotëruar qëndresën e makroorganizmit dhe për t'u shumëzuar në të. Patogjeniciteti është veçori e përgjithshme e llojit të mikroorganizmave, kurse virulenca është cilësi e varianteve dhe tipeve të llojit. Si patogjenicitetin ashtu edhe virulencën duhet parë në planin dinamik dhe relativ.

3. Toksiciteti

Është veçori e shumë baktereve prodhimi i lëndve toksike, me masë të madhe molekulare, të ashq. toksina. Te bakteret dallojmë dy lloje toksinash - ekzotoksinat dhe endotoksinat. *Ekzotoksinat* sipas përbërjes kimike janë proteina të cilat i tajojnë bakteret në mjedisin e tyre rrethues ku toksinat përhapen lehtë. Disa ekzotoksina sajohen prej dy pjesëve, zakonisht të lidhura me lidhje disulfide. Njëra pjesë lidhet për receptorin specifik në qelizë dhe ashtu mundësohet hyrja në qelizë e pjesës tjetër e cila është bartëse e aktivitetit toksik. *Endotoksinat* kimikisht janë komplekse lipopolisakaridesh me origjinë nga muri i qelizës bakteriale, dhe që lirohen gjatë shkatërrimit të bakteres.

Termi +enterotoksinë∗ shfrytëzohet për grupin e ekzotoksinave që i prodhojnë disa mikroorganizma të zorrëve. Ajo vepron në mukozën intestinale ashtu që ndryshon qarkullimin normal të elektroliteve dhe shkakton diare.

Bakteret toksigjene rendom prodhojnë vetëm një llojë toksine, e janë të rralla ato që (p.sh. shkaktari i dizinterisë) prodhojnë të dy llojet e toksinave.Tabloja klinike e sëmundjes së shkaktuar nga baktere të tilla rëndom është e rëndë.

B. MEKANIZMAT E INFEKSIONIT

Mekanizmat me ndihmën e të cilëve mikroorganizmat depërtojnë në organizëm varen prej shumë faktorëve nga të cilët disa kanë të bëjnë me agjentin patogjen, e disa me organizmin e sulmuar. Varësisht prej llojit të infektit, mekanizmat e infeksionit janë të ndryshëm.

1. Infeksioni virusal

Për të shkaktuar infeksionin virusi i caktuar, pas hyrjes në makroorganizëm duhet të arrijë në qelizat që e pranojnë atë. Pranueshmëria e qelizave për ndonjë virus varet prej receptorëve qelizorë me të cilët virusi ngjitet. Virusët depërtojnë në qeliza në mënyra të ndryshme, varësisht prej ndërtimit të tyre. Virusët me strukturë të thjeshtë futen në qelizë me anë të viropeksisë (ngjashëm me endocitozën); që në të vërtetë është proces i fagocitozës me ç'rast qeliza e tërheq virusin. Te virusët që në ndërtimin e tyre kanë mbështjellsin e jashtëm ndodh shkrirja e atij mbështjellësi me membranën qelizore.

Disa virus në rast infeksioni të organizmit shërbehen me enzimet e veta. Me ndihmën e enzimit neuraminidazë virusi i influencës e zvogëlon viskozitetin e shresës mukoide në mukozën e trakesë dhe bronkeve prandaj për këtë arsye receptorët në sipërfaqën e qelizave epiteliale të mukozës bëhen të prekshme për virusin që me aglutininat e tija të përforcohet aty dhe të depërtojë në qelizë. Përveç kësaj, mukusi i holluar ashtu që përmban virus arrin lehtë edhe në pjesët e poshtme të sistemit respirator. Virusi HIV që shkakton sindromin e imunodeficiencës së fituar (AIDS) pas hyrjes në qelizë nën veprimin e enzimit të transkriptazës inverze e përshkruan një pjesë të ARN-së njëzinxhirore në ADN dyzinxhirore. ADN-ja e

porsakrijuar është formë kalimtare ose provirus i cili me ndihmën e enzimit endonukleazë (integrazë) inkorporohet në ADN e bërthamës qelizore.

Pas hyrjes në qelizë virusi merr nga ajo krejt çka i duhet për sintezën e partikulave të reja virale, me çka pengon metabolizmin e saj dhe e shkatërron atë (virusët citocid). Shumëzimi i virusëve shpie në çrregullimin ose ndërprerjen e biosintezës së makromolekulave dhe ribozës. Krijimi i inkluzioneve virusale (grumbuj virusësh) mund të shkatërrojë strukturat qelizore të domosdoshme për realizimin e funksioneve vitale qelizore. Disa virusë nuk i shkatërrojnë qelizat sepse metabolizmi i tyre nuk ndryshon ndjeshëm, megjithse ato sintetizojnë proteina dhe aminoacide virusale. Te disa raste qelizat e tilla ndryshojnë dhe fitojnë cilësi të reja, sidomos nëse një pjesë e gjenomit të virusit inkorporohet në gjenomin qelizorë. Në atë mënyrë virusët onkogjenë mund të shkaktojnë alterimin e qelizave nga normale në malinje.

Tabela 22-1. *Mekanizmi i veprimit të disa toksinave bakteriale*

EKZOTO-KSINA	MËNYRA E VEPRIMIT	NDIKIMI
toksina e kolerës	ADP-ribozilimi i G-proteinës	Diarea, humbja e lëngjeve dhe eletrolitëve
toksina e difterisë	ADP-ribozilimi i faktorit elongues (EF-2)	frenimi i sintezës së proteinave në qelizë
toksina e botulinit	çrregullim i transm-etimit të impulsave nervorë	paralizë
toksina e tetanozit	frenon lirimin e mediatorit inhibues	shtangimi

2. Infeksioni bakterial

Bakteret realizojnë infeksionin duke invaduar indet dhe duke prodhuar toksina.

a) Invaziteti

Te disa baktere patogjene invaziteti lidhet me lëndët që ato baktere i tajojnë ose me ndonjë pjesë të tyre strukturale. Disa nga ato lëndë drejtpërsëdrejti iu mundsojnë e ndihmojnë depërtimin dhe përhapjen baktereve nëpër inde. Hialuronidazë hidrolizon acidin hialuronik i cili paraqet lëndën themelore indore ndërqelizore, kurse kolagjenaza zbërthen kolagjenin, proteinën kryesore të indit lidhor fibroz. Lecitinaza zbërthen lecitinën në fosforilkolinë dhe diglicerid. Lëndët tjera ndërkaq, i mbrojnë bakteret nga fagocitoza (të ashq. faktorë kundërfagocitues); këto janë psh. lecitinaza (hidrolizon lecitinën, përbërës i rëndësishëm i membranës qelizore), koagulaza (zbërthen fibrinën) etj. Prej fagocitozës janë posaçërisht të mbrojtura ato baktere të cilat në strukturën e tyre kanë mbështjellësin sipërfaqësor që ndertohet prej zhelit hidrofil.

b) Prodhimi i lëndëve helmuese

Toksinat bakteriale (ekzotoksinat dhe endotoksinat) në përgjithësi kanë afinitet specifik për qelizat e caktuara dhe indet (p.sh. neurotoksina e shkaktarit të tetanozit për qelizat nervore, enterotoksina e shkaktarit të kolerës për mukozën e zorrëve). Disa kanë marrë emërtimin sipas veprimit dhe qelizave që i dëmtojnë (p.sh. hemolizinat). Disa toksina dëmtojnë qelizat endoteliale të kapilarëve prandaj ndodh gjakderdhja në organin e prekur Toksina e shkaktarit të tetanozit shkakton shtangime të muskujve duke frenuar funksionin e sinapsave inhibuese (tabela 22-1)

Toksinat e kolerës dhe difterisë kanë nënnjësinë e cila i njeh molekulat receptorë në membranat e qelizave të cakut dhe nënnjësinë që ka veprimin e ADP-ribozil-transferazës. Ajo e kalon ADP-ribozën mga NAD në proteinat e caktuara qelizore. Në atë mënyrë toksina e kolerës inaktivizon proteinën-G të enterociteve (shih kap. 1. III. A3), kurse toksina e difterisë faktorin elongues 2 të miociteve të zemrës (shih kap. 2. IV. B).

Toksina e tetanozit, tetanospazmina, sajohet prej dy peptideve që janë të lidhura me lidhje disulfide. Duke shkuar përgjatë aksonit toksina arrin në sistemin nervor qendror dhe lidhet për gangliozide. Shkakton shtangime muskulare sepse frenon lirimin e një transmiteri frenues në sinapsat neuroneve motorike. Neurotoksina e botulinit absorbohet nga zorrët dhe rrugë gjaku arrin deri te nervat motorik ku pengon lirimin e acetil-kolinës në sinapsa dhe në lidhjet neuromuskulare. Për këtë arsye mungon kontraksioni i muskujve dhe shfaqet paraliza.

Bakteret që kanë disa enzime dhe toksina provokojnë dëmtime shumë të rënda. Kështu shkaktarët e gangrenës gazore, përveç se tajojnë toksina nekrotizuese dhe hialuronidazë, në indin e atakuar zbërthejnë karbohidratet dhe prodhojnë gaz i cili në mënyrë mekanike pengon qarkullimin e gjakut prandaj zhvillohet iskiemia.

C. RRUGËT E PËRHAPJES SË INFEKSIONIT

Për të ndodhur infeksioni duhet të ekzistojnë rrugët a mënyrat nëpërmjet të cilave mikroorganizmi patogjen kalon nga burimi i tij deri te makroorganizmi në të cilin futet. Ekzistojnë shumë mënyra të transmetimit dhe përhapjes së infeksioneve.

1. Përhapja e infeksionit me anë të kontaktit (prekjes)

Kontakti mund të jetë i drejtpërdrejtë ose i tërthortë. Prej të sëmurit ose njeriut të shëndosh që është bartës i

mikrobit infektues shumë sëmundje infektive përhapen në persona të shëndoshë përjashtimisht me prekje të drejtpërdrejtë (shtrengim duarësh, puthje, kontakt seksual). Kjo mënyrë e transmetimit është veçanërisht e theksuar te infeksionet mykotike të lëkurës, e është e rëndësishme edhe për ato sëmundje infektive shkaktarët e të cilave nuk mund të jetojnë gjatë jasht organizmit të gjallë. Disa sëmundje ngjitëse që janë të përbashkëta për njerëz dhe shtazë (zoonozat) mund të transmetohen nga kontakti i drejtpërdrejtë i njeriut me shtazën e sëmurë. Në atë rast mikrobi infektues depërton në organizmin e njeriut nëpër lëndimet e imëta të shtresës sipërfaqësore të lëkurës. Është sidomos me rrezik kontakti i njeriut me kafshën e terbuar e cila në stadin e eksitimit nëpërmjet kafshimit e kalon virusin që gjendet në pështymën e tij.

Me kontakt të tërthortë kuptohet përhapja e infektit nëpermjet gjësendeve të kontaminuara me të cilat është shërbyer njeriu i infektuar ose që ato gjësende janë kontaminuar në ndonjë mënyrë tjetër. Më shpesh janë në pyetje mjetet për pije (gota, tasi), dorëzat, mjetet e përbashkëta kozmetike etj. Kuptohet vetiu se në këtë mënyrë mund të përhapen vetëm ato mikrobe patogjene që mund të ekzistojnë një kohë të caktuar jasht organizmit të të sëmurit ose të të infektuarit.

2. Përhapja e infeksionit me ane të ajrit, ujit dhe ushqimit

Infeksionet që përhapen me anë të ajrit quhen aerogjene, dhe rëndomë kapin sistemin e frymëmarrjes. Agjentët infektues nxirren gjatë të folurit, teshtitjes dhe kollës me stërpikë të sekretit infektues nga organi i sëmur. Falë veprimit mbrojtës të lëndëve organike në atë sekret, ato një kohë mund të mbahen në jetë jasht organizmit, e disa madje si rezultat i ndërtimit të tyre (pasja e mbështjellsit sipërfaqësor) janë shumë rezistente. Përveç me pikëza, infekti mund të përhapet edhe me anë të pluhurit në të cilin gjenden pikëzat e thata të kontaminuara. Në pluhur mund të gjenden sporet, format shumë rezistente te disa baktereve (i formojnë në rrethana të papërshtatshme për jetën e tyre).

Duke e transmetuar infektin me anë të ushqimit (infeksionet alimentare) ose ujit (infeksionet hidrike) përhapen kryesisht të ashq. sëmundje infektive intestinale. Ekzistojnë mikroorganizma patogjen që hyjnë nëpër sistemin tretës, mirëpo veprimin patogjenik e shprehin në ndonjë organ a sistem tjetër organesh (psh. mëlçi, sistem nervor qendror).

3. Përhapja nëpërmjet bartësve (vektorëve)

Te disa sëmundje ngjitëse (të ashq. infeksione transmisive) infeksioni transmetohet nëpërmjet artropodeve të ndryshme. Këto artropode (tejë, morr, plesht, mushkonjë, mizë) mund të përhapin mikrobet infektuese si bartës mekanikë ose biologjikë.

Me përhapje *mekanike* të sëmundjes kuptohet ajo mënyrë e përhapjes së shkaktarit të sëmundjes me ç'rast mikrobi patogjen nuk shumëzohet në vektorin Artropodi bënë bartjen e thjesht të infektit në këmbët, krahët, qimëzat ose turirin e tyre. Kështu p.sh. mizat e llojeve të ndryshme përhapin shkaktarët e tifusit, paratifusit, dizenterisë, trakomës dhe të poliomielitit.

Te mënyra *biologjike* e përhapjes shkaktari i infeksionit hyn në artropod dhe në të shumëzohet ose kalon fazën e caktuar të ciklit të vet zhvillimor. Te disa raste shkaktari në mënyrë transovariale kalon nga një gjeneratë e artropodit në tjetrën. Infekti hyn në artropod gjatë thithjes së gjakut të të sëmurit ose njeriut të infektuar; te disa sëmundje ato janë kafshët e infektuara. Në artropodet që thithin gjak (hematofagët) shkaktarët nuk shkaktojnë kurrëfarë dëmtimesh indore.

4. Mënyra diaplacentare e përhapjes së infeksionit

Kjo është mënyrë e infeksionit që te disa sëmundje ngjitëse shkaktarët e të cilëve tregojnë afinitet të theksuar për cipat mbështjellëse të fetusit dhe për vet fetusin. Infeksionet e tilla intrauterine (p.sh. sifilisi kongjenital) përcillen me vdekshmëri të lart të fetusit (letalitet), përkatësisht te të porsalindurëve ose kanë si pasojë (posaçërisht disa infeksione viralusale) dëmtimet e rënda të frytit.

D. ORGANOTROPIZMI I MIKROBEVE INFEKTUESE

Mikroorganizmat kanë tropizëm të caktuar ose afintet indor që kushtëzon tablo të ndryshme klinike të sëmundjeve ngjitëse. Ky tropizëm nuk guxon të kuptohet si cilësi absolute konstante, edhe pse te disa mikroorganizma është shumë i theksuar. Kështu p.sh. shkaktari i gonoresë ka afinitet selektiv për sistemin urogjenital, por mund të shkaktojë edhe dëmtime lëkurore e të nyjave, kurse te të porsalindurit infeksion purulent të syrit (infeksioni lind gjatë kalimit të fëmijës nëpër kanalin e infektuar të lindjes). Virusi i terbimit shfaq afinitet të posaçëm për sistemin nervor qendror, kurse shkaktari i kollës ngjitëse (pertusis) për epitelin me cilie të mukozës bronkiale.

Molekulat e membranave qelizore mund të jenë receptorë hyrës për virusë (tabela 3-4). prandaj te virusët ky tropizëm shpesh është i shprehur edhe për tipe të caktuara të qelizave prandaj flasim për *citotropizëm***.** Sipas tij infeksionet virusale mund të ndahen në grupe që janë lokalizuar në organe a sisteme organesh të caktuara. Megjithatë duhet theksuar se lokalizimet jo rrallë janë stade përfundimtare në patogjenezën e shumë infeksioneve. Sot dihet se për virusë të caktuarë citotropizmi ka gjerësi shtrirje shumë më të madhe sesa që mund të mendohet duke marrë parasysh tablonë klinike të sëmundjeve virusale.

Disa virusë te organet ose indet e sulmuara shkaktojnë ndërrime patologjike të cilat mund të

shndërrohen në tumore malinje, siç është karcinoma e mëlçisë (virusi i hepatitit B ose C), leukemia e limfociteve-T (retrovirusi HTLV-1) dhe karcinoma e pjesës hyrëse të mitrës (disa tipa të papilomaviruseve).

II. Reaksioni i nikoqirit ndaj infeksionit

Shkaktari i infeksionit nxitë te nikoqiri (bartësi i infeksionit) një serë procesesh shumë nga të cilat janë pjesë e të ashtuquajturës *përgjigje e fazës akute*. Përgjigjja e fazës akute është emërtim i përbashkët i ndodhive në organizëm gjatë infeksionit, por edhe i disa gjendjeve tjera: dëmtimeve indore, reaksionit imunologjik dhe proceseve inflamatore. Përfshinë ndërrimet metabolike, endokrinologjike, neurologjike dhe të funksioneve imunologjike. Ethja dhe bilanci negativ i azotit janë karakteristikat më të rëndësishme të përgjigjes së fazës akute. Në përgjigjën e fazës akute, më tej, numërojmë: rritjen e theksuar të sintezës së proteinave të fazës akute gjë që kontribuon në shpejtimin e sedimentimit të eritrociteve, leukocitozës së shoqëruar me numër të konsiderueshëm të neutrofileve të papjekura në gjak, zvogëlimit të koncentrimit të hekurit dhe zinkut në plazmë, si dhe rritjes së përqendrimit të bakrit (për shkak të ngritjes së ceruloplazminës).

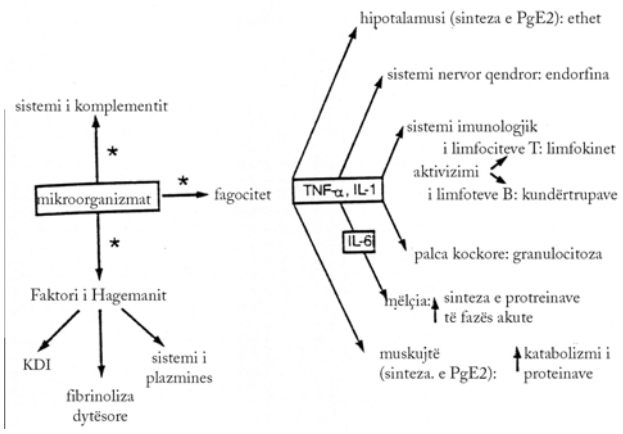


Figura 22-1. *Zhvillimet gjatë infeksionit. Është paraqitur roli i faktorit tumornekrotizues-α (TNF-α), interleukinës 1 (IL-1) dhe IL-6 në përgjigjën e nikoqirit. Ylli shënon aktivizimin , KID=koagulimi intravaskular i diseminuar, PgE2= prostaglandina E2*

Pjesa më e madhe e ndërrimeve të tilla shfaqet brenda disa orësh a ditësh prej fillimit të infeksionit a inflamacionit (megjithëse disa mbeten edhe në ecurin e infeksionit të përhershëm); nga rrjedhë: përgjigjja e fazës akute. Një pjesë e konsiderueshme e proceseve të tilla ndërmjetësohen nga molekulat e njëjta nga grupi i monokinave prodhuar nga makrofagët e aktivizuar nën ndikimin e shumë faktorëve (fig. 22-1). Ata janë parasëgjithash faktori tumor-nekrotizues-α (TNF-α) interleukina-1 (IL-1) dhe interleukina-6 (IL-6). Veprimi i tyre është në përgjithësi sinergjik edhe pse i pabarabartë në të gjitha ndërrimet të cilat i përfshinë përgjigjja e fazës akute. Emërtimet e mëparshme për IL-1 kanë qenë: pirogjeni endogjen, faktori që aktivizon limfocitet, mediatori dhe faktori endogjen leukocitar i mononuklearëve. Më vonë është vertetuar se edhe TNF-α shpreh veprime të ngjashme prandaj sot kur ato lëndë janë identifikuar , emërtimet e përmendura janë braktisur.

A. ETHJA

Të gjithë shkaktarët biologjikë mund të provokojnë ethën. Ata nuk veprojnë drejtpërsëdrejti në qendrën e termorregullimit në hipotalamus, por nxisin prodhimin e mediatorëve të përbashkët, TNF-α dhe (IL-1). Këta faktorë stimulojnë sintezën e prostaglandinës E_2 në neuronet termosensibile të hipotalamusit e cila bën që të ngritet niveli i përshtatjes funksionale të +termostatit*, e me këtë edhe temperaturën trupore (shih kap. 13. II. A).

Aftësia e virusit për të nxitur prodhimin e interleukinës 1 në fagocitë iu përshkruhet hemaglutininave. (Hemaglutininat janë antigjene sipërfaqësore të virusëve të cilët mund të shkaktojnë ngjitjen e eritrociteve). Pjesët e mureve bakteriale dhe lëndët e ndryshme që i prodhojnë bakteret mund të veprojnë në leukocite dhe të induktojnë prodhimin e IL-1. Për pirogjenicitetin e baktereve gram-pozitive janë me rëndësi peptidoglykanët e mureve të tyre, si dhe ekzotoksinat bakteriale. Në kuadër të ekzotoksinave të atyre baktereve më të njohurat janë ekzotoksina pirogjene e tretshme e stafilokokut (enterotoksinë) pastaj toksina eritrogjene e streptokokut (i grupit A). Megjithëse edhe bakteret gramnegative në muret e veta përmbajnë peptidoglykanë, pirogjeniciteti i këtyre baktereve në pjesën më të madhe bazohet në lipopolisakaride (endotoksinë). Kërpudhat patogjene dhe apatogjene tajojnë lëndë proteinike dhe polisakaridike të cilat stimulojnë sintezën e IL-1.

Për sintezën dhe lirimin e TNF-α dhe IL-1 është i domosdoshëm aktivizimi i monociteve dhe makrofagëve nëpërmjet fagocitozës së mikroorganizmit vardisës ose me vetë kontaktin e ndonjë pjese të mikroorganizmit me fagocitin.

Nuk është sqaruar plotësisht nëse ethja ka rol të dobishëm në mbrojtjen e nikoqirit prej agjentit biologjik. Ajo ka veprim të pafavorshëm për shumëzimin e disa virusëve dhe baktereve. Për shembull, para zbulimit të medikamenteve kundërmikrobiale ethja e shkaktuar artificialisht është shfrytëzuar për mjekimin e sifilisit. Febrisi prej 38 deri 39EC e fuqizon veprimin e interleukinës 1 në proliferimin e limfociteve T, stimulon krijimin e limfociteve T citotoksike, aktivitetin e limfociteve B dhe sintezën e kundërtrupave. Leukocitet

humane kanë aktivitet më të madh fagocitues në mes të 38 dhe 40EC. Te ethja theksohet nevoja e mikroorganizmave për hekur si faktor i rritjes. Nga ana tjetër, në kuadër të përgjigjës së fazës akute bie koncntrimi i hekurit në plazmë, gjë që do të pengonte bakteret në përpjekje për të siguruar sasi të nevojshme të hekurit e në atë mënyrë edhe rritjen e tyre. Ethja, megjithatë, nuk i favorizon të gjithë faktorët e mbrojtjes së nikoqirit: për shembull, zvogëlon aktivitetin e qelizave NK.

Ka mundësi që cilësitë mbrojtëse të ethës nuk dalin nga vet ngritja e temperaturës, por nga zhvillimet tjera të cilat gjithashtu ndërmjetësohen nga TNF-α, IL-1 dhe IL-6. Ato drejtpërsëdrejtt nxitin mekanizmat imunë humoralë dhe qelizorë: aktivizojnë limfocitet B (e me këtë kontribuojnë për prodhimin e kun-dërtrupave) dhe limfocitet T te të cilët stimulon prodhimin e limfokinave. Në mesin e atyre limfokinave theksohet interleukina-2 e cila stimulon shumëzimin e limfociteve të tjera T (ndihmëse, supresore dhe citotoksike) si dhe e zmadhon aktivitetin e qelizave NK.

B. NDËRRIMET NË GJAK

Ndryshimet në gjakun e të sëmurëve me sëmundje infektive kryesisht janë jospecifike dhe gjenden edhe te gjendjet tjera (inflamacioni i shkaktuar nga shkaqe të tjera, tumore, lëndime, dëmtime tjera indore). Megjithatë, bashkë me të dhënat tjera klinike e laboratorike mund të kenë rëndësi diagnostike. Ndërrimet në plazmë dhe në qelizat e gjakut rëndomë nuk ndikojnë në pamjen e sëmundjes; rrallë herë mund të jenë aq të mëdha sa të mbizotërojnë në tablonë klinike ose të ndikojnë në përgjigjen e nikoqirit ndaj infeksionit.

1.Ndërrimet në plazmën e gjakut

a) Proteinat plazmatike

Te sëmundjet ngjitëse shfaqen ndryshime në raportin në mes të albuminave dhe globulinave. Te infeksioni akut zvogëlohet koncentrimi i albuminave, kurse fraksioni i α_1- dhe α_2-globulinave rritet. (Pjesën më të madhe të α_1-globulinave e përbëjnë α_1-antitripsina, kurse pjesa me e madhe e α_2-globulinave sajohet nga α_2-makroglobulina dhe haptoglobulina). Zvogëlimi i koncentrimit të albuminës në masën më të madhe kushtëzohet me kalimin e shtuar të saj nga gjaku në lëngun ndërqelizor për shkak të rritjes së përshkueshmërisë së kapilarëve gjatë infeksionit, e më pak me sintezën e zvogëluar në mëlçi. Rritja e përqendrimit të α_1- dhe α_2-globulinave është shprehje e sintezës së shtuar të proteinave të fazës akute në mëlçi (shih pjesën b). Te infeksioni akut rritet edhe përqendrimi i fibrinogjenit (gjithashtu proteinë e fazës akute), mirëpo rritja e koncentrimit të ß-globulinave (fibrinogjeni iu takon $ß_2$-globulinave) rendom nuk shihet sepse në mënyrë standarde elektroforeza e proteinave caktohet në serum (e në serum nuk ka fibrinogjen). Fraksioni-ß ka mundësi, te infeksioni, të jetë madje i zvogëluar për shkak të kalimit të shtuar të transferinës (e cila iu takon $ß_1$-globulinave) nga gjaku në hapësirën ndërqelizore

Te infeksionet kronike përqendrimi i albuminave zvogëlohet ose mbetet i pandryshuar, i τ-globulinave rritet, e shpesh rritet edhe koncentrimi i α_2-globulinave. (Fraksionin-τ të proteinave në serum e përbëjnë imunoglobulinat, mirëpo disa imunoglobulina radhiten në fraksionin-α_2 dhe -ß). Zmadhimi i ndjeshëm i përqendrimit të γ-globulinave mund të kushtëzojë rritjen e koncentrimit të tërësishëm të proteinave në plazmë. Ndryshimet në albumina dhe globulina gjatë infeksionit akut dhe kronik janë shënuar në tabelën 22-2.

Tabela 22-2. *Ndryshimet e koncentrimit të albuminave dhe globulinave në gjak te infeksioni akut dhe kronik*

INFEKSIONI SIPAS ECURISË	NDRYSHIMET E KONCENTRIMIT NË GJAK		
	ALBUMINAT	α-Globulinat	γ– Globulinat
akut	i zvogëluar	i rritur α_1 dhe α_2	pa ndërrime
kronik	i zvogëluar ose pa ndryshime	i rritur α_2, ose pa ndryshime	i rritur

b) Proteinat e fazës akute

Me proteina të fazës akute (shih kap. 24. IV. B) kuptohet grupi i proteinave që në pikëpamje funksionale dhe strukturale janë të ndryshme sinteza e të cilave në mëlçi theksohet jashtëzkonisht shumë brenda orëve ose ditëve të para të infeksionit ose cilësdo gjendje tjetër inddëmtuese. Zmadhimi i sintezës së këtyre proteinave është pjesë e përgjigjës themelore të organizmit ndaj dëmtimit (përgjigjës së fazës akute). Aty numërohen: proteina C-reaktive, proteinë amiloidi A, α_1-glykoproteina e thartë, globulina-G2, fibronektina; disa inhibitorë të proteazave: α_1-antitripsina, α_1-antikimotripsina, α_2-makroglobulina; disa faktorë të koagulimimit: fibrinogjeni, protrombina, faktori i VIII dhe plazminogjeni; disa proteina transportuese: haptoglobina dhe ceruloplazmina, si dhe disa komponenta te komplementit. Më së shpeshti përmendet dhe caktohet proteina C-reaktive (CRP) e quajtur ashtu për arsye se mund të fundërrohet nga serumi me karbohidratin-C të pneumokokut.

Proteinat e fazës akute ekzistojnë edhe normalisht në gjak në përqendrime të vogëla (mg/dl a më pak); koncentrimi i tyre i vogël në ditët e para të infeksionit rritet për disa dhjetra (p.sh. ceruloplazmina, C3) deri qindra herë (CRP, proteinë-amiloidi A). Kjo rritje e koncentrimit të proteinave të fazës akute në masën më të madhe ndërmjetësohet nga nga TNF-α dhe IL-1 dhe IL-6 (por edhe nga citokinat tjera sekondare shih kap. 10. VI) të cilat e nxitin fuqishëm transkriptimin dhe sintezën e

proteinave të tilla në qelizat hepatike. Hormonet (në radhë të parë kortizoli) në këtë rast kanë rolin +permisiv∗. Rritja e koncentrimit të proteinave të fazës akute kontribuon me të madhe ne shpejtimin e sedimentimit të eritrociteve. Funksioni i tyre nuk është sqaruar përfundimisht, por mendohet se kanë rol të dobishëm në mbrotjen jospecifike të nikoqirit, përkatësisht në bashkëveprimin për të kontrolluar shkallën e dëmtimit të indeve gjatë inflamacionit. Në tabelën 22-3 janë shënuar disa proteina të fazës akute, +përkatësia∗ e tyre fraksioneve të caktuara elektroforetike të proteinave plazmatike, disa veprime të tyre të njohura dhe roli i mundshëm gjatë infeksionit dhe gjendjeve të tjera inflamatore.

c) Sedimentimi i eritrociteve

Ky është test laboratorik jospecifik me ndihmën e të cilit përcaktohet shpejtësia e fundërrimit të eritrociteve dhe qelizave të tjera nga gjaku i ndenjur. Në shpejtësinë sedimentimit ndikojnë shumë faktorë qelizorë dhe plazmatikë (shih kap. 15. VII. G).

Eritrosedimentimi i shpejtuar është dukuri e rregullte e infeksioneve bakteriale të gjeneralizuara. Shpejtimi i sedimentimit të eritrociteve gjatë infesionit akut ka të bëjë me rritjen e koncentrimit të proteinave të fazës akute dhe të imunoglobulinave. Te infeksioni kronik, përveç rritjes së përqendrimit të τ-globulinave, në shpejtimin e sedimentimit mund të ndikojë edhe anemia. Në të vërtetë, pakësimi i numrit të qelizave shpejton sedimentimin e eritrociteve.

2. Eritrocitet

Kur infeksioni zgjatë më shumë se disa javë, te i sëmuri shpesh zhvillohet anemia. Nuk është e qartë se në çfarë mënyre bakteret, produktet e tyre ose vet përgjigjja inflamatore e prishin funksionin e palcës eshtërore. Çrregullohet inkorporimi i hekurit në eritrocite prandaj ai më shumë gjendet në sistemin retikuloendotelial të palcës eshtërore. Eritrocitet janë normokrome ose hipokrome, përqendrimi i hekurit në serum zvogëlohet, koncentrimi i UIBC (transferina e pasaturuar, nga angl. unsaturated iron binding capacity) i pandryshuar, kurse TIBC (kapaciteti total i transferines, nga angl. total iron binding capacity) i zvogëluar. Anemia e tillë quhet +anemi e infeksionit kronik∗ dhe nuk mund të përmirësohet me dhënien e hekurit por vetëm me mjekimin e sëmundjes bazë.

Anemia mund të zhvillohet edhe gjatë infeksionit akut. Atëherë rëndom ndodh anemia hemolitike. Te infeksionet bakteriale eritrocitet mund të shkatërrohen nën veprimin e drejtpërdrejtë të toksinave bakteriale si dhe nga përgjigjja imune të cilën e induktojnë bakteret kundër eritrociteve. Anemia mund të zhvillohet edhe në kuadër të koagulimit intravaskular të diseminuar të ndërmjetësuar nga infeksioni kur zhvillohet anemia hemolitike mikroangiopatike. Përveç kësaj eritrocitet mund të shkatërrohen direkt nga parazitet (psh. shkaktari i malaries). Infeksionet që kapin palcën eshtërore prishin prodhimin normal të qelizave të gjakut.: me infiltrimin e palcës eshtërore dhe me ndryshimin e mikromjedisit të qelizave hematopoetike shkaktohet anemia (psh. tuberkuloza miliare, kërpudhat, bakteret).

3. Leukocitet

Nga të gjithë shkaktarët biologjikë të infeksionit bakteret e ndryshojnë më së shumëti tablonë e gjakut. Shumica e infeksioneve bakteriale akute përcillet me rritje të numrit të përgjithshëm të leukociteve (leukocitozë), dhe atë për shkak të rritjes së numrit të neutrofileve granulocitare. Në lidhje me këtë theksohen posaçërisht infeksionet që shoqërohen me bakteremi dhe ato që kapin pjesë të mëdha të indeve. Stimulohet prodhimi dhe lirimi i neutrofileve nga palca eshtërore, kurse në gjak, perveç formave të pjekura, rritet edhe numri i neutrofileve granulocitare të pasegmentuara (kjo quhet +shmangie majtas∗).

Lirimi i neutrofileve së paku pjesërisht shkaktohet nën veprimin e drejtpërdrejtë të IL-1 dhe TNF-α në palcën eshtërore. Ato shprehin edhe veprim kemotaktik për neutrofilet dhe limfocitet T, si dhe ndihmojnë në grumbullimin lokal të qelizave.

Disa infeksione (p.sh. fruthi, mononukleoza infektive dhe sëmundjet tjera virusale) përcillen me neutropeni gjë që shpjegohet me zhvendosjen e neutrofileve qarkulluese në inde. Te disa infeksione të rënda (pneumonia pneumokokcike, sepsa) zhvillimi i neutropenisë vihet në lidhje me zbrazjen e depove ose me prishjen e funksionit (deprimimin) e palcës eshtërore. Sidoqoftë kjo konsiderohet shënjë e keqe prognostike. Infeksionet bakteriale më të rënda shkaktojnë edhe ndërrime leukocitare kvalitative. Në neutrofile mund të gjenden +partikula toksike∗ (granula citoplazmatike të theksuara të cilat janë me të mëdha dhe ngjyrosen më intenzivisht se ato normale) dhe trupthat e Dohleut - inkluzione citoplazmatike të cilat paraqesin rrjetë endoplazmatike të ashpër.

Virusët në masë më të vogël e ndryshojnë pamjen leukocitare: ata më shpesh provokojnë limfocitozë. Në të vërtetë, virusët si ndërfutës brendaqelizorë induktojnë përgjigje imune të ndërmjetësuar me qeliza, gjë që në gjak shprehet si limfocitozë.

Në kuadër të faktorëve biologjikë parazitët më shpesh shkaktojnë rritje të numrit të eozinofileve granulocitare në gjak (eozinofilinë). Numrin e eozinofileve më së shumëti e zmadhojnë parazitët shumëqelizorë të cilët gjatë kolonizimit të të organizmit kalojnë nëpër shumë inde mezenkimale. (eozinofilia prandaj flet për ekzistimin e sëmundjes parazitare tashmë në fazën kur parazitët invadojnë indet, d.m.th. edhe atëherë kur në feces nuk gjenden forma diagnostike të skrrajave.) Nga ana tjetër, infeksionet me protozoarë, si dhe me parazitë që nuk dëmtojnë mezenkimën, si rregullë nuk shkaktohet eozinofili. Prodhimi i shtuar i eozinofileve në palcën eshtërore është nën kontrollin e limfociteve T. Deri tash

Tabela 22-3. *Proteinat e fazës akute dhe roli i tyre i mundshëm fiziopatologjik*

PROTEINA E FAZËS AKUTE (fraksioni elektroforetik, masa molekulare relative	VEPRIMET	ROLI I MUNDSHËM
α_1-antitripsina (α_1, 54000)	Inhibon proteazat tripsinë, kimotripsinë, plazminë, elastazë, kolagjenazë	Kontrolli i reaksionit inflamatorë dhe i shkallës së dëmtimit indorë: Mbron proteinat në gjak nga zbërthimi enzimatik, kurse proteinat indore proteazat e ndryshme që i lirojnë fagocitet gjatë inflamacionit
Glykoproteina-α_1 e thartë (α_1, 44000)	Pengon agregimin e trombociteve	ndoshta vepron si antagonist i faktorit të Hagemanit
Amiloidi-α_1 A i serumit (α_1, 16000)	Mund të ketë veprim imunosupresiv	rregullimi i përgjigjes imune
α_2-haptoglobina (α_2, 99000)	Lidhë në mënyë ireverzibile hemoglobinën e lirë	lidhja e hemoglobinës së liruar gjatë hemolizës si pasojë e inflamacionit ose infeksionit
α_2-ceruloplazmina (α_2, 130000)	Lidhë bakrin, proteinë bartëse e bakrit (95% e Cu në plazmë është i lidhur për ceruloplazminë)	ngritë koncentrimin e bakrit në plazmë gjatë infeksionit kushtëzohet nga rritja e koncentrimit të ceruloplazminës; Bartja e bakrit, citokrom-oksidazës, si dhe superoksid-dismutazës e cila mbron indet nga dëmtimi me jonet superoksid të fagocitëve; mbrojtja e indeve nga veprimi i dëmshëm I radikaleve të lira
fibrinogjeni ($ß_2$, 34000)	zbërthimi jep fibrinën	Krijimi i koagulave, hemostaza
proteina C-reaktive (CRP, fraksion-τ, 105000)	Mund të lidhë polisakaridet dhe fosfolipidet bakteriale nga indet e dëmtuara	stimulon mbrojtjen e nikoqirit
	Ka veprim opsonizues ndaj grimcave të huaja	Lehtëson fagocitozën
	Mund të fiksojë komplementin	
	Mund të lidhet për limfocite T dhe të ndikojë në (zvogëlon) proliferimin e tyre dhe në prodhimin e limfokinave	Roli imunorregullues
	Aktivizon limfocitet T supresore	

janë përshkruar dy faktorë limfocitarë që shpejtojnë shumëzimin e eozinofileve: substanca që indukton kolloninë e eozinofileve (angl. eozinophil collony stimulating factor) dhe substanca që nxitë rritjen e eozinofileve (angl. eozinophil growth stimulating factor). Dhe disa lëndë që i tajojnë mastocitet (faktori i kimiotaksës së eozinofileve), histamina, leukotrieni B_4, si dhe disa komponenta të komplementit kanë veprim kimiotaktik për eozinofile. Eozinofilet bashkëveprojnë në mbrojtjen e organizmit prej parazitëve (shih pikën D dhe fig. 22-5).

Ndonjëherë në gjak ka mundësi të gjenden edhe vetë shkaktarët e sëmundjes (psh. infeksionet me protozoarë); në ato raste ekzaminimi i gjakut ka vlerë diagnostike

4. Ndërrimet në sistemin e koagulimit të gjakut

Te infeksioni mund të lindin dëmtime qelizore të cilat pastaj marrin pjesë në krijimin e koagulave, si dhe ndryshime në kontrollin e procesit të koagulimit të gjakut.

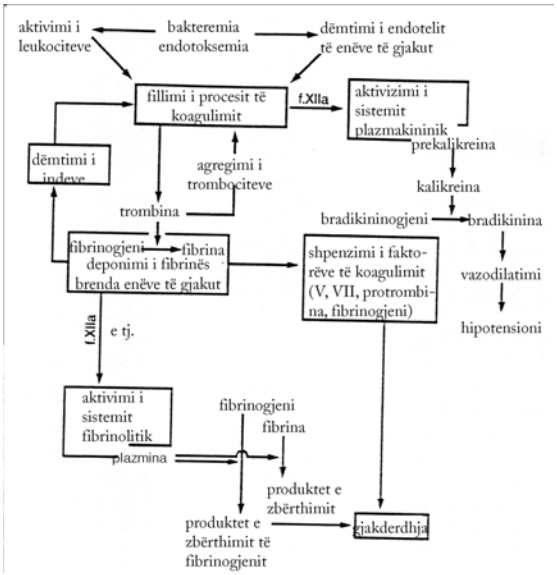


Figura 22-2. *Zanafilla e koagulimit të diseminuar intravaskular në infekcion. f = faktori.*

a) Ndërrimet në trombocite

Te disa infeksione bakteriale dhe virale mund të shfaqet trombocitopenia. Në fakt, gjatë bakteremisë dhe viremisë trombocitet në masë të madhe adherojnë në mes tyre dhe në endotelin e enëve të gjakut, kjo bënë që numëri i tyre në gjak të zvogëlohet. Adherimi më i madh i trombociteve mund të shkaktohet nga veprimi i drejtpërdrejtë i toksinave bakteriale ose i produkteve të tjera në trombocite. Në masë me të vogël trombocitopenisë mund t'i kontribuojë edhe dështimi i palcës eshtërore si pasojë e infeksionit. Trombocitopenia më e theksuar mund të bëhet shkak i gjakderdhjes (në formë të petekieve a të purpurave). Në fund të sëmundjes dhe gjatë konvelescencës (shërimit) rritet numri i trombociteve, sigurisht për shkak të rritjes së prodhimit të tyre në palcën eshtërore (trombocitoza reaktive, kompenzatore).

b) Koagulimi intravaskular i diseminuar (KID)

Krijohet në kuadër të shokut me etiologji të ndryshme (prandaj edhe të atij septik), tumoreve malinje, pas kafshimit të gjarprit, disa komplikimeve gjatë aktit të lindjes etj. Atë e karakterizon aktivizimi i pakontrolluar (akut ose kronik) i procesit të koagulimit të gjakut në shume rajone të qarkullimit të gjakut. Agjentët infektiv vet ose me produktet e tyre (psh. me endotoksinat bakteriale) mund të aktivizojne procesin e koagulimit. Prandaj, KID mund të shfaqet gjatë infeksioneve të rënda, në radhë të parë me baktere gram-negative. Mirëpo, edhe bakteret gram-pozitive, pastaj virusët dhe disa protozoarë (plazmodiume) gjithashtu mund të nxisin KID.

Ka të ngjarë që edhe leukocitet e aktivizuara luajnë rol në shfaqjen e KID-it. Për shembull, TNF-α e nxitë rrugën e brendshme të koagulimit.

Me aktivizimi i faktorit të XII (faktorit të Hagemani) nis rruga e brendshme, kurse me dëmtimin e murit të enës së gjakut, nga lirohen faktorët indorë (faktori indor, fosfolipidet indore), nis rruga e jashtme e koagulimit. Faktori i XII i aktivizuar, përveç se aktivizon faktorin XI, aktivizon edhe sistemin e kalikreinës: e shndërron parakalikreinën në kalikreinë, e cila, në vazhdim, e shndërron bradikininogjenin në bradikinin-nonapeptid që ka veprim të fuqishëm vazodilatatorë. Vazodilatimi e keqëson gjendjen e shock dhe KID-in.

Shumë mikrotrombe gjatë KID-it fundërrojnë në enët e imëta të gjakut dhe zvogëlojnë furnizimin e indeve me oksigjen dhe lëndë të tjera ushqyese. Dëmtohen organet (veshkët, korja e gjëndrës mbiveshkore), e kjo e keqëson gjendjen e shokut. Nga indet e dëmtuara mund të lirohen faktorë të rinjë të cilët e mbështesin KID-in. Përveç veprimit në fibrinogjen, trombina që krijohet gjatë procesit të mpiksjes e thekson ngjitshmërinë e trombociteve. Trombocitet lirojnë faktorë të koagulimit; për shkak të përhapjes së procesit të koagulimit shkaktohet shpenzim i tepërt i faktorëve të koagulimit (koagulopatia konsumuse). Përkundër rezervave të mëdha të trombociteve, fibrinogjenit dhe faktorit të VIII në organizëm, ky konsum mund të jetë aq i madh sa që rezervat shterrojnë dhe shkaktohet gjakderdhja.

Krahas lirimit të sasive të mëdha të fibrinës aktivizohen edhe mekanizmat e kontrollimit të mpiksjes së gjakut. Faktori i XII dhe aktivatorët tjerë indorë bëjnë shndërrimin e plazminogjenit në plazminë. Plazmina është enzimë proteolitike e cila zbërthen fibrinogjenin dhe fibrinën; për këtë arsye gjatë KID-it ngritet koncentrimi i produkteve të zbërthyera të fibrinogjenit dhe fibrinës në plazmë (+fibrinoliza dytësore∗). Plazmina zbërthen edhe disa faktorë të koagulimit: V, VIII, protrombinën dhe faktorin XII.

Produktet e zbërthyera të fibrinogjenit dhe të fibrinës kanë gjithashtu veprim kundërkoagulues. Ata garojnë me fibrinogjenin për trombinë (inhibicioni kompetitiv) si dhe zvogëlojnë polimerizimin e fibrinës. Edhe pse fillimisht luan rol të dobishëm, sistemi fibrinolizues i aktivuar më vonë, krahas konsumit të madh të trombociteve dhe faktorëve të mpiksjes (kur zvogëlohen ose shterrojnë rezervat e faktorëve të koagulimit dhe të trombociteve, e rrit rrezikun nga gjakderdhja. Ecuria e KID-it si pasojë e infeksionit është paraqitur në figurën 22-2.

C. NDËRRIMET METABOLIKE

Ndërrimet metabolike te infeksioni janë shprehje e bashkëveprimit të hormoneve dhe lëndëve të ndryshme biologjikisht aktive. Në ndërrimet metabolike infeksioni mund të ndikojë edhe duke dëmtuar mëlçinë ose veshkat (hepatitis, pielonefritis), prandaj shfaqen ndërrimet metabolike si pasojë e çrregullimit të funksionit të këtyre organeve.

Katabolizmi i theksuar i proteinave shfaqet rregullisht gjatë infeksionit, dhe është posaçërisht i theksuar te infeksioni i rëndë dhe gjendjet septikemike. Për shkak të zbërthimit të madh të proteinave në raport me marrjen e tyre krijohet bilanci negativ i azotit. Katabolizmi i proteinave nxitet nga raporti në mes të hormoneve anabolike dhe katabolike në favor të atyre katabolike, si dhe nga veprimet e TNF-α dhe IL-1. Reaksioni katabolik te infeksioni është përshkruar detalisht në kap. 5. III. B2b).

Gjatë ethesë rritet intenziteti i proceseve metabolike, gjë që, krahas (më së shpeshti) marrjes së pakësuar të proteinave me ushqim (për shkak të humbjes së apetitit, anoreksisë), favorizohet bilanci negativ i azotit (shih kap. 5. III. A).

Gjatë infeksionit ndërron raporti i proteinave plazmatike të caktuara që i sintetizon mëlçia. Sinteza e proteinave të fazës akute rritet hovshëm, kurse sinteza e albuminave zvogëlohet. Tashmë është përmendur se TNF-α, IL-1 dhe IL-6 nxitin sintezën e proteinave të fazës akute në hepatocite, dhe duket se njëherësh pakëson koncentrimin e albuminës. Megjithatë, për zvogëlimin e koncentrimit të albuminës në plazmë

rëndësi më të madhe ka kalimi i albuminës në hapësirën ndërqelizore për shkak të përshkueshmërisë së rritur të kapilarëve.

Janë vënë re edhe ndërrime të tjera metabolike të hepatociteve: në to hyjnë më shumë hekuri dhe zinku, gjë që sigurisht bëhet shkak i zvogëlimit të koncentrimit të tyre në gjak. Zvogëlimit të koncentrimit të hekurit në plazmë gjatë infeksionit i kontribuon edhe zvogëlimi i përqendrimit të transferinës. Transferina (Mr 77.000), si dhe albumina, te infeksioni akut kalon më shumë nga gjaku në lëngun ndërqelizor.

Te sëmundjet ngjitëse lindin edhe ndryshime metabolike të elektrolitëve dhe ujit. Intenziteti i këtyre ndryshimeve në masë të madhe varet nga karakteristikat e vet sëmundjes (a përcillet me barkqitje, vjellje etj.). Në periudhën fillestare të sëmundjes zakonisht rritet humbja e natriumit dhe e klorideve. Kjo mund të shpjegohet me perfuzionin e rritur të veshkave dhe ardhjes së shtuar të natriumit si pasojë e shtimit të punes së zemrës në fazën e hershme febrile. Pas kësaj pason mbajtja e shtuar e natriumit, gjë që i përgjigjet tajimit më të madh kompensator të aldosteronit. Në rast të infeksionit të sistemit nervor qendror tajimi i fuqizuar i hormonit antidiuretik mund të provokojë mbajtjen e ujit prandaj vjen deri te teprica e ujit në organizëm dhe deri te hiponatremia diluuese.

Gjatë infeksioneve të rënda, veçanërisht atyre të shkaktuara nga bakteret gram-negative, ndryshon edhe koncentrimi i tërsishëm i lipideve të serumit. Koncentrimi gjithmbarshëm i tyre mund të rritet si rrjedhim i zmadhimit të përqendrimit të acideve yndyrore të lira ose të trigliceride dhe fosfolipideve. Koncentrimi i acideve yndyrore të lira është rezultat i bashkëveprimit të insulinës e cila ka veprim kundërlipolitik si dhe katakolaminave e glukagonit që kanë veprim lipolitik dhe për shkak të kësaj gjatë infeksionit mund të lëkundet ndjeshëm.

Ndërrime posaçërisht të rënda metabolike ngjajnë gjatë shokut septik (shih pjesën E). Organizmi gradualisht humb aftësinë e shfrytëzimit të karbohidrateve, yndyrërave dhe, së fundi të proteinave si substrat për përfitimin e energjisë. Këto ndërrime pjesërisht kushtëzohen nga drejtpeshimi i çrregulluar i tajimit të hormoneve dhe veprimit të disa lëndëve biologjikisht aktive (IL-1, TNF-α), e pjesërisht nga mekanizma të panjohur.

Ndërrimet metabolike fillimisht shfaqen në periferi, në muskujt skeletorë, e më vonë përfshijnë edhe organet e brendshme. Kjo mund të shpjerë në vdekje të papritur ose në zhvillimin e sindromit +dëmtim i shumfishtë i funksionit të organeve të brendshme∗ (angl. MSOF, sipas +multiple system organe failure∗).

Në radhë të parë ndodh çrregullimi i metabolizmit të glukozës në muskujt skeletorë. Kjo shprehet me zvogëlimin e tolerancës së glukozës dhe me pandjeshmëri të formave të ndryshme ndaj insulinës. Duresa e ulur e glukozës dhe hiperglikemia së paku pjesërisht kushtëzohen me ndërrimet e gjendjes hormonale (mbizotërimi i hormoneve me veprim kundërinsulinikë) Me rritjen e katabolizmit të proteinave lirohen aminoacidet si substrat për glukoneogjenezë. Glukagoni dhe glukokortikoidet në mëlçi nxisin glukoneogjenezën; glukagoni duke nxitur glukogjenolizën në mëlçi i kontribuon hiperglikemisë, kurse adrenalina stimulon glukogjenolizën në mëlçi dhe në muskuj. Te shoku septik prishet oksidimi i glukozës. Kjo ka të bëjë me zhvillimin e +bllokut∗ për hyrjen në ciklin e Krebsit të piruvatit të fituar prej glukozës. +Bllokut i kontribuon zhvillimi i hipoksisë, pastaj frenimi i piruvat-dehidrogjenazës, enzimë që katalizon shndërrimin e piruvatit në acetil CoA. Inhibimi i piruvat-dehidrogjenazës kushtëzohet me acetil CoA të përfituar me procesin e ß-oksidimit. Në të vërtetë, te shoku septik rritet lipoliza të cilën e nxitë koncentrimi i ngritur në gjak i glukagonit (ngritet më shumë se insulina), i adrenalinës dhe i hormonit të rritjes si dhe TNF-α. Me lipolizë lirohen sasi të mëdha të acideve yndyrore të cilat me ß-oksidim japin acetil CoA. Acetil CoA mund të frenojë piruvat-dehidrogjenazën, e njëherësh stimulon aktivitetin e piruvat-karboksilazës, enzimë që katalizon shndërrimin e piruvatit në oksal-acetat - reaksion i parë në procesin e glukoneogjenezës. Rezultat i këtyre ndërrimeve është glukoneogjeneza e fuqizuar dhe grumbullimi i laktateve. Për shkak të hipoksisë rritet përpjestimi në mes të NADH dhe NAD. Rritja e përqendrimit të NADH e orienton kalimin e piruvatit në laktat. Grumbullimi i laktateve e shpejton zhvillimin e acidozës në inde. Oksidimi varet prej akceptorëve të përshtatshëm të joneve të hidrogjenit (siç është NAD^+). Mungesa e NAD^+ frenon shumë reaksione të dehidrogjenimit dhe ashtu pamundëson shfrytëzimin e një numri të caktuar të aminoacideve (psh. NAD^+ është i domosdoshëm për kalimin e glutamatit në α-ketoglutarat).

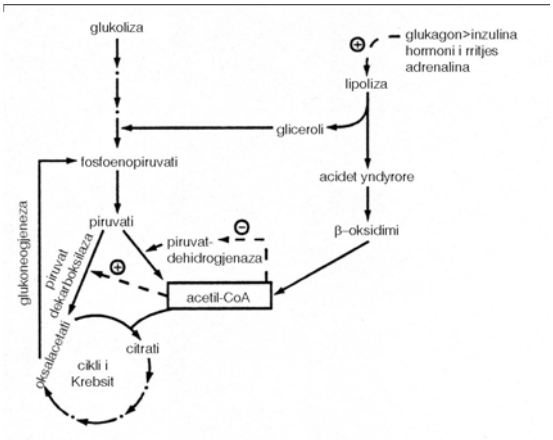


***Figura 22-3**. Disa ndryshime metabolike në shokun septik ("bllok" i hyrjes së piruvateve ne ciklin e Krebsit). Ndryshimet e vlerave të tajimit të hormoneve të veçantë (rritja më e madhe e përqëndrimit të glukagonit sesa inzulinës, adrenalinës, hormonit të rritjes) stimulon lipolizën me të cilën lirohen sasitë e mëdha të acideve yndyrore. Me β-oksidimin e acideve yndyrore zë fill acetil CoA që inkibon piruvat-dehidrogjenazën (-0, ndërsa stimulon (+) aktivitetin e piruvat-dekarboksilazës.*

Metabolizmit të çrregulluar të karbohidrateve i shoqërohet metabolizmi i çrregulluar i yndyrërave. Tashmë është përmendur se gjatë sepsës theksohet lipoliza dhe se acidet e lira yndyrore dorzohen në mëlçi dhe shërbejnë si burim energjie. Megjithatë, shfrytëzimi i acideve yndyrore me vargje të gjata pakësohet; mekanizmi i këtij çrregullimi nuk dihet; ndoshta krijohet mangësi e karnitinës, që është e nevojshme për kalimin e tyre nëpër membranën mitokondriale. Për shkak të krijimit të shtuar të trigliceridеve në mëlçi ose i menjanimit të zvogëluar të tyre nga gjaku shfaqet edhe hipertrigliceridemia.

Gjatë sepsës katabolizmi i proteinave zmadhohet ndjeshëm (veprimi i TNF-α, IL-1 dhe ndikimi i hormoneve me veprim katabolik, shih kap. 5. III. B2b). Aminoacidet që nuk shfrytëzohen në muskuj transportohen në mëlçi ku përdoren për glukoneogjenezë, oksidim dhe sintezë të proteinave. Në vet muskujt shfrytëzimi i aminoacideve dëmtohet, por rritet konsumi i aminoacideve me vargje të degëzuara, ndoshta për arsye se për shfrytëzimin e këtyre aminoacideve nuk është i domosdoshëm NAD^+.

Me përparimin (rëndimin) e shokut septik mangësia energjetike periferike përfshinë edhe mëlçinë. Ajo më nuk ka mundësi të pranojë krejt sasinë e aminoacideve që i ofrohet për shkak të katabolizmit gjithnjë e më të theksuar, prandaj rritet koncentrimi i aminoacideve në gjak. Çrregullohen edhe rrugët e zbërthimit të transmiterëve nervorë prandaj krijohen transmiterë +të rrejshëm∗. Me këtë shpjegohet encefalopatia që është mjaft e shpesht te të sëmurët në shok septik. Gjatë glukoneogjenezës lirohen sasi të mëdha të amonjakut i cili përpunohet në karbamid (ure); rritja e koncentrimit të karbamidit në gjak (i kontribuon edhe rënia e funksionit të veshkave) është karakteristikë me rëndësi e shokut septik.

Ç. PËRGJIGJJA IMUNOLOGJIKE

Në mbrotje nga faktorët biologjikë bashkëveprojnë të gjithë mekanizmat mbrojtës jospecifikë dhe specifikë. Përgjigjja imunologjike varet nga lloji, karakteristikat dhe porta hyrëse e ndërfutësit, si dhe nga aftësitë mbrojtëse të organizmit të sulmuar (+nikoqirit∗, bartësi). Ato mikrobe patogjene që gjenden jasht qelizave induktojnë më shumë përgjigje humorale, kurse ato që kryesisht jetojnë brenda qelizave përgjigje imune qelizore.

Pavarësisht nga lloji i shkaktarit biologjik, nikoqiri orvatet të pengojë hyrjen e tij në organizëm dhe depërtimin në thellësi të indeve. Nëse kjo megjithatë ndodh, nikoqiri orvatet ta lokalizojë dhe kufizojë infeksionin, ta ndalojë përhapjen e agjentit dhe menjanojë atë.

1. Mbrojtja nga bakteret

Lëkura dhe mukoza me tërësinë dhe sekretet e tyre sajojnë pritën e parë kundër hyrjes së baktereve në organizëm. Lotët, pështyma dhe sekreti i mukozës nazale përmbajnë lizozima (muramidaza), enzime që zbërthejnë mukopeptidet në mbështjellësin e shumë baktereve. Lëngu gastrik për shkak të pH së vetë të ulët gjithashtu ka veprim baktericid. Veprim të ngjashëm ka edhe aciditeti i lëkurës e i sekretit vagjinal si dhe disa përbërës (enzimimatik) normal të spermës. Rëndësi mbrojtëse ka edhe flora bakteriale normale në sipërfaqën e lëkurës dhe të mukozave e cila vështirëson kolonizimin e mikroorganizmave patogjen. Kur bakteret megjithatë arrijnë të hyjnë në organizëm, në inde ju kundërvihen makrofagët, e pas zhvillimit të procesit inflamatorë edhe qelizat tjera me aftësi fagocituese. Bakteret që kanë mbështjellës nuk i nënshtrohen menjëherë fagocitozës; për shkatërrimin e tyre nevojitet bashkeveprimi i kundërtrupave, prodhimi i të cilëve, ndërkaq, kërkon një periudhë kohore të caktuar.

Në mekanizmat mbrojtës jospecifikë numërojmë edhe rrugën alternative të aktivizimit të komplementit (shih kap. 10. II. E). Atë mund ta aktivizojnë polisakaridet e mbështjellësit bakterial edhe pa praninë e kundërtrupave.

Me anë të rrugës alternative të aktivizimit të komplementit mund të realizohet edhe opsonizimi (imunoadherenca), ashtu që C3b i krijuar fiksohet për sipërfaqën e mikroorganizmit dhe lehtëson fagocitozën.

Vend tjetër ku sistemi imunologjik iu kundërvihet baktereve janë nyjat limfatike. Zmadhimi i nyjave limfatike konstatohet shpesh te infeksionet bakteriale. Kur bakteret depërtojnë në gjak, kundërshtohen prej monociteve dhe neutrofileve, kurse në mëlçi dhe në shpretkë qelizat e sistemit retikuloendotelial (RES).

Në mbrojtjen specifike prej baktereve bashkëveprojnë mekanizmat imunologjikë humoral dhe qelizorë.

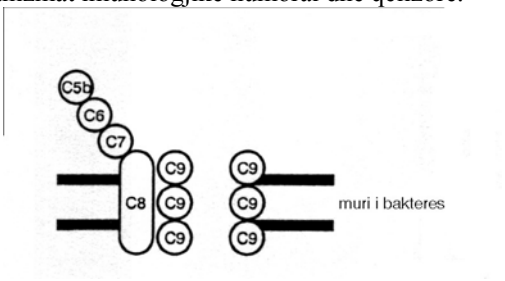


***Figura 22-4**. Dëmtimi i membranës së bakteres me kompleksin litik të sistemit të komplementit. Kompleksin litik e përbëjnë komponentet C5b, 6, 7, 8 dhe 9. Forma dimere e këtij kompleksi ndryshon strukturën e membranës ashtu që në qelizë hynë uji dhe ajo bymehet dhe pëlcet.*

Shumica e baktereve nuk hyjnë në qelizë, prandaj infeksionet e tilla në radhë të parë do të induktojnë përgjigje imune humorale. Kundërtrupat mundësojnë menjanimin e baktereve nëpërmjet opsonizimit, duke lehtësuar fagocitozën dhe aktivizuar komplementin, pasi që fiksohen për sipërfaqën e baktereve. Rezultat i aktivizimit të komplementit është krijimi i kompleksit litik i cili formon kanal nëpër murin e bakteres (sigurisht duke ndryshuar strukturën membranore), gjë që, për

shkak të hyrjes së shtuar të lëngut në baktere, shpie në fryrjen dhe shkatërrimin (lizën) e saj (fig. 22-4). Kundërtrupat gjithashtu kanë mundësi që drejtpërsëdrejti t'i neutralizojnë toksinat bakteriale.

Bakteret brendaqelizore (psh. shkaktarët e tuberkulozit, leprës) kryesisht induktojnë përgjigje imunologjike të ndërmjetësuar me qeliza. Makrofagët iu paraqesin ato baktere (pjesët a antigjenet e tyre) limfociteve T (në kontekst të antigjeneve të pajtueshmerisë indore të grupit të II). Limfocitet T të senzibilizuara në mënyrë specifike vënë në lëvizje mekanizmat tjerë të mbrojtjes, p.sh. tajojnë limfokina me ndihmën e të cilave tërheqin dhe aktivizojnë makrofagët, limfocitet B, limfocitet T citotoksike etj.

2. Mbrojtja nga virusët

Lëkura dhe mukozat e dukshme e mbrojnë organizmin prej virusëve mekanikisht (me shpërlarje) dhe kimikisht (me sekrete). Veçori të mbrojtjes nga virusët paraqesin mukoproteinat e tajuara nga qelizat që bëjnë mbështjelljen e sipërfaqeve të ndryshme trupore. Mukoproteinat dhe receptorët qelizor konkurojnë për neuraminidazën e virusëve dhe ashtu pengojnë lidhjen e virusit për qelizë.

Qelizat e infektuara me virus prodhojnë interferon i cili ndihmon në mbrojtjen e qelizave të tjera nga këto mikrobe. Kjo e ka sqaruar dukurinë e vërejtur më herët se organizmi që vuan prej një sëmundje virusale vështirë se do të sëmuhet nga një tjetër. Në të vërtetë, interferoni nuk është specifik për llojin e virusit, edhe pse sipas rregullës, është specifik për llojin e nikoqirit (bartësit).

Sipas tipit të qelizave që më shumë e prodhojnë, dallojmë tri grupe kryesore të interferonëve: leukocitarë a α, fibroblastik a ß dhe imun a τ. Disa prej karakteristikave të tyre janë paraqitur në tabelën 22-4. Të gjithë interferonët kanë për veti të mbrojnë qelizat në kulturë prej infeksionit virusal. Në mesin e enzimeve sintezën e të cilave e indukton interferoni së paku dy kanë të bëjnë me pengimin e shumëzimit të virusëve në qeliza: proteinkinaza dhe 2-5-adenozil-fosfat-polimeraza. Proteinkinaza fosforilon faktorin 2 inicues eukariotik dhe ashtu frenon sintezën e proteinave (shih kap. 2. IV. B). 2-5-A-polimeraza katalizon polimerizimin e adenin nukleotidit në zinxhir më të gjatë i cili në vazhdim aktivizon ribonukleazën. Ribonukleaza e aktivizuar mund të zbërthejë mRNA virusale.

Interferonët ndikojnë në funksionet e ndryshme qelizore: shumëzim, dukje, aktivizim të enzimeve, diferencim, eksponim të antigjenëve sipërfaqësorë etj. Ata (posaçërisht interferoni-τ) janë edhe lëndë imunorregulluese: ndikojnë në prodhimin e kundërtrupave, paraqitjen e antigjeneve, imunitetin qelizor dhe aktivizimin e makrofagëve (tabela 22-5). Kanë rëndësi në fazën e hershme të mbrojtjes së qelizave nga virusët sepse prodhohen shumë më përpara se kundërtrupat (disa orë pas infeksionit, me maksimum rreth ditës së tretë).

Interferonët fuqizojnë aktivitetin citotoksik të qelizave NK. Duke qenë se virusët nga më të ndryshëm, bakteret dhe parazitët (edhe qelizat tumorale) mund të nxisin sintezën e interferonëve, ndikimi i tyre në qelizat NK duket se është i rëndësishëm në përgjigjen e hershme, jospecifike ndaj antigjenëve të huaj.

Makrofagët fagocitojnë virusët dhe bashkëveprojnë në menjanimin e tyre nga organizmi. Megjithatë, ndonjëherë ata nuk arrijnë t'i mbysin virusët; atëherë virusët i shfrytëzojnë ata si bartës të vet dhe në ta shumëzohen.

Kur virusi gjendet njëherë në brendësi të qelizës, sistemi imun nuk ka mundësi ta njohë drejtpërsëdrejti. Njohjen e mundëson shfaqja e antigjenëve virusalë në membranën e qelizës së infektuar. Antigjenët virusalë në qelizën e infektuar mund të vihen në dukje me mekanizma të ndryshëm. Virusi sintetizon proteina karakteristike qe inkorporohen në membranën qelizore, ose së paku nikoqiri nën ndikimin e virusit sintetizon disa proteina të reja. Ka mundësi gjithashtu, që virusi në ndonjë mënyrë tjetër të ndryshojë antigjenët membranorë normalë. Sistemi imunologjik asgjëson virusin tërthorazi, duke vrarë qelizat e infektuara. Qeliza e infektuar me virus mund të asgjësohet në tri mënyrë: me limfocitet T citotoksike, me qelizat NK dhe qelizat K (nga angl. killer; këto për të vepruar kanë nevojë për kundërtrupa).

Kundërtrupat ndaj virusëve mund të lindin në kohë e hyrjes së virusëve në organizëm ose më vonë, kur

Tabela 22-4. *Interferonët*

TIPI, EMRI I INTERFERONIT (IFN)	QELIZAT QË E PRODHOJNË	STIMUJT PËR PRODHIMIN E TIJ	DISA KARAKTERISTIKA
IFNα +leukocitar*	limfocitet	virusët, RNA dyzinxhirore, produkte të mikroorganizmave	proteinë, 13 nëntipe (më pak species-speci-fike) aktiviteti kryesor: kundërvirusal,
IFN ß +fibroblastik*	fibroblastet	polimerët oragik, lëndët kimike me masë molekulare të vogël	Mr: 19-24 000, stabil në pH 2, receptorë identik në qeliza
	qelizat epiteliale makrofagët		glukoproteinë (multi-species specifik) aktiviteti kryesor: kundërvirusal
IFN τ +imun*	limfocitet T	eksponimi i limfociteve T mitogjenikëve, antigjenëve (dhe disa estereve,psh forbolik)	Mr: 50 000, aktiviteti kryesor imunorregullues .(species-specifik), rre gullohet nga IL-2

infeksioni përhapet. Kundërtrupat mund të neutralizojnë virusët ose bashkëveprojnë në lizën e qelizës së infektuar. Lidhen për antigjenët virusalë në sipërfaqe të qelizës së infektuar dhe marrin pjesë në lizën e qelizës me ndihmën e komplementit ose të qelizave K (citotoksiciteti qelizor i varshëm nga kundërtrupat).

Tabela 22-5. *Disa veprime biologjike të interferonit*

VEPRIMI KUNDËR-VIRUSAL	stimulimi i mbrojtjes kundër infeksionit (siguri-sht rol luajn së paku dy enzime: proteinkinaza e cila tërthorazi frenon sintezën e proteinave dhe 2-5-A-polimeraza e cila shpie në aktivizimin e ribonukle-azës dhe zbërthen mRNA në qelizat e infektuara me virus)
VEPRIMI KUNDËR-MIKROBIAL	mbrojtjen ndaj disa infeksioneve brendaqelizore (toksoplazma, malaria, klamidia)
VEPRIMET NË NIVEL TË QELIZAVE	frenimi i rritjes së qelizave, transporti i timidin-ës dhe sinteza e DNA, frenimi i sintezës së pro-teinave induktimi i sintezës së disa enzimeve: 2-5-A-polime-razës: (eIF_2) protein-kinazës, adenilat ciklazës, indolamin-oksigjenazës), ndërrime në membranën qelizore (acidit sijalinik, receptorët për CoA dhe receptorit për IL-2), ekspresioni i rritur (i antigjenëve) i klasës I të MHC, ndërrimet strukturale të skeletit qelizor
VEPRIMI IMUNORRE-GULLUES	fuqizimi i aktivitetit citotoksik të qelizave NK dhe K si dhe të limfociteve T, aktivizimi i ma-krofagëve (prodhimi i O_2 dhe H_2O_2 të cilët kanë veprim citotoksik.prodhim i shtuar ose i zvogëluar i kundërtrupave (varësisht nga doza dhe koha e eksponimit në raport me stimulimin antigjenik in vivo) theksim i ekspresionit të molekulave MHC të klasës II dhe receptorët-Fc për IgG në makrofagë. Aktivizimi i limfociteve T supresore, dobësim i tej-ndjeshmërisë së tipit të vonuar

3. Mbrojtja nga parazitët

Parazitët janë grup shumë heterogjen i faktorëve biologjikë që janë përshtatur jetesës në organizëm tjetër (në bartës). Dallojnë në mes tyre për nga cilësitë, madhësia, cikli jetësor etj. Për shkak të ciklit jetësor të ndërlikuar të parazitëve të caktuar dhe mundësisë së tyre të madhe përshtatëse, mbrojtja e nikoqirit prej tyre shpesh deshton.

Disa parazitë (psh. protozoarët) nëpërmjet thumbimit të insektit që i bart, +kapërcejnë∗ mbrojtjen lokale të organizmit dhe mbërrijnë drejtpërdrejt në gjak. Duket se në serum megjithatë ekzistojnë disa lëndë (kundërtrupa natyrorë dhe komponentat e komplementit) që mund të kenë rol mbrojtës në stadin fillestar të infeksionit.

Nga format jospecifike të mbrojtjes, në menjanimin e parazitëve bashkëveprojnë edhe fagocitët, në radhë të parë makrofagët. Në të vërtetë, protozoat dhe disa lloje shiritash për nga madhësia iu takojnë grimcave të cilat mund të fagocitohen nga ana e makrofagëve. Megjithatë, disa parazitë i rezistojnë fagocitozës ose zbërthimit në makrofagë.

Imuniteti specifik i tipit qelizor zhvillohet ndaj disa parazitëve brendaqelizorë të cilët bëhen shkak i krijimit të antigjenëve specifikë në qelizën e nikoqirit. Kundërtrupat bashkëveprojnë në luftë kundër parazitëve ngjashëm si dhe kundër baktereve (së paku në rast të infeksioneve me protozoarë).

Rëndësi e posaçme në mbrojtje nga parazitët e sheshtë iu takon kundërtrupave të klasës IgE dhe eozinofileve. Reaksionet e ndërmjetësuara me IgE janë përgjegjëse për grumbullimin lokal të neutrofileve dhe të leukociteve tjera, aktivizimin e leukociteve dhe zhvillimin e inflamacionit lokal. Eozinofilet kanë veprim rregullues dhe citotoksik. Roli i tyre rregullues ka të bëjë me eliminimin e tepricës së elementeve të caktuara të reaksionit inflamator. Ato tajojnë lëndë që neutralizojnë mediatorët kimikë inflamatorë të mastociteve dhe fagocitojnë granulat e mastociteve.

Citotoksiciteti i eozinofileve mund të varet nga IgG ose C3b. Në fakt, eozinofilet kanë receptorë sipërfaqësorë për fragmentin-Fc të kundërtrupave-IgG, si dhe për komponentën-C3b të komplementit. Eozinofilet mund t'i vrasin drejtpërsëdrejti parazitët duke lëshuar përmbajtjen e granulave të veta dhe duke dëmtuar ashtu murin e tyre(fig. 22-5).

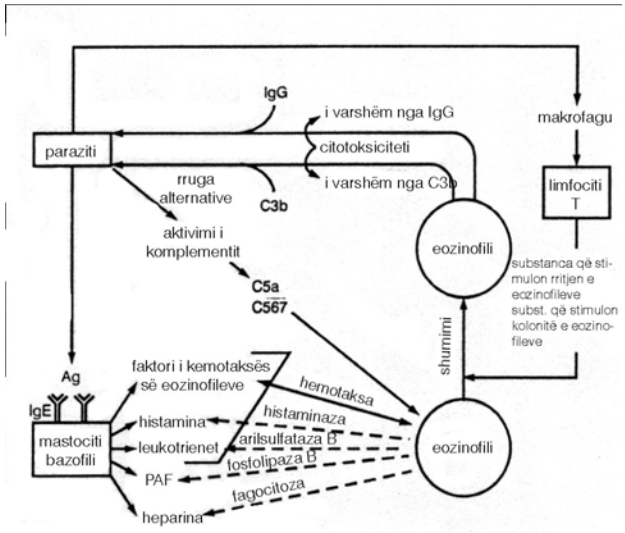


Figura 22-5. Roli i eozinofileve në mbrojtjen nga parazitet shumëqelizorë. Janë prezentuar edhe substancat të cilat shkaktojnë kemotaksën, gjegjësisht që stimulojnë shumëzimin e eozinofileve. PAF = faktori i aktivizimit të trombociteve (nga angl. platelet activating factor).

4. Mbrojtja prej kërpudhave

Mbrojtja prej këtyre agjentëve ndërmjetësohet në radhë të parë me qeliza, ndërsa kundërtrupat rendomë kanë rol dytësorë. Limfocitet T të senzibilizuara sulmojnë qelizën në të cilën gjenden kërpudhat.

DH. SHOKU SEPTIK

Me sepsë nënkuptohet depërtimi dhe shumëzimi i mikroorganizmave patogjenë në gjak. Shoku septik paraqet pasojën e fundit të shumë çrregullimeve metabolike dhe hemodinamike të krijuara në kuadër të sepsës. Më së shpeshti zhvillohet gjatë sepsës së shkaktuar me baktere gram-negative, mirëpo njësoj mund të shkaktohet edhe me baktere gram-pozitive, kërpudha, rikece dhe virusë. Shokun septik e karakterizon përfuzioni i pamjaftueshëm i indeve dhe ndërrimet e rënda metabolike. Çrregullimet metabolike janë përpunuar në pjesën C, kurse këtu do të flitet më shumë për ndërrimet hemodinamike.

Në zhvillimin e shokut septik bashkëveprojnë bakteret (ose mikrobet tjera ngjitëse), toksinat e tyre (p.sh. endotoksina e baktereve gram-negative) si dhe lëndët e ndryshme biologjikisht aktive. Ato mund t'i dëmtojnë qelizat (posaçërisht kanë rëndësi ndryshimet në nivelin e murit të kapilarëve) në shumë mënyrë: 1. me aktivizimin e makrofagëve, 2. me veprim direkt në qelizat endoteliale të enëve të gjakut, 3. me aktivizimin e mediatorëve të ndryshëm të plazmës (sistemit të komplementit, procesit të mpiksjes së gjakut, sistemit kalikreinë-kininë, shih kap. 10. II), 4. me çlirimin e mediatorëve nga qelizat (p.sh. të histaminës, prostaglandinave, shih kap. 10. I. dhe III), 5. me dëmtimin e indeve te shoku i përparuar qe zhvillohet edhe për shkak të furnizimit të dobësuar të indeve me gjak, hipoksisë, acidozës metabolike dhe ndërrimeve të tjera metabolike (të kushtëzuara me kombinimin e faktorëve të numëruar nga 1 deri 3). Mekanizmat e përmendur janë studijuar më së miri në lidhje me endotoksinën, pjesën lipopolisakaride të murit qelizor të baktereve gram-negative e cila është përgjegjëse për zhvillimin e shokut gjatë bakteriemisë të provokuar me ata mikroorganizma (fig. 22-6). Nxitja themelore në zhvillimin e gjendjes shok septik paraqet lidhja e endotoksinës për membranat e makrofagëve dhe aktivizimi pasues i tyre. Makrofagët e aktivizuar prodhojnë dhe tajojnë monokina dhe monoksid azoti (NO), shih kap. 10. IX. B). Tajimi i tepruar i pashembulltë i monokinave, posaçërisht i TNF-α dhe IL-1 nxitë shumë reaksione që marrin pjesë në patogjenezën e shokut septik. Për shembull, ato stimulojnë veprimin e endotelit për aktivizimin rrugës së brendshme të koagulimit, në adherimin e leukociteve për qelizat endoteliale dhe për tajimin e NO nga qelizat endoteliale. Tajimi i shtuar i NO nga makrofagët dhe qelizat endoteliale shkakton vazodilatimin, kurse veprimet tjera nxisin koagulimin intravaskular dhe veprimet e leukociteve polimorfonukleare.

Endotoksina ka mundësi që drejtpërsëdrejti ta dëmtojë murin e kapilarëve dhe ashtu të mundësojë humbjen e lëngut dhe proteinave nga gjaku qarkullues, por mundet edhe me rrugë alternative të aktivizojë sistemin e komplementit.

Edhe lëndët nga leukocitet polimorfonukleare të dëmtuara mund të nxitin (aktivizojnë) sistemin e komplementit. Komponenta C3b e komplementit nxitë çlirimin e histaminës dhe të mediatorëve tjerë të mastociteve dhe bazofileve. C5a aktivizon polimorfonuklearët. Polimorfonuklearët e aktivizuar kanë aftësi më të madhe baktericide, por edhe aftësi më të madhe për dëmtimin e vet nikoqirit. Ata përmbajnë sasi më të madhe të enzimeve lizozomale, krijojnë radikale të lira citotoksike të oksigjenit, prostaglandina e derivate tjera të thartinës arakidonike si dhe lëndë të cilat mund të aktivizojnë komplementin. Polimorfonuklearët mund të agregojnë me njeri tjetrin dhe ashtu të formojnë mikroemboli që kanë si rrjedhim iskieminë e indeve. Gjithashtu ato mund të palohen në qelizat endoteliale dhe të dëmtojnë kapilarët. Dëmtimi i rëndë i mushkërive në shokun septik (i njohur si +sindromi distres respirator i të rriturëve∗ ose edema mushkërore jokardiogjene, shih kap. 27. III. A. 2) ka të bëjë me ndikimin e polimorfonuklearëve të aktivizuar.

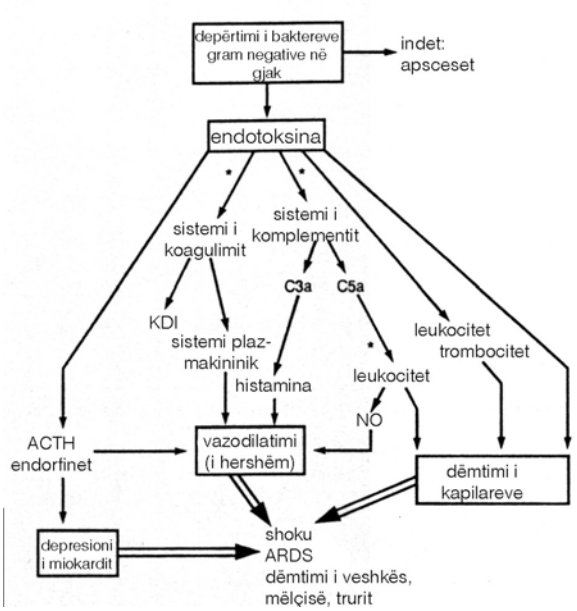


Figura 22-6. *Zhvillimi i shokut endotoksik (të shkaktuar me pjesën lipopolisaharide të membranës së baktereve gram-negative). Ylli shënon aktivizimin, ARDS = sindromi "distres" respirator te të rriturit (edema mushkërore jokardiake).*

Endotoksina mund të aktivizojë procesin e mpiksjes të gjakut duke nxitur adherimin e trombociteve dhe aktivizimin e faktorit të XII (faktori i Hagemanit). Faktori i Hagemanit e aktivizon sistemin e kalikreinave dhe kininave, e kjo shpie në krijimin e vazodilatatorit të fuqishëm bradikininë. Përveç qelizave endoteliale, endotoksina mund të dëmtojë trombocitet dhe granulocitet nga të cilat çlirohen lëndë që kanë aftësi ta nxisin procesin e koagulimit të gjakut. Trombocitet e dëmtuara gjithashtu çlirojnë lëndë vazoaktive, siç është serotonina, adrenalina dhe tromboksani A_2. Duket se endotoksina mund ta induktojë edhe direkt çlirimin e

histaminës dhe mediatorëve tjerë nga mastocitet dhe bazofilet.

Furnizimi i mangët i indeve me gjak gjatë shokut septik ka si rrjedhim dëmtimin hipoksik të indeve, rritjen e koncentrimit të acidit laktik në serum (si shprehje e kalimit të metabolizmit aerob në atë anaerob), acidozën metabolike dhe çrregullimet tjera metabolike. Hipoksia indore sigurisht e shoqëruar me ndërmjetës të tjerë, prish proceset metabolike, gjë që manifestohet me pamundësinë e përdorimit të substrateve (karbohidrateve, proteinave dhe yndyrërave) për qellime energjetike (shih pjesën C të kësaj kaptine). Në rast të shokut septik të përparuar çrregullimet metabolike mund të shpien në përfundim letal edhe atëherë kur me mjekim korigjohet gjendja hemodinamike.

Gjatë zhvillimit të shokut septik çlirohen ACTH, endorfinat dhe encefalinat. Endorfinat qetësojnë dhimbjet (shih kap. 10. VI. D dhe 12. II. D), mirëpo në koncentrim mjaft të madh kanë veprim vazodilatatorë, rrisin përshkueshmërinë e kapilarëve, ndryshojnë gjendjen e vetëdijes dhe dëmtojnë funksionin e miokardit.

Shoku septik në kuptimin hemodinamik i takon shokut që kushtëzohet nga shpërndarja e papërshtatshme e gjakut në organizëm (shih kap. 16). Në shumicën e të sëmurëve mund të dallohet faza hiperdinamike dhe hipodinamike e shokut septik. Në fillim të shokut septik ekziston gjendja hiperdinamike te e cila mbizotëron vazodilatimi i përcjellë me rezistencë enore sistemike të zvogëluar dhe me rritje (ose normalizim) të vëllimit minutor të zemrës. Shtypja e gjakut nis e zvogëlohet kur rritja e vëllimit minutor është në papërpjestim me zvogëlimin e rezistencës periferike. Keqësimin e shokut septik e kushtëzojnë faktorë të ndryshëm të cilët dëmtojnë murin e enëve të gjakut dhe rrisin përshkueshmërinë e kapilarëve. Sasia e madhe e lëngut dhe e proteinave humbet në intersticium, zvogëlohet vëllimi qarkullues i gjakut, bie shtypja e mesme venore si dhe vëllimi goditës e minutor i zemrës. Kjo është faza e dytë hipodinamike, përkatësisht hipovolemike e shokut septik. Zvogëlimit të vëllimit minutor të zemrës i kontribuojnë edhe lëndët e ndryshme kardiodepresive (encefalinat, endorfinat etj.), hipoksia indore dhe acidoza. Vdekja ndodh si rezultat i bashkëveprimit të humbjes së lëngut nga gjaku qarkullues dhe të depresionit të rëndë të miokardit, gjë që çon në hipotensionin i cili nuk reagon në medikamente, si dhe në ndërrime metabolike. Dëmtimet e organeve të caktuara (veshkave, mushkërive, mëlçisë, trurit) gjithashtu e rrezikojnë jetën e të sëmurit. Dëmtimi i mushkërive është shkak i shpeshtë për vdekjen e të sëmurit në shok septik.

Sindromi i shokut mund të zhvilohet gjatë sepsës edhe në disa mënyra, varësisht nga lokalizimi i vatrës fillestare të infeksionit, por atëherë nuk kemi të bëjmë me shok septik në kuptim të ngusht, veç se me shok hipovolemik ose kardiogjen. *Shoku hipovolemik* mund të shkaktohet në rast të shkëputjes së aneurizmës mykotike ose në rast të humbjes së madhe të lëngut me anë të barkëqitjeve a vjelljeve si rezultat i sëmundjes ngjitëse. *Shoku kardiogjen* mund të shkaktohet si pasojë vendosjes së mikroorganizmave në kuspiset kardiake (endokarditis) ose formimit të abscesit në miokard (miokarditi metastatik) si dhe me përhapjen e një infeksioni p.sh. pneumonisë në perikard dhe si rrjedhim i perikarditit purulent dhe tamponadës së zemrës.

III. Përfundimi i infeksionit

A. FAKTORËT QË PËRCAKTOJNË PËRFUNDIMIN E INFEKSIONIT

Se si do të përfundojë infeksioni varet nga numri i qelizave shkaktare të infektit dhe prej veçorive që e bëjnë të mundshme kolonizimin dhe dëmtimin e indeve të nikoqirit, si dhe nga mekanizmat e ndryshëm me të cilët nikoqiri ju kundërvihet atyre proceseve.

1. Mikrobet infektuese

Vetitë me të cilat mikroorganizmat shkaktojnë sëmundje (invaziteti, patogjeniciteti, toksiciteti) si dhe mekanizmat e infeksionit virusal e bakterial janë përshkruar më përpara (shih pjesën I). Për veç këtyre, faktorët biologjikë kanë edhe disa karakteristika me ndihmën e të cilave i shmangen përgjigjes imunologjike të nikoqirit; këto cilësi kanë bërë që ato të mbahen në jetë gjatë evolucionit.

Tashmë është përmendur se disa baktere kanë kapsulë e cila, së paku deri sa të sintetizohen kundërtrupat, i mbron nga fagocitoza. Disa baktere brendaqelizore, si p.sh. shkaktarët e tuberkulozit dhe të leprës, janë rezistentë ndaj fagocitozës. Qëndresa ndaj fagocitozës është vërejtur edhe te disa protozoarë dhe rikece. Mendohet se ekzistojnë së paku tri mënyrë me të cilat këta agjentë brendaqelizorë i shmangen zbërthimit në makrofagë: 1. pengojnë fuzionin e lizozomave në fagozomë, 2. i qëndrojnë shkatërrimit brenda fagolizozomës (p.sh. disa baktere prodhojnë katalazën e cila zbërthen peroksidin e hidrogjenit), 3. kanë për veti të kalojnë (të ikinë) nga fagozoma në citoplazmë dhe atje të shumëzohen më tej.

Te disa virusë dhe parazitë ndodh shpesh ndryshimi i antigjeneve sipërfaqësore ose një numër i madh i tipave të ndryshëm antigjenikë janë në lidhje me paaftësinë e imunitetit të përhershëm të bartësit. Kështu p.sh. ndryshimet e shpeshta antigjenike të virusit të gripit ndodhin në molekulat (hemaglutinë dhe neuraminidazë) e sipërfaqës së partikulës virusale. Ndryshime themelore më të mëdha antigjenike sigurisht ndodhin me rekombinimin e materialit gjenetik të virusit të gripit me ndonjë virus të kafshëve. Tipi tjetër i ndërrimit mund të shpjegohet me grumbullimin e mutacioneve punktiforme në gjenet virusale. Virusët tjerë zhvillojnë numër të madh të cilësive (serologjike) me reaktivitet të vogël kryqëzues. Shembull, ka më shumë se 80 serotipa të

rinovirusëve dhe mbi 60 të enterovirusëve. Në kuadër të parazitëve *Tripanosoma crusi* (shkaktari i sëmundjes të Chagasit) i ndryshon mjaft shpesh antigjenet sipërfaqësore. Mbështjellësi i tripanozomës përbëhet prej molekulave glukoproteinike të fiksuara në anën e jashtme të membranës së tyre qelizore; këto molekula janë antigjenet ndaj të cilave organizmi përgjigjet. Pas hyrjes së tripanozomës në organizëm krijohen kundërtrupa kundër molekulave antigjenike të cilat e mbulojnë parazitin dhe këta kundërtrupa lizojnë a aglutinojnë tripanozomat. Si duket pandërprerë e me frekuencë të caktuar lindin veçori të reja të molekulave sipërfaqësore, ndërsa prodhimi i kundërtrupave në nikoqirin i ndihmon seleksionimit të asaj variante që është mjaft e dallueshme nga e mëparshmja në mënyrë që kundërtrupi të veprojë në të.

Proteinat virusale në sipërfaqën e qelizave të infektuara mund të lidhin për vete përbërësitë normal të qelizës, duke fshehur ashtu antigjenet virusale. Kështu disa glukoproteina të herpesvirusit funksionojnë si receptorë-FC dhe mbulojnë sipërfaqën e qelizës së infektuar me imunoglobulina të nikoqirit. Lidhje të ngjashme të molekulave të nikoqirit është vërejtur edhe te parazitët. Në disa është vënë re që me seleksionim natyror zhvillohen determinanta antigjenike të ngjashme a identike me ato të nikoqirit (mimikria).

Te shumë sëmundje virusale (fruthi, mumps, mononukleoza infektive) në organizëm zhvillohet anergjia.

Ne rast të fruthit deprimohet imuniteti qelizor, e kjo manifestohet me humbje të reaksionit të tejndjeshmërisë së vonshme ndaj disa antigjenëve. Në personat me reaksion të mëparshëm pozitiv ndaj tuberkulinës (të vaksinuar, sëmundje e kaluar) që sëmuhen nga fruthi, prova lëkurore ndaj tuberkulinës bëhet negative gjatë ditëve të para të sëmundjes.

Edhe disa infeksione granulomatoze (lepra, tuberkuloza miliare) shoqërohen me imunitet të deprimuar qelizor. Nuk dihet ndërkaq, nëse dëmtimi i imunitetit qelizor është (p.sh. aktivitet i rritur i limfociteve T supresore) dukuri parësore a dytësore.

Pengimi i përgjigjes imune të nikoqirit është vënë në dukje edhe gjatë infeksioneve me shkaktarin e malaries. Ky parazit indukton aktivitet poliklonal mitogjenik në sistemin limfatik të nikoqirit duke zvogëluar në atë mënyrë mundësinë e krijimit dhe diferencimit të kloneve specifike. Disa parazitë shfrytëzojnë elementet mbrojtëse të nikoqirit për qellime të veta; shembull, *Babesia* (shkaktar i sëmundjes të ngjashme me malarien në kafshë, por që mund të shkaktojë sëmundje edhe në njerëz) shfrytëzon C3 dhe C5 të nikoqirit (aktivizimin e komplementit) për të hyrë në eritrocite ku rritet.

2. Nikoqiri

Në mbrojtje kundër shkaktarëve të sëmundjeve infektive ndikojnë karakteristikat gjenetike të nikoqirit, mosha, gjendja e ushqyeshmërisë, sëmundjet tjera dhe barnat që për shkak të tyre i merr, gjendja e sistemit imunologjik etj.

a) Karakteristikat gjenetike

Ekzistojnë dallime gjenetike për sa i përket qëndresës së llojeve të caktuara të shtazëve ndaj infeksionit. Për shembull, pjesa më e madhe e virusëve të shpendëve nuk shkaktojnë sëmundje në njerëz. Kjo shpjegohet me orgumentin se virusët si parazitë obligatorë brendaqelizorë që janë duhet të lidhen për receptorë specifikë në membranën qelizore. Sigurisht që ata receptorë dallojnë nga lloji në lloj, kjo bën që edhe llojet të dallojnë në ndjeshmërinë ndaj agjentëve të ndryshëm. Edhe në kuadër të individëve të të njëjtit lloj ka dallime gjenetike në ndjeshmërinë ndaj infeksionit. Personat me mangësi gjenetike të glukozë-6-fosfat-dehidrogjenazës (G-6-PD) në eritrocite, si dhe me anemi drapanocitare janë më pakë të ndjeshëm ndaj malaries. Në homozigotët për gjen të anemisë drapanocitare sëmundja manifestohet, kurse heterozigotët në kushte normale janë të shëndoshë, por njëkohësisht rezistent në malarie. Imunodeficiencat gjenetikisht të kushtëzuara gjithashtu mund të vendosin për përfundimin e infeksionit(shih kap. 14. II. A).

b) Mosha

Ndjeshmëria ndaj infeksionit, si dhe përgjigjja imune, ndryshojnë gjatë moshës. Fëmijët dhe personat në moshë të shtyrë sipas rregullit janë më të ndjeshëm ndaj shumicës së infeksioneve. Megjithatë, disa sëmundje tipike për moshën fëmijore manifestohen si më të rënda te personat e rritur. Ndoshta në moshë të rritur, për arsye të përgjigjes imunologjike më të fortë, zhvillohet reaksion më i vrullshëm i organizmit.

Në personat e moshuar zvogëlohet përgjigjja imunologjike qelizore dhe humorale ndaj antigjenëve të huajë (prandaj edhe ndaj të të vetës së ndryshuar). Dobësohet reaksioni i tejndjeshmërisë së vonuar, dobësohet përgjigjja e limfociteve T ndaj mitogjenikëve, zvogëlohet numri i limfociteve T, rritet koncentrimi plazmatik i IgG, mirëpo pakësohet prodhimi i IgG gjatë reaksionit ndaj disa antigjenëve. Gjithashtu është vërejtur theksim i përgjigjes ndaj antigjenëve të vetë (autoimuniteti) Këto çrregullime vihen në lidhje me involuimin e timusit, me ndryshimin e drejpeshimit në mes të limfociteve T rregullatore si dhe me ndryshimin e raportit në mes të aktivitetit idiotipik dhe kundëridiotipik.

c) Ushqyeshmëria

Në personat me deficit të kalorive proteinike zvogëlohen organet limfatike, në mesin e të cilave më shumë preket timusi. Te ata persona pakësohet numri i limfociteve në gjak, posaçërisht i limfociteve T, dobësohet reaksioni i tejndjeshmërisë së vonuar, çrregullohet fagocitimi e baktereve dhe bie aktiviteti i sistemit të komplementit.

ç) Semundjet tjera të nikoqirit

Në të sëmurët me *sëmundje të sheqerit* të pakorigjuar dobësohet përgjigjja e limfociteve T ndaj mitogjenikëve (fitohemaglutininë), kimiotaksa e fagocitëve (si duket zvogëlohet në kushte të hiperglikemisë) si dhe aftësia e tyre e ingjestionit (gëlltitjes) të baktereve. Limfocitet B të të sëmurëve me *cirozë alkoolike* të mëlçisë e kanë të zvogëluar përgjigjen ndaj mitogjenikëve.

Tumoret malinje e ndryshme e favorizojnë infeksionin (imunodeficienca dytësore). Kësaj i kontribuon vet tumori, mjekimi i tumorit dhe malnutricioni.

Insuficienca e korës së gjëndrës mbiveshkore i bënë të sëmurët më pak të qëndrueshëm ndaj streseve, prandaj edhe ndaj infeksionit.

Personat të cilëve për shkak të lëndimeve a ndonjë sëmundje tjetër iu është *hequr shpretka* janë më të ndjeshëm ndaj infeksioneve.

d) Nikoqiri me përgjigje imune të deprimuar

Problem të veçantë përbëjnë të sëmurët sëmundja themelore e të cilve (tumor, sëmundje e kolagjenit, gjendja pas transplantimit të organit) kërkojnë mjekim (rrezatim, citostatikë, kortikosteroide) i cili e deprimon ndjeshëm përgjigjen imunologjike. Infeksionet e rënda të shkaktuara nga faktorë të ndryshëm (më shpesh oportunë) janë arsyeja kryesore e vdekshmërisë së lartë të këtyre të sëmurëve.

Infeksionin e favorizojnë edhe gjendje të tjera të ndryshme të nikoqirit: dëmtimi i mukozave me lëndë fizike a kimike (nxehtësi, ndotës të mjedisit rrethues), dëmtimi i lëkurës, pengesat në rrjedhjen e urinës (anamolitë anatomike, gurët, hipertrofia e prostatës), anamolitë dhe sëmundjet e bronkeve të cilat zvogëlojnë ventilimin e mushkërive si dhe ndërhyrjet e ndryshme medicinale, psh. vendosjen brendavenoze a brendauretrale të kateterit.

Tashmë është përmendur se shkaktarët e sëmundjeve ngjitëse mund ta dëmtojnë mbrojtjen e amvisit. Kështu infeksionet virusale të rrugëve të sipërme të frymëmarrjes e prishin sistemin mbrojtës mukociliar dhe e favorizojnë vendosjen e baktereve. Gjatë ecurisë së disa sëmundjeve virusale ekziston supresioni i krejt sistemit imunologjik, që gjithashtu e favorizon infeksionin. Dëmtimi i përgjigjes imune mund të jetë i atyre përmasave sa që përbën karakteristikën kryesore të sëmundjes, si psh. te imunodeficienca virusale (AIDS, sipas angl. Acquired Immunodeficiency Syndrome) (shih kap. 14. III. A).

B. ECURIA E SHËRIMIT

Mund të dallohen disa faza (periudha) të sëmundjes ngjitëse (shih kap. 1. IV. B. 3):

1. *inkubacioni* shënon periodën prej infeksionit deri në shfaqjen e shenjave të sëmundjes.
2. faza *iniciale* (fillestare),
3. faza e *sëmundjes së zhvilluar*,
4. periudha e *regresionit* (tërheqjes së sëmundjes),
5. *rekonvalescenca* (shëndoshja).

Kur në stadin e regresionit (tërheqjes së sëmundjes) ndodh keqësimi i sëmundjes infektive bazë, flasim për *rekrudescencë*. Në qoftë se pas zhdukjes së simptomave (shërimit) shfaqet përsëri sëmundja infektive, flasim për *recidivë*. Pjesa më e madhe e sëmundjeve ngjitëse përfundon me shërim, gjë që më së shpeshti është shprehje e shkatërrimit të agjentit biologjik. A do të kthehet organi a organizmi i prekur në gjendjen e mëparshme anatomike e funksionale apo do të nevojiten disa procese riparuese, varet nga madhësia e dëmtimit të shkaktuar. Në qoftë se mbrojtja e nikoqirit nuk mjafton për menjanimin e plotë të shkaktuesit, zhvillohen forma të ndryshme të infeksionit të qëndrueshëm (perzistent). Përfundimi më i rëndë i infeksionit është vdekja e nikoqirit për shkak të veprimit vdekjeprurës të vet agjentit biologjik ose për arsye të zhvillimit të ndonjë ndërlikimi.

Kur gjatë ecurisë së infeksionit dëmtohen indet me diferencim të lartë, ngelin pasoja të rënda të qëndrueshme edhe atëherë kur agjenti mbizotërohet (psh. paraliza pas poliomielitit). Shkaktari gjithashtu mund të veprojë si inicues i përhershëm i proceseve imunologjike të cilat mund t'i dëmtojnë indet edhe pas menjanimit të mikrobit infektues (psh. dëmtimi i membranës bazale glomerulare me anë të imunokomplekseve, zhvillimi i miokarditit në ethen reumatizmale). Pas disa sëmundjeve ngjitëse mbetet imunitet i qëndrueshëm.

C. INFEKSIONI I QËNDRUESHËM

Infeksioni i qëndrueshëm lind kur organizmi nuk mund ta menjanojë shkaktarin biologjik të sëmundjes. Ekzistojnë disa lloje raportesh në mes të nikoqirit dhe parazitëve (në kuptim të gjerë) i cili është përherë i pranishëm në organizëm.

1. Mikrobbartësia

Shënon praninë dhe ekskretimin e shkaktarit nga organizmi pa pasur shenja të jashtme të sëmundjes. Gati pas çdo sëmundjeje ngjitëse ka mundësi, së paku për pak kohë, të gjendet shkaktari në organizëm edhe pas shuarjes së shenjave të sëmundjes. Megjithatë, në disa shembuj gjendja e tillë mund të zgjasë me vite. Shembull, pas tifusit abdominal salmonela mund të ngel në fshikzën e tëmbëlthit dhe me vite të ekskretohet me urinë e fekale. Bacilbartësia mund të jetë rrjedhojë edhe e infeksionit i cili nuk është manifestuar si sëmundje ngjitëse (infeksion i pamanifestuar, subklinik). Dihet se

një numër i madh i bartësve të virusit të hepatit B asnjëherë nuk kanë pasur shenja të qarta të ikterusit infektiv.

2. Sëmundja ngjitëse kronike

Prania e mikroorganizmave në ketë rast shoqërohet me shënja dhe simptoma të sëmundjes. Sëmundja ngjitëse kronike sipas karakteristikave të veta i përgjigjet inflamacionit kronik. Me krijimin e granulomave organizmi orvatet të kufizojë infeksionin, p.sh. në rast të tuberkulozës, leprës dhe sifilisit.

Lokalizimi i infeksionit kronik mund të ndikojë ndjeshëm në pasojat e tij. Në organin kavitar mund të krijohet ngushtimi ose obstruksioni, kurse infeksioni i qëndrueshëm i organit parenkimatoz shoqërohet me humbje të qelizave me funksion specifik dhe me zëvendësimin e tyre me ind lidhor. Kështu psh. hepatiti kronik mund të shkaktojë cirozën ose indurimin fbrozë të mëlçisë me dëmtim konsekutiv të atij organi. Sëmundjet ngjitëse renale kronike mund të jenë arsye për zhvillimin e pamjaftueshmërisë renale kronike.

Form e veçantë e pranisë së agjentit biologjik në organizëm është infeksioni me të ashq. virusë të ngathtë. Inkubacioni gjatë infeksioneve të tilla zgjatë me muaj dhe vite, e kur të shfaqet sëmundja, ajo përparon pandërprerë deri në përfundim letal.

3. Infeksioni latent

Mikroorganizmi mbetet në organizmin e nikoqirit pa shenja klinike të sëmundjes, mirëpo në kohën e caktuar sëmundja ngjitëse mund të aktivizohet përsëri. Shembull për këtë raport në mes të bartësit dhe mikrobit është infeksioni me virusin e herpesit simpleks. Infeksioni parësorë me atë virus rendomë ngjanë në fëmijëri dhe shpesh kalon +si subklinik∗, pa shenja të sëmundjes. Megjithatë gjatë infeksionit parësor virusët nëpërmjet fijeve nervore barten në ganlionat senzorike ku mund të shumëzohen, por që shpesh ngelin të qetë (latent). Në periudha kohore të caktuara virusi i tillë mund të riaktivizohet dhe të shkaktojë përsëri sëmundjen (ngjitëse) akute. Mekanizmi i riaktivizimit nuk dihet ende. Dihet se atë mund ta nxitë të ftohtët, ethja, eksponimi ndaj diellit, menstruacioni, stresi emocional.

Shembujt tjerë për infeksionet e fshehta do të ishin infeksioni me virus variçella-zoster, sëmundja e Brillit që është recidiv i vonshëm i tifozit të morrit (infeksioni latent me rikece).

Në disa shembuj pas tablosë klinikisht të padukshme ose shumë të lehtë të sëmundjes shkaktari mund të ngel i pranishëm përherë në organizëm, pa pasur pasoja të përfillshme për deri sa forcat imunologjike të nikoqirit të jenë të ruajtura. Për shembull, te personat e rritur imunokompetent infeksioni me protozoon *Toxoplasma gondii* do të manifestohet me tablo klinike të rëndë vetëm në rast të mjekimit imunosupresiv dhe, përjashtimisht, në rast të infeksionit masiv. Mirëpo, infeksioni intrauterin i fetusit me atë parazit mund të ketë rrjedhime shumë të rënda. Në rast të parazitemisë shkaktari kalon në fryt, edhe pse nëna nuk ka shenja të sëmundjes, fryti mund të dëmtohet rëndë dhe të jetë i rrezikuar për jetë.

IV. Vlerësimi i faktorëve të infeksionit

Gjatë vleresimit të faktorëve të infeksionit ka rëndësi të njihen karakteristikat e shkaktarit dhe të nikoqirit që mund të ndikojnë në lindjen, ecurinë dhe përfundimin e infeksionit

A. SHKAKTARI

Shkaktarët e ndryshëm mund të provokojnë sëmundje me pamje klinike të njëjtë dhe e kundërta, një shkaktar mund të provokojë sëmundje me pamje të ndryshme klinike. Ndonjëherë në bazë të pamjes klinike mund të dyshojmë në shkaktarin e caktuar (psh. angina lakunare e shkaktuar me streptokok), mirëpo jo rrallë nuk ndodh ashtu, prandaj për të vënë diagnozën nevojitet dëshmia laboratorike.

Ekzistojnë shumë procedura laboratorike me të cilat shërbehemi për konstatimin e mikroorganizmave patogjenë në materialin biologjik, ndërsa zgjedhja e procedurës varet prej shkaktarit në të cilin dyshohet. Këto procedura përfshijnë ekzaminimin mikroskopik të materialit biologjik, kultivimin e mikroorganizmave, dëshmimin e antigjeneve a të lëndëve që shkaktari i tajon dhe testimin e përgjigjes imunologjike të organizmit të atakuar. Në disa raste shfrytëzohet prova biologjike si dhe ksenodiagnostika (në formë të provës biologjike: shkaktari kërkohet në artropodet transmetuese të sëmundjes, p.sh. tartabiqet (çimkat) e kultivuara në laborator thithin gjakun e të sëmurit te i cili dyshohet në sëmundjen e Chagasit prandaj në to kërkohen format zhvillimore të parazitit). Janë përpunuar metoda të dëshmimit dhe kultivimit direkt të mikroorganizmave posaçërisht për shkaktarë dhe grupe të caktuara shkaktarësh. Vënia në dukje e antigjeneve të shkaktarëve dhe të kundërtrupave specifikë bazohet në argumentimin e reaksionit në mes të antigjenit dhe kundërtrupit. Prania e kundërtrupave specifike (ose karakteristikë jospecifikë) rendomë përcaktohen në serumin e të sëmurit. Vetëm ekzistimi i kundërtrupave specifikë nuk është dëshmi përfundimtare për shkaktarin e sëmundjes që e hulumtojmë. Është tepër e domosdoshme përcjellja e ndryshimit të titrit të kundërtrupave në një periudhë kohore të caktuar. Rendomë mostrat për ekzaminim serologjik merren në fillim të sëmundjes pastaj pas 2-3 javësh. Zbutja (hollimi) më e vogël pranë së cilës ende zhvillohet reaksioni antigjen kundërtrup quhet titer i kundërtrupave. Rritja e ndjeshme sugjeron për zhvillim, kurse zvogëlimi i ndjeshëm i titrit për rekonvalescencë të sëmundjes. Titri i pandryshuar tregon për kontakt të mëhershëm me shkaktarin (vuajtje të sëmundjes ose vaksinim).

Diagnostikimin serologjik e ka përparuar dukshëm mundësia e përcaktimit të klasave të caktuara të imunoglobulinave. Prania e kundërtrupave specifikë të klasës IgM sugjeron për shkaktarin e mundëshëm madje edhe pas një përcaktimi. Përcaktimi i kundërtrupave IgM shfrytëzohet edhe në diagnostikën perinatale Kundërtrupat e klasës IgM (makroglobulinat) nuk kalojnë nëpër pritën placentare, prandaj,

p.sh. shfaqja e kundërtrupave IgM ndaj shkaktarit të sifilisit ose toksoplazmës në gjakun e fëmijës flet për infeksionin e fetusit. Nga ana tjetër, kundërtrupat IgG kalojnë nëpër pritën placentare dhe prania e tyre në gjakun e fetusit është shprehje vetëm e kalimit të kundërtrupave të nënës.

Në rast dyshimi në infeksion bakterial, përveç zbulimit të shkaktarit, ka rëndësi edhe vërtetimi i ndjeshmërisë së tij në substanca kimioterapeutike të caktuara. Atë të dhënë na e jep *antibiogrami* me ndihmën e të cilit testohet shkalla e ndjeshmërisë së baktereve ndaj barnave të caktuara kundërmikrobiale. Eshtë e dobishme edhe metoda me ndihmën e së cilës matet përqendrimi më i vogël frenues i antibiotikut. Megjithatë, duhet pasur kujdes edhe për faktin se rezultatet e testeve të ndjeshmërisë të shkaktarëve in vitro nuk përputhen gjithnjë me veprimin klinik të medikamentit kundërmikrobial. Barnat kundërmikrobiale janë jashtëzakonisht të dobishme në mjekimin dhe kontrollin e shumë sëmundjeve ngjitëse, mirëpo njëherësh i kontribuojnë seleksionimit pozitiv të llojeve rezistente të mikrobeve ngjitëse, prandaj lindin lloje rezistente në shumë (madje në të gjitha) barna kundërmikrobiale në disponim. Kjo +qëndresë* mund të kalohet nga një lloj i baktereve në tjetrin. Baza për rezistencën në antibiotikë janë gjenet e rezistencës. Ato mund të jenë në kromozome ose, më shpesh, në plazmide. Më shpesh përmahen në pjesët e vogëla të lëvizshme të DNA që quhen *transpozome* dhe mund të kalojnë nga plazmidi në plazmid ose nga plazmidi në kromozom. Këto gjene mund të përcaktojnë enzimet që zbërthejnë antibiotikun (p.sh. ß-laktamaza) ose që ndërrojnë qendrën e tij aktive (me acetilim, fosforilim) dhe e bëjnë jo aktiv. Rezistenca mund të bazohet edhe në ndryshimin e cilësive të membranës së mikroorganizmave (p.sh. pakësimi i futjes së tetraciklinës në qelizë) ose në ndryshimin e përbërësve qelizorë për të cilët lidhen antibiotikët (p.sh. ndërrimi i nënnjësisë S50 ribozomale për të cilën lidhet eritromicina).

Testet lëkurore përdoren për diagnostikimin e disa sëmundjeve ngjitëse sepse janë tregues i imunitetit qelizor të nikoqirit. Reaksioni i vonshëm lëkuror pozitiv nuk e verteton sëmundjen, mirëpo kthimi i reaksionit negativ në pozitiv sugjeron për diagnozën specifike (p.sh. për tuberkulozë).

Aplikimi i ADN-teknologjisë (shih kap. 2) në mikrobiologji mundëson identifikimin e mikroorganizmit dhe të tipave të tyre duke përcaktuar radhitjet specifike të nukleotideve të ADN së tyre. Me futjen në shfrytëzim të PCR është rritur ndjeshëm sensitiviteti i procedurave diagnostike, ashtu që mund të konstatohen mikroorganizmat në numër shumë të vogël në lëngjet trupore ose në qeliza. Për shembull, me aplikimin e PCR mund të zbulohet infeksioni me virusin HIV dhe virusin e hepatitit B madje edhe kur rezultatet e metodave tjera rezultojnë negative.

B. NIKOQIRI

Gjatë vlerësimit të karakteristikave të nikoqirit duhet pasur kujdes për të gjithë faktorët që mund të ndikojnë në përgjigjen e tij ndaj infeksionit (shih pjesën III. A. 2). Ka rëndësi të vërtetohet nëse janë të pranishëm disa faktorë (të brendshëm a të jashtëm) të cilët e bëjnë organizmin të nënshtrueshëm (të prekshëm) ndaj infeksionit, sepse ata mund të ndryshojnë cilësitë e përgjigjes së organizmit dhe ashtu vështirësojnë diagnozën e sëmundjes ngjitëse. Do të duhej të merren të dhënat për sëmundjet e mëhershme të nikoqirit, për shprehitë (alkoolizmi etj.), sëmundjet në rrethin familiar, ushqimin, kontaktin me persona ose shtazë të sëmura, udhëtimet, si dhe për karakteristikat e sëmundjes (fillimi dhe radhitja e simptomave të shfaqura) etj. Infeksionet e shpeshta të shkaktuara me shkaktarë të pazakonshëm, zmadhimi i mëlçisë dhe i shpretkës pa shkaktarë posaçërisht të dukshëm dhe absceset e shpeshta do të zgjojnë dyshimin për gjendjet imunodeficiente. Testet që përcaktojnë statusin imunologjik të nikoqirit dhe ekzaminimin e e ekzistimit të reaksionit imunologjik të pritur ndaj shkaktarëve të sëmundjeve infektive janë përshkruar në kap. 14.

Çrregullimet e sistemeve funksionale të organizmit

23

Çrregullimet e ndërtimit dhe funksionit të indit lidhor e kockor

Përmbajtja

I. Çrregullimet e ndërtimit dhe të funksionit të indit lidhor (A. Shvajger dhe Zh. Bradamante) 597
A. ÇRREGULLIMET E KRIJIMIT DHE NDËRTIMIT TË FIJEVE LIDHORE 598
1. Fijet kolagjene 598
a) Çrregullimet apo sëmundjet e trashëguara të kolagjenit 599
b) Çrregullimet e fituara të krijimit të fijeve kolagjene 600
2. Fijet elastike 601
B. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TË MATRIKSIT INTERFIBRILAR 601
II. Sëmundjet metabolike të sistemit kockokor (S. Vukiqeviq dhe C. Bagi) 602
A. OSTEOMALACIONI DHE RAHITI 602
1. Deficiti dhe çrregullimet e metabolizmit të vitaminës D 603
a) Deficiti i vitaminës D 603
b) Sinteza e çrregulluar e 25-OH-D_3 604
c) Çrregullimet e sintezës dhe veprimit të 1,25$(OH)_2D_3$ 604
2. Mungesa dhe çrregullimet e metabolizmit të fosfateve 604
3. Acidoza 605
4. Helmimet 605
5. Mungesa e kalciumit 605
B. OSTEOPOROZA 605
1. Humbja e vonshme e kockës 605
C. SËMUNDJA KOCKORE NË UREMI 607
1. Mbajtja e fosfateve 607
2. Çrregullimet e metabolizmit të vitaminës D 607
3. Reaktiviteti i zvogëluar i skeletit në veprimin e PTH 607
4. Çrregullimet e sistemit kockor 607
Ç. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË GJËNDRËS PARATIREOIDE 608
1. Sëmundja hiperparatireoide kockore 608
2. Sëmundja hipoparatireoide kockore 608
D. SËMUNDJA E PAGET-it (OSTEOITIS DEFORMANS) 608
III. Çrregullimet e përmbajtjes dhe ndërndërtimit të kërcit dhe mbështjellësve sinovialë (M. Peqina) 608
A. PROCESET DEGJENERATIVE TË NYJEVE 608
B. PROCESET INFLAMATORE TË NYJEVE 610
IV. Vlerësimi i ndërtimit dhe metabolizmit të indit lidhor dhe kockor (S. Vuliqeviq, A. Stavljeniq dhe Zh. Bradamante) 610
A. INDI LIDHOR 610
1. Ekzaminimi i çrregullimeve të trashëguara të indit lidhor 611
2. Ekzaminimi i çrregullimeve të fituara dhe autoimune të indit lidhor 611
a) Ekzaminimet imunologjike 611
b) Ekzaminimet biokimike 611
B. INDI KOCKOR 611
1. Testet biokimike 611
a) Ekzaminimi rutinor i gjakut 611
b) Fosfataza alkaline 611
c) Ekzaminimet biokimike të urinës 611
ç) Hidroksiprolina 611
d) Testet funksionale të PTH 611
e) Metabolitet e vitaminës D 611
f) Osteokalcina (Gla-proteina) 612
2. Procedurat radiologjike 612
a) Procedurat cilësiore 613
b) Procedurat sasiore 613
3. Vlerësimi histologjik i ndërtimit të skeletit 613

I. Çrregullimi i ndërtimit dhe funksionit të indit lidhor

Indi lidhor është forma më e përhapur e indit mbështetës, të cilit i përket edhe indi kërcor dhe kockor. Karakteristikë e përbashkët e këtyre indeve është se në to, me sasi mbizotëron substanca mesqelizore ndaj qelizave, e cila në të vërtetë është bartëse e funksionit të indit. Të gjithë përbërësit e substancës mesqelizore janë ekskrete të modifikuara të qelizave të indeve mbështetëse (fibroblasteve, hondroblasteve, osteoblasteve). Për këtë arsye, çrregullimet e ndryshme të trashëguara apo të fituara të biosintezës së përbërësve të substancës mesqelizore dhe enzimeve, të cilat i zbërthejnë do të shkaktojnë çrregullim të ndërtimit të tyre, sasisë dhe vetive në të cilat bazohet funksioni i tyre.

Substanca mesqelizore apo matriksi jashtëqelizor, është sistem i ndërlikuar i makromolekulave, të cilat i rrethojnë qelizat dhe i plotësojnë hapësirat midis tyre. Përbërësit më të rëndësishëm të tyre janë fijet lidhore (kolagjene dhe elastike), të zhytura në gellin e hidratuar të përbërë nga glikozaminoglikani dhe agregateve proteoglikane (matriksi interfibrilar). Elementet themelore (mo-

nomere) ndërtimore të këtyre përbërësve sintetizohen në qelizë, por në forma polimerike definitive bashkohen dhe lidhen vetëm pasi që të trajtohen në hapësirat mes-qelizore.

A. ÇRREGULLIMI I KRIJIMIT DHE NDËRTIMIT TË FIJEVE LIDHORE

Fijet kolagjene dhe elastike, kanë përbërje të ndryshme kimike dhe ndërtim mikroskopik, por rrugët biokimike të krijimi të tyre pjesërisht janë të njëjta, kurse i katalizojnë enzimet e njëjtë. Për këtë arsye, disa çrregullime përfshijnë që të dyja llojet e fijeve.

1. Fijet kolagjene

Këto janë agregate të molekulave fijëzore të glikoproteinës së kolagjenit, të cilat në mes veti janë të lidhura me lidhjet e forta kovalente (lidhjet transferzale). Vetitë më të rëndësishme të kolagjenit janë fortësia, pazgjatshmëria dhe jotretshmëria. Këto e përcaktojnë vlerën funksionale të kolagjenit, i cili e bënë rreth një të tretën e të gjitha proteinave në organizëm dhe rreth 6% të peshës së gjithëmbarshme të trupit. Të gjitha vetitë funksionalisht të rëndësishme të kolagjenit, bazohen në vetitë e të gjitha niveleve të ndërtimit të tij molekular. Secila molekulë e kolagjenit përbëhet nga tri vargje të zhvilluara polipeptidike (α-vargjet), të cilët në pjesën më të madhe të gjatësisë së vet mes veti janë të mbështjellura në spiralen e trefishtë (300 x 1.5 mm). Secili varg polipeptidik përmban 30% glicinë (në çdo të tretin vend përgjatë vargut) dhe aminoacidet e hidroksiluara: hidroksiprolinën dhe hidroksilizinën. Glicina mundëson krijimin e spirales së trefishtë, hidroksiprolina stabilitetin e saj, kurse hidroksilizina i lidhë karbohidratet dhe krijon lidhjet transferzale. Në kurrizorët më të lartë, ekzistojnë së paku pesë lloje gjenetikisht të ndryshme të kolagjenit, të cilat mes veti dallojnë sipas llojeve të vargjeve-α polipeptidike, përbërjes së vet aminoacidike, shkallës së hidroksilimit të prolinës e lizinës dhe shkallës së

Tabela 23-1. *Llojet e kolagjenit (karakteristikat kryesore)*

SHËNIMI I TIPIT		PËRBËRJA POLIPEPTIDE MOLEKULARE	KARAKTERISTIKAT E NDËRTIMIT MOLEKULAR	SHPËRNDARJA INDORE	TË DHËNAT ME MIKRO-SKOP ME DRITË
INTERSTI-CIALE	I	$\alpha1(I)_2\alpha2(I)$	pak HyPro pak HyLys dobët i glikoziluar	kocka, lëkura mëlçia mushkëritë dentina, indi lidhor, tetiva	duajt e fijeve të trasha
	II	$\alpha1(II)_3$	pak HyPro më shumë HyLys shumë i glikoziluar	kërca chorda dorsalis, kornea thjerrëza	gërshetimi i fijeve të holla
	III	$\alpha1(III)_3$	më shumë se një e treta glicinë shumë HyPro pak HyLys dobët i glikoziluar përmbanë cisteinë dhe lidhjet S-S përmbanë N-propeptidet e pandara	lëkura embrionale indi lidhor embrional mushkëritë,mitra, placenta, arteriet, muskuli	fijet retikulare
NË PËR-BËRJEN E MEMBRA-NAVE BA-ZALE	IV	$\alpha1(IV)_3$ $\alpha2(IV)_3$ $\alpha1(IV)_2\alpha2(IV)$	shumë HyPro shumë HyLys shumë i glikoziluar përmbanë cisteinë dhe lidhjet S-S përmbanë N-, dhe C-propeptidet e pandara	membranat bazale	amorfe
	V	$\alpha1(V)_3$ $\alpha2(V)_3$ $\alpha3(V)_3$ $\alpha1(V)_2\alpha2(V)$	pak HyPro shumë HyLys shumë e glikoziluar (më pak se tipi IV) nuk ka cisteinë me gjasë përmbanë N- dhe C-propeptidet e pandara	sipërfaqja qelizore	amorfe

glukozilimit të hidroksilizinës. Ndarja më e përgjithësuar është në llojet intersticiale të kolagjenit (tipet I, II dhe III), të cilat gjenden në hapësirat mesqelizore dhe në llojet e kolagjenit të membranës bazale (tipi IV dhe V), që janë pranë vet sipërfaqes së qelizës (tab. 23-1).

Membranat bazale të qelizave epiteliale dhe disa të tjera përmbajnë kolagjenin në formën molekulare (jo fijëzore!), e cila ka disa karakteristika të kolagjenit të papjekur, prokolagjenit. Në të, secila molekulë (spirale e trefishtë) ka në dy skaje të ashtuquajturat propeptidet, të cilat me veprimin e enzimeve jashtëqelizore pas tajimit të kolagjenit hudhen në hapësirën mesqelizore (fig. 23-1). Vetëm pas hudhjes së propeptideve, mbetet molekula themelore, monomere e kolagjenit, e aftë për agregim në fijet kolagjene (fibrilogjeneza).

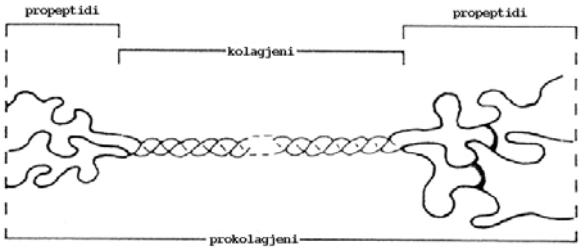


Figura 23. 1. *Ndërtimi i molekulës së kolagjenit dhe prokolagjenit.*

Gjatë biosintezës brendaqelizore të kolagjenit, së pari vijon përshkrimi i gjenit për llojet e veçanta të vargjeve polipeptidike, e pastaj translacioni i mARN të krijuar në vazhdimësinë e aminoacideve karakteristike për këto vargje. Pasojnë ndryshimet posttranslative të vargjeve polipeptidike. Këto janë hidroksilimi i disa prolineve dhe lizineve, glikozilimi i disa hidroksilizineve dhe lakimi i vargjeve polipeptidike në spiralen e trefishtë të molekulave prokolagjene. Prokolagjeni tajohet pastaj nga qeliza në hapësirën mesqelizore. Këtu, pas shkëputjes së propeptidës, mbeten molekulat e kolagjenit, të cilat agregohen në fijet kolagjene (fibrilogjeneza). Në to, me dezaminimin oksidativ, krijohen aldehidet e hidroksilizinës, përmes të cilave krijohen lidhjet e tërthorta kovalente midis molekulave të kolagjenit. Kështu realizohen vetitë themelore të fijeve kolagjene, të rëndësishme për funksionin e tyre themelor në organizëm (fig. 23-2).

Të gjitha ndryshimet posttranslative të kolagjenit i rregullojnë enzimet specifike dhe kofaktorët e tyre. Janë të rëndësishme këto tri faza: a) Hidroksilimi i lizinës (meqë me ndërmjetësimin e hidroksilizinës realizohen lidhjet e tërthorta midis molekulave të kolagjenit); b) Shkëputja e propeptideve (meqë e mundësojnë agregimin në fije) dhe c) Dezaminimi oksidativ i hidroksilizinës (meqë mundëson krijimin e lidhjeve të tërthorta).

Metabolizmi i kolagjenit është shumë i ngadalshëm, kështu që shumë forma të kolagjenit në organizëm janë gati formacione përfundimtare. Përtëritja e shpejtë e kolagjenit vijon vetëm në periodoncium dhe në mitër pas lindjes. Kolagjenaza e zbërthen kolagjenin, kurse gjendet në lizozome të leukociteve neutrofile dhe makrofagëve dhe në bakteren Clostridium histolyticum.

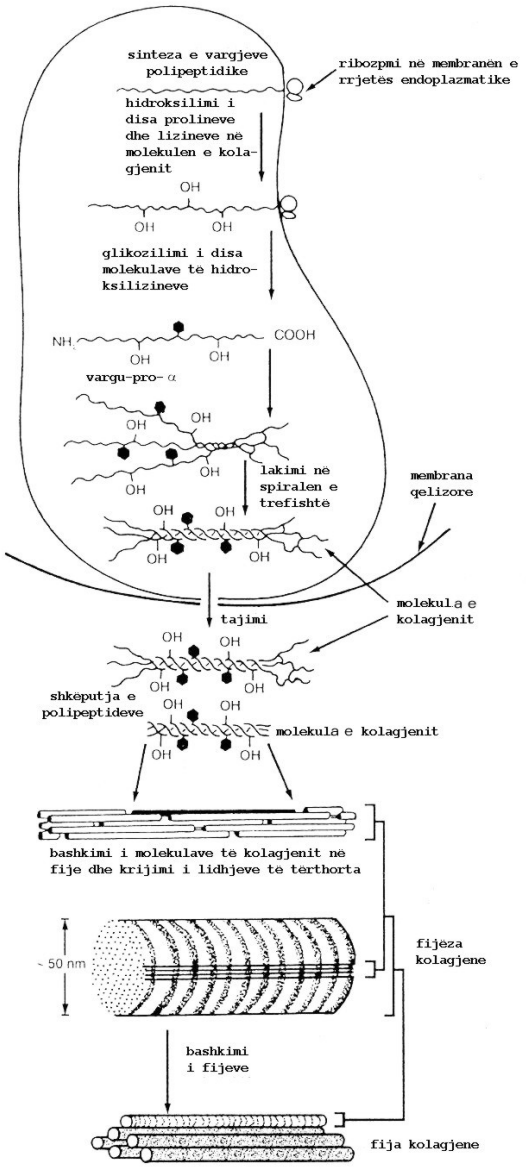


Figura 23. 2. *Biosinteza, tajimi dhe fibrilogjeneza e kolagjenit*

a) Çrregullimet apo sëmundjet e trashëguara të kolagjenit

Janë të njohura si sindrome (sindromi i Ehlers-Danlos-it, cutis laxa, sindromi i Marfanit, osteogenesis imperfekta, sindromi i Menkes-it), prej të cilave disa kanë edhe shumë forma (tipe) klinike. Për shkak të ekzistimit të kolagjenit, gati në të gjitha pjesët e trupit, ndryshimet mund të paraqiten në të gjitha organet. Më së shpeshti janë në sistemin muskulo-skeletor (deformitetet e eshtrave, arahnodaktilia, osteoporoza dhe thyeshmëria e eshtrave, lëvizshmëria e tepruar dhe dislokimi i nyjeve,

Tabela 23-2. *Pasqyra e disa sëmundjeve të trashëguara të kolagjenit me etiologji relativisht të njohur*

SEMUNDJA	TIPI	NATYRA E ÇRREGULLIMIT	PASOJAT E ÇRREGULLIMIT
SINDROMI I EHLERS-DANLOS-it	VI.	çrregullimi i lizilhidroksilazës	mungesa e hidroksilizinës, krijimi i çrregulluar i lidhjeve intramolekulare
	VII.	çrregullimi i prokolagjen N-peptidazës	nuk shkëputen N-propeptidet, krijimi i vështirësuar i lidhjeve intramolekulare
	IX.	çrregullimi i metabolizmit të bakrit (Cu^{++})	çrregullimi i lizil-oksidazës, formimi i vështirësuar i lidhjeve intramolekulare (sindromi i Menkes-it)
	IV.	mutacioni i gjenit për α-vargjet	zvogëlimi i sintezës dhe tajimit të kolagjenit III.
SINDROMI I MARFANIT			grumbullimi i shtuar i acidit hialuronik, formimi i çrregulluar i lidhjeve intramolekulare
OSTEOGRNESIS IMPERFECTA	I.,II.,III.,IV.		zvogëlimi i sasisë së kolagjenit të tipit I., sinteza e shtuar e vargut pro-α_1(III), nuk shkëputen N-propeptidet, spiralja e trefishtë jostabile, formimi i vështirësuar i lidhjeve të tërthorta

deformitetet e kurrizit, dobësimi i ligamenteve, hipotonia e muskujve) dhe në lëkurë (e patërheqshme, tepër e tërheqshme, apo lëkura e brishtë, shërimi i vështirë i plagëve, krijimi i çrregulluar i vragëve). Në sistemin e enëve të gjakut, është tipike dobësia e murit të arteries dhe aneurizma dhe ruptura e aortës, gjakderdhja në sistemin digjestiv, herniet, divertikulozat, rupturat dhe çrregullimet e krijimit të dhëmbëve, kurse në sistemin urogjenital paraqiten divertikulet dhe rupturat e mëshikëzës urinare, si dhe ruptura e mitrës dhe mbështjellësve embrionalë. Janë të shpeshta edhe ndryshimet në sy (sklerat e kaltërta, dislokimi dhe ektopia e thjerrëzës, glaukoma, deformiteti i kornesë). Të gjitha këto dukuri mund të përmbledhen në insuficiencën funksionale të kolagjenit, gjegjësisht dobësinë e indit lidhor i cili nuk është mjaftueshëm rezistent në tërheqje fiziologjike.

Çrregullimet kryesisht gjenden në kolagjenin e tipit I dhe III. Mund të shkaktohen me mutacionin e gjenit për pro-α-vargjet (pamundësia e krijimit të spirales së trefisht stabile), apo për enzimet që janë të përfshirë në modifikimet e tyre posttranslative, si dhe për shkak të mungesës së kofaktorëve të këtyre enzimeve (fibrilogjeneza jo e plotë dhe lidhshmëria e tërthortë midis molekulave të kolagjenit, tab. 23-2). Sëmundjet e trashëguara të kolagjenit janë relativisht të rralla. Në fëmijëri dhe në rini ato mund të ekzistojnë pa simptome, por krijojnë të ashtuquajturën ndieshmëri të trashëguar për sëmundje në vitet e mëvonshme (p.sh. divertikuloza, aneurizmat, osteoporoza), kur indi lidhor gjenetikisht i dobët "lëshon" pas përpjekjeve shumëvjeçare funksionale (shih kapitullin 2, V. D).

b) Çrregullimet e fituara të krijimit të fijeve kolagjene

Për shkak të moskuptimit të etiologjisë dhe mekanizmave themelorë patogjenikë, është shumë vështirë të ndahen çrregullimet e fituara nga ato të trashëguara. Çrregullimet e fituara rëndom definohen si predispozicion i organizmit për lloj të caktuar të reaksionit në stimulime të jashtme. Më së shpeshti kemi të bëjmë me sintezën e tepruar të kolagjenit pranë zbërthimit të zvogëluar për shkak të prodhimit apo aktivitetit të zvogëluar të kolagjenazës. Për këtë arsye, në organe të veçanta grumbullohen sasitë e tepërta të fijeve kolagjene. Në lëkurë kjo manifestohet pas lëndimit. Krijimi i tepërt i fijeve kolagjene, mund të ekzistojë edhe si sëmundje sistemike, e cila pos lëkurës, përfshinë edhe organet e brendshme (sklerodermia apo skleroza sistemike progresive). Në organet e brendshme (mushkëritë, mëlçia), krijimi i tepruar i kolagjenit pas inflamacionit apo intoksikimit kronik, shkakton gjendjen e cila quhet *fibrozë* apo *cirozë*. Ky në të vërtetë është shërimi i tepruar i dëmtimit të parenhimit specifik organik. Indi i dendur lidhor, i posakrijuar (tufa të trasha të fijeve kolagjene), zënë vendin e qelizave specifike epiteliale degjenerativisht të ndryshuara dhe të shkatërruara. Rrudhja dhe tkurrja e indeve, që shpesh i shoqëron ndryshimet fibrotike, nuk është rezultat i ndryshimit të vetive të fijeve kolagjene, por i prezencës së të ashtuquajturave miofibroblasteve, qeliza të cilat sipas ndërtimit dhe aftësive funksionale kryesisht përputhen me qelizat e lëmuara muskulare (shembulli më i theksuar është kontraktura e Dupuytren-it e shuplakës). Faktorët etiologjikë që i shkaktojnë të gjitha këto ndryshime nuk janë të njohur.

Proceset autoimune në indin lidhor ende janë pamjaftueshëm të njohur. Për gati dyzet vjet në literaturën mjekësore është futur shprehja *kolagjenoza*. Me këtë emër të përbashkët, klasifikohen disa sëmundje me prejardhje dhe patogjenezë të paqartë, për të cilat është e përbashkët se në mënyrë sistemike sulmon substancën mesqelizore. Këtu bëjnë pjesë ethet reumatike, artriti reumatik, periarteritis nodosa, lupus erythematodes visceralis, scleroderma dhe dermatomyositis. Mirëpo, sot është e qartë se kolagjenozat nuk bazohen vetëm në ndryshimet e kolagjenit, por edhe në autoimunitetin ndaj përbërësve tjerë indorë. Pjesët e veçanta të molekulës së kolagjenit janë antigjene të forta, kurse në disa kushte

këto janë edhe proteoglikanet e matriksit interfibrilarë. Tani për tani vetëm dy sëmundje të njohura mund të klasifikohen me siguri në reaksion autoimun ndaj kolagjenit në membranën bazale:

a) Sindromi i Goodpasture-it: në plazmë gjenden kundërtrupat IgG kundër membranës bazale të glomeruleve të veshkëve dhe alveoleve të mushkërive, në të cilat deponohen. Antigjen është peptidi i cili krijohet me zbërthimin e molekulës së kolagjenit të tipit IV (shih kapitullin e 14-të,VI.B4). Simptomi kryesor është gjaku në pështymë (haemoptoe) dhe urinë (haematuria);

b) Pemfigoidi buloz është sëmundje parësore e lëkurës (gunga mëshikëzore të epidermisit) e cila mund t`i përfshijë edhe rrugët e frymëmarrjes dhe mëshikëzën biliare. Në membranat bazale deponohen kundërtrupat IgG të cilat qarkullojnë edhe në gjak.

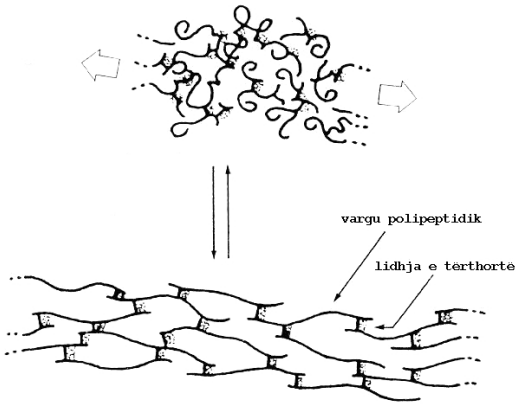


Figura 23. 3. *Ndërtimi i elastinës në gjendjen e lëshuar (lartë) dhe të tendosur (poshtë).*

Çrregullimi tipik i fituar i metabolizmit të kolagjenit zë fill si pasojë e mungesës së acidit askorbik (avitaminoza C, shih kapitullin e 6-të,II.A.2f). Vitamina C është faktor i enzimit prolil-hidroksilazës dhe lizil-hidroksilazës, kështu që mungesa e saj shkakton pakësimin e hidroksilimit të këtyre aminoacideve në fazën posttranslative të biosintezës së kolagjenit. Si pasojë krijohet kolagjeni me ndërtim jo të plotë terciar, i cili është termolabil, më dobët ndërtohet në fijet kolagjene dhe më shpejtë zbërthehet. Kjo posaçërisht vie në shprehje në ato vende në trup, në të cilat kolagjeni shpejtë përtrihet (periodonciumi, vragët lidhore). Forma përfundimtare e këtij çrregullimi është skorbuti, dikur sëmundje tipike e marinarëve (gjakderdhje nga gingiva, rënia e dhëmbëve, gjakderdhja kapilare, dregëzimi i dobët i plagëve).

2. Fijet elastike

Përbëhen nga tufat e mikrofibrileve glikoproteinike të impregnuara me elastinën amorfe. Elastina përbëhet nga vargjet polipeptidike, të cilët tërthorazi janë të lidhur me produktet e kondenzimit të lizinës dhe hidroksilizinës: dezmozinën dhe izodezmozinën. Në krijimin e këtyre strukturave lidhore merr pjesë enzimi lizil-oksidaza, i cili është përgjegjës edhe për krijimin e lidhjeve të tërthorta midis molekulave kolagjene (fig. 23-3). Fije elastike ka më së shumti në muret e arterieve të mëdha (aorta, a.pulmonalis), në bronke dhe lëkurë.

Në sëmundjet e trashëguara të kolagjenit me mutacionin e lizil-oksidazës, është i dëmtuar edhe krijimi i lidhjeve të tërthorta midis vargjeve polipeptidike të elastinës kështu që në mesin e simptomeve është edhe zgjerimi i lokalizuar (aneurizma) e murit të aortës. Disa forma të emfizemës së mushkërive (zgjerimi dhe bashkimi i alveolave të mushkërive), shpjegohet sot me mungesën e inhibitorit të elastazës (α1-antitripsina, shih kapitullin 27, VI), e cila për këtë arsye zbërthen fijet elastike në murin e alveoleve të mushkërive. Çrregullimi në krijimin e elastinës, konsiderohet si shkak i sëmundjes së trashëguar të lëkurës *pseudoxantoma elasticum*. Çrregullimet e krijimit të fijeve elastike, me gjasë kanë rol edhe në patogjenezën e aterosklerozës, por mekanizmat molekularë akoma nuk janë të njohur**.**

B. ÇRREGULLIMI I METABOLIZMIT TË MATRIKSIT INTERFIBRILAR

Matriksin interfibrilar apo komponentën amorfe të substancës mesqelizore e përbëjnë proteoglikanet, makromolekulat e ndërlikuara, të cilat për veti lidhin sasinë e madhe të ujit. Sipas përbërjes kimike, këto janë vargjet e disaharideve të polimerizuara, të modifikuara (glikozaminoglikanet apo mukopolisaharidet e tharta), të cilat me lidhje kovalente janë të lidhura për vargjet proteinike. Glikozaminoglikani më i përhapur është acidi hialuronik, kurse në llojet e ndryshme të indeve mbështetëse gjendet edhe kondroitinë-sulfati, keratan-sulfati dhe dermatan-sulfati (fig. 23-4).

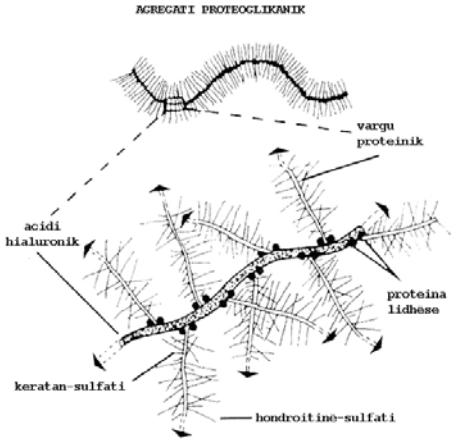


Figura 23. 4. *Ndërtimi i agregatit të ndërlikuar të proteoglikanit. Glikozaminoglikanet (hondroitinë sulfati dhe keratan-sulfati) + vargu proteinik = proteoglikani. Glikozaminoglikani + acidi hialuronidik + proteoglikani i lidhur = agregati proteoglikanik.*

Në kushte fiziologjike, ekziston baraspesha midis biosintezës dhe zbërthimit të këtyre bashkëdyzimeve. Kur për shkak të mutacionit të gjeneve përkatëse dështojnë enzimet për zbërthimin e ndonjërit nga këto bashkëdyzime, ato në sasi të mëdha grumbullohen në lizosomet e qelizave të lëkurës dhe organeve të brendshme. Këto gabime të trashëguara të metabolizmit të glikozaminoglikanit, quhen *mukopolisaharidoza*; manifestohen me pasqyrë të ndryshme klinike (sindromet Hurler, Morquio, Sanfilippo etj.).

Në hipotireozë, zbërthimi i mukopolisahariveve është i ngadalësuar. Grumbullimi i tyre në hapësirën mesqelizore shkakton miksedemë (shih kapitullin 9, VI. B2).

II. Sëmundjet metabolike të sistemit kockor

Sëmundjet metabolike kockore janë gjendje të gjeneralizuara patologjike të skeletit, më së shpeshti të shkaktuara me çrregullime të metabolizmit të kalciumit dhe fosforit. Shumica janë pasojë e çrregullimeve parësore endokrine, kështu që këto forma të sëmundjes mund t`i quajmë sëmundje endokrine kockore. Do të përshkruajmë edhe disa sëmundje kockore, të cilat bazohen në çrregullimin e punës së veshkëve apo sistemit digjestiv.

Kocka përbëhet prej shumë *njësive strukturore kockore* (NjSK), të cilat në mes veti janë të lidhura me substancën cementore, me formë të veçantë të indit lidhor e cila ka me bollëk minerale, kurse posedon vetëm pak kolagjen. Në skeletin mesatar ka rreth $35x10^6$ NjSK me vëllim mesatar rreth 0.05 mm^3.

Ngjarja e parë në krijimin e NjSK të re është krijimi i zgavrës së thellë rreth 50 μm në sipërfaqën e kockës. Këtë e bëjnë osteoklastet e reja në kohë prej një apo dy javë. Osteoklastet i zëvendësojnë qelizat, të cilat deponojnë substancën cementoze, kurse më në fund lajmërohen osteoblastet e reja të cilat zgavrën e mbushin me ashtin e ri, që zgjatë tre deri katër muaj (fig. 23-5, tab. 23-3).

Tabela 23-3. Treguesit e funksionit normal të qelizave *kockore*

LLOJET E QELIZAVE	FUNKSIONI	INDEKSI I FUNKSIONIT
paraardhëse	burimi i NjNK/NjSK	1 çdo 10 s
osteoklasti	vëllimi i zgavrës	shpejtësia: 5 μm/ditë koha: 10 ditë largësia: 50 μm
osteoblasti	vëllimi i NjSK të re	shpejtësia: 0,5 μm/ditë koha: 100 ditë largësia: 50 μm

Osteoblastet së pari deponojnë matriksin kockor, kështu që sipërfaqja kockore në vendet e krijimit të kockës është e mbuluar me një shtresë të hollë të matriksit të pamineralizuar kockor (osteoidi), i cili gradualisht mineralizohet dhe humbë pasi që të përfundon NjSK. Osteoklastet dhe osteoblastet e harmonizuara modelojnë *njësinë e ndërtimit kockor* (NjNK). Shpejtësia e ndërtimit kockor, varet nga frekuenca e aktivizimit të NjNK të re nga përfundimi i NjSK të re, e jo nga shpejtësia me të cilën veprojnë qelizat e veçanta e as nga madhësia e NjSK të veçanta. Në skeletin me madhësi mesatare, me shpejtësi të ndërtimit prej 10% në vit, çdo dhjetë sekonda fillon modelimi i NjNK, kurse një NjSK përfundon (tab. 23-3).

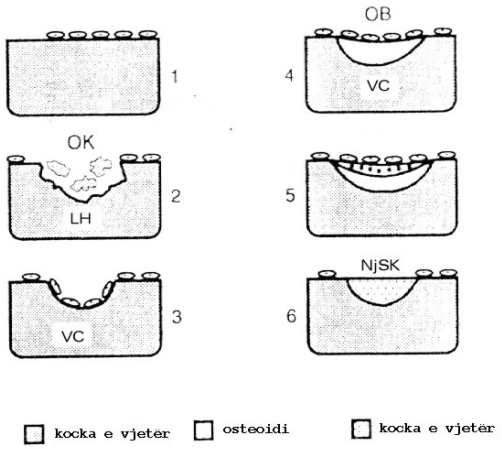


Figura 23. 5. *Njësia e ndërtimit të ashtit në ndërtimin e njësisë strukturore kockore (NjSK) të re. 1. Sipërfaqja e qetë e mbuluar me qeliza shpatuke; 2. Sipërfaqja e zbërthimit me osteoklaste (OK) në lakunën e Howshipit (LH); 3. Qelizat mononukleare mbi sipërfaqën e zbërthimit deponojnë substancën cementoze, që në prerjet histologjike shihet si viza cementoze (VC); 4. Sipërfaqja e deponimit të kockës: osteoblastet e reja (OB) deponojnë shtresën e osteidit në vizën cementoze, kurse mineralizimi nuk ka filluar ende. Midis vizës cementoze dhe rrethit cementoz, ekziston shtresa e ashtit të sapomineralizuar; 6. Sërish është vendosur sipërfaqja e qetë dhe ciklusi i ndërtimit ka përfunduar. Zbraztësia është plotësuar tërësisht, është krijuar NjSK e re.*

A. OSTEOMALACIONI DHE RAHITI

Osteomalacioni dhe rahiti janë çrregullime të mineralizimit të osteoidit të posaformuar (matriksit kockor të pamineralizuar). Kockat pa sasinë e mjaftuar të mineraleve janë të buta dhe lakohen e deformohen. Për këtë arsye, nuk është e shpeshtë thyerja sikur te osteoporoza, kur kockat janë të brishta. Osteomalacioni paraqitet te të rriturit, pas mbylljes së pllakave epifizale të rritjes. Përkundër kësaj, rahiti është çrregullim në fëmijëri, me mungesë themelore të njëjtë sikur në osteomalacion me çrregullimin plotësues të mineralizimit të matriksit të kërcit epifizal. Që të dyja gjendjet

përmirësohen plotësisht, kur të eliminohet shkaku i çrregullimit.

Bazë e sëmundjes është krijimi dhe mineralizimi i ngadalësuar i matriksit të ri kockor. Osteoblastet normalisht krijojnë kockën e re rreth 90% të jetës së vet, kurse në osteomalacion janë aktive vetëm në gjysmën e kësaj kohe. Faktorët etiologjikë përgjegjës për çrregullim të mineralizimit në osteomalacion dhe rahit janë dhënë në tab. 23-4.

Tabela 23-4. *Baza etiologjike e rahitit dhe osteomalacionit*

MUNGESA E VITAMINËS D
ekspozimi i pamjaftueshëm diellit (sëmundja, pleqëria)
lindja e parakohshme
sëmundjet e sistemit digjestiv
SINTEZA DHE VEPRIMI I ÇRREGULLUAR I 25-OH-D_3
marrja e gjatë e antiepileptikëve dhe tuberkulostatikëve
sëmundjet e mëlçisë
rahiti i trashëguar me mungesën e 25-OH-D_3
SINTEZA DHE VEPRIMI I ÇRREGULLUAR I $1,25(OH)_2D_3$
insuficienca e veshkëve
acidoza sistemike
marrja e difosfateve
rahiti i varshëm nga vitamina D
rahiti jo i varshëm nga vitamina D
HIPOFOSFATEMIA
e shkaktuar me tumorin malinj
humbja e fosfateve
sindromi i Fankonit
e trashëguar, e lidhur për X
HIPOFOSFATAZIA (mungesa e enzimeve)
e fituar
e trashëguar
ACIDOZA
sistemike
acidoza tubulare renale (e fituar, e trashëguar)
HELMIMET
me difosfonate
me fluoride
me aluminium
MUNGESA E KALCIUMIT

1. Mungesa dhe çrregullimet e metabolizmit të vitaminës D

Vitamina D, sot më parë konsiderohet si prohormon sesa si vitaminë, meqë forma aktive $1,25(OH)_2D_3$ sintetizohet në një vend në organizëm (veshkë), kurse vepron në proceset metabolike në indet e largëta. Bazat e fiziologjisë së metabolizmit të vitaminës D, janë përmbledhur në fig. 23-6 (shih edhe kapit. e 6-të, II. A.2k).

Metabolizmi i vitaminës D është shumë i ndërlikuar, kështu që çrregullimet mund të zënë fill në më shumë vende në rrjetën e saj metaboliko-funksionale.

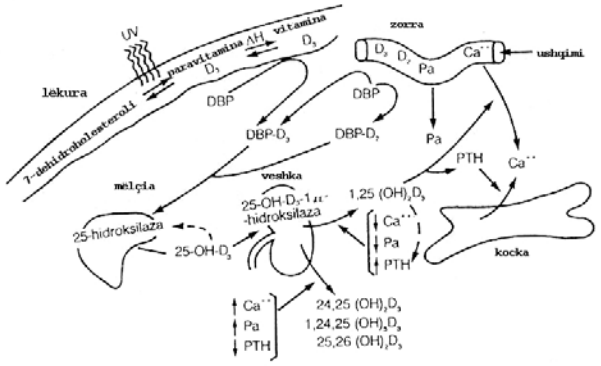


Figura 23. 6. *Metabolizmi dhe veprimi i vitaminës D. Paraardhësi i saj është 7-dehidroholesteroli, i cili me sasitë më të mëdha gjendet në shtresën e Malpigit të lëkurës. Eksponimi rrezeve UV (290 - 320 nm) shkakton shndërrimin e 7-dehidroholesterolit në paravitaminën D_3; shndërrimi i mëtejmë varet nga izomerizimi termik. Vitamina D pastaj lidhet për një proteinë bartëse (angl. vitamin D binding protein, DBP) dhe me gjak shkon në mëlçi, ku metabolizohet. Vitamina D në organizëm mund të hyjë me ushqim (gjendet në peshqit e yndyrshëm siç janë tuna dhe sardelet). Vitaminën D_2 e përmbajnë disa bimë e kimikisht është e njëjtë me vitaminën D_3. Vitamina D nga zorrët po ashtu lidhet për DBP. Në mëlçi krijohet 25-hidroksi-vitamina D_3 (25-OH-D_3) e cila me mekanizëm të lidhjes së përkundërt negative vepron në aktivitetin e 25-hidroksilazës. Shkon në veshkë, ku janë të mundshme ndryshimet e shumëta. Kur është i zvogëluar përqëndrimi i kalciumit (Ca) dhe fosforit inorganik (Pi), apo është i rritur përqëndrimi i hormonit paratireoid (PTH), prodhim parësor i veshkëve është 1,25-dihidroksi-vitamina D3 ($1,25(OH)_2D_3$). Kjo është forma aktive e hormonit, veprimi më i fortë i të cilit është absorbimi i kalciumit në zorrë. $1,25(OH)_2D_3$ po ashtu nxitë absorbimin e fosfateve në zorrë. Me mekanizmin e lidhjes së përkundërt negative $1,25(OH)_2D_3$ frenon ekspresionin e gjenit për PTH.*

a) Mungesa e vitaminës D

Sasitë e vogla të vitaminës D, në inde i shkakton ekspozimi i pamjaftuar i lëkurës në diell në vendet me ditë të pakta me diell (p.sh. Anglia), mbrojtja e trupit me rroba (vendet aziatike), pigmentimi i shtuar i lëkurës (vendet e Afrikës), lidhshmëria për shtëpi (pleqtë, njerëzit e sëmurë), kushtet e punës dhe ndotja e ajrit. Mungesa mund të plotësohet apo të evitohet me pasurimin e ushqimit me këtë vitaminë.

Mëlçia është jo vetëm organi kryesor i metabolizmit të vitaminës D, por është e rëndësishme edhe për shkak të ekskretimit të saj në bilë. Një pjesë e metaboliteve të vitaminës D e ekskretuar në bilë reabsorbohet në zorrën e hollë dhe me qarkullimin enterohepatik kthehet në gjak. Absorbimi i vitaminës D në zorrë është i lidhur për

absorbimin e lipideve, për çka janë të nevojshme kripërat biliare (shih kapitullin e 29-të, III.A3). Andaj në rastin e çrregullimeve të absorbimit dhe të steatoresë, humbja e vitaminës D me zorrë mund të shkaktojë osteomalacion dhe rahit.

Mungesa e vitaminës D shkakton hipokalcemi dhe hipofosfatemi, meqë e zvogëlon absorbimin e kalciumit dhe të fosfateve në zorrë. Si pasojë, shkaktohet hiperparatireoza dytësore me koncentrim të shtuar të PTH në plazmë (shih kapitullin e 9-të, III.A2) dhe me reabsorbim të shtuar të kalciumit në veshkë. Hiperparatireoza dytësore stimulon aktivitetin e qelizave kockore, andaj edhe shpejtohet zëvendësimi dhe ndërtimi i kockës, por për shkak të mungesës së kalciumit dhe fosfateve, matriksi i sapoformuar kockor nuk mineralizohet. PTH stimulon edhe qelizat, të cilat e reabsorbojnë ashtin, por meqë ato mund të resorbojnë vetëm ashtin e mineralizuar (por jo edhe osteoidin), megjithatë vëllimi i ashtit rritet.

Osteomalacioni i pleqërisë është i shkaktuar me ekspozimin joadekuat rrezeve-UV të njerëzve me lëvizshmëri të zvogëluar, të cilët pos kësaj me ushqim marrin sasi të pamjaftuara të vitaminës D. Në osteomalacionin e pleqërisë ndikon edhe dobësimi gradual i funksionit të veshkëve, marrja kronike e medikamenteve dhe ekzistimi i sëmundjeve tjera kronike.

Patogjeneza e *rahitit të fëmijëve të lindur para kohe,* nuk është e sqaruar deri në fund; pjesërisht e shkaktojnë rezervat e pamjaftuara dhe metabolizmi joadekuat i vitaminës D si dhe raporti jonatyror Ca/P në ushqim.

Disa *çrregullime të sistemit gastrointestinal* janë të shoqëruara me manifestimin e osteomalacionit të shkaktuar me mungesën e vitaminës D. Njëri nga më të shpeshtit është gastrektomia. Osteomalacionin e shkakton edhe steatorea me absorbimin e çrregulluar të vitaminës D, mosekspozimi rrezeve-UV dhe mungesa e kalciumit dhe fosforit. Sëmundja më e shpeshtë e sistemit digjestiv e shoqëruar me osteomalacion është sëmundja e Kronit (Crohn), posaçërisht pas resekcionit të zorrës së hollë (shih kapitullin e 29-të).

b) Çrregullimi i sintezës së 25-OH-D_3

Osteomalacioni është dukuri e shpeshtë te pacientët me dëmtim të mëlçisë, mirëpo pak ka dëshmi se sëmundja e mëlçisë pengon prodhimin e 25-OH-D_3. Me fjalë të tjera, mëlçia ka kapacitet të madh për prodhimin e enzimit 25-hidroksilazës, kështu që 25-hidroksilimi do të mbetet adekuat edhe pranë dëmtimeve më të mëdha të mëlçisë. Andaj osteomalacioni është më shumë në lidhje me mungesën e vitaminës D, kurse më pak me insuficiencën e sintezës së 25-OH-D_3.

Osteomalacioni dhe rahiti janë më të shpeshtë në pacientët që janë mjekuar gjatë nga epilepsia. Medikamentet antikonvulzive stimulojnë aktivitetin e monooksigjenazave polisubstrate në mëlçi (shih kapitullin e 2-të, III.B) që shkakton katabolizmin e shtuar të vitaminës D dhe e shkurton gjysmëkohën e metaboliteve të saj në plazmë.

c) Sinteza e çrregulluar e 1,25$(OH)_2D_3$

Në rastin e insuficiencës së funksionit të veshkës pakësohet hidroksilimi i 25-OH-D_3. Koncentrimi i 1,25$(OH)_2D_3$ (1,25-dihidrokolekalciferolit), në plazmë ndryshon me shpejtësi që është në përpjesëtim të drejtë me filtrimin glomerular, kështu që në insuficiencën e përparuar të veshkëve koncentrimi i 1,25$(OH)_2D_3$ në plazmë mund të zvogëlohet dukshëm. Mirëpo, përkundër kësaj, në të gjithë pacientët nuk zhvillohet çrregullimi i mineralizimit. Shpjegimi më i thjeshtë i lidhshmërisë së tillë të raportit midis koncentrimit të 1,25$(OH)_2D_3$ në plazmë dhe manifestimit të osteomalacionit është se 1,25$(OH)_2D_3$ nuk është drejtpërdrejtë i nevojshëm për mineralizimin e ashtit, por që funksionin e vet e realizon tërthorazi, duke rritur koncentrimin e kalciumit dhe fosfateve në plazmë. Këtë e vërteton fakti se osteomalacioni në pacientët me mungesë të vitaminës D mund të shërohet me dhënien e infuzionit të begatshëm me kalcium dhe fosfate.

Çrregullimi i trashëguar i sintezës së 25-OHD_3-1-α-hidroksilazës brenda gjashtë muajve pas lindjes, do të shkaktojë rahit të varshëm nga vitamina D (përgjigjet në doza të mëdha të vitaminës D_3 dhe doza fiziologjike të 1,25$(OH)_2D_3$). Çrregullimi i veprimit të 1,25$(OH)_2D_3$ në receptorë, shkakton rahitin i cili është plotësisht i pandieshëm në aplikimin e cilitdo metabolit të vitaminës D; përqëndrimi i 1,25$(OH)_2D_3$ është i lartë, kurse përqëndrimi i 25-OH-D_3 në plazmë është normal.

2. Mungesa dhe çrregullimet e metabolizmit të fosfateve

Te njerëzit, nuk ekziston mungesa e fosfateve për shkak të absorbimit të zvogëluar, pos te ata të cilët marrin sasi të mëdha të substancave të cilat e lidhin fosfatin, siç është aluminium hidroksidi. Mungesa e fosfateve klinikisht shkakton osteomalacion, që radiologjikisht dhe histologjikisht i përngjanë asaj që e shkakton mungesa e vitaminës D. Mirëpo, midis këtyre dy llojeve të osteomalacionit, ekzistojnë dallime themelore biokimike. Hipofosfatemia me veprim të drejtëpërdrejtë në asht, shkakton lirimin e kalciumit (meqë zvogëlohet shuma e [Ca^{++}] dhe [HPO_4^-]) kurse me veprimin në veshkë shtohet sinteza dhe tajimi i 1,25$(OH)_2D_3$, kështu që është i shtuar edhe absorbimi i kalciumit në zorrë. Kjo shkakton hiperkalcemi të lehtë, inhibim të tajimit të PTH dhe hiperkalciuri. Edhe pse sëmundja është e rrallë, patogjeneza e saj është e rëndësishme, meqë sugjeron në atë se osteomalacioni mund të shkaktohet edhe në kushtet e koncentrimeve normale të kalciumit dhe metabolitëve të vitaminës D në plazmë dhe pranë koncentrimeve të ulëta të PTH.

Hipofosfatemia dhe osteomalacioni, janë karakteristika të shumë sëmundjeve, të trashëguara dhe të fituara kur humbja e fosfateve shkaktohet gjithëherë me zvogëlimin e kapacitetit për reabsorbimin e fosfateve në tubulet e veshkëve pranë qarkullimit ditor normal të fosfateve prej zorrëve në urinë (shih kapit. e 28-të, III.B.6). Format më të njohura klinike të rahitit hipofosfatemik janë dhënë në tab. 23-4. Disa tumore mezenkimale shkaktojnë osteomalacion hipofosfatemik, i cili humbet me eliminimin e tumorit. Karakteristikat biokimike të kësaj gjendjeje janë reabsorbimi i zvogëluar i fosfateve në tubulet e veshkëve dhe koncentrimi normal i kalciumit, pa manifestimin e hiperparatireozës dytësore.

Hipofosfatazia është sëmundje e rrallë e trashëguar, e cila shkakton rahitin apo osteomalacionin. E karakterizon aktiviteti i pakësuar i izoenzimit fosfataza alkaline, jospecifike për ind (izoenzimi/mëlçia/ashti/ veshka), e cila rregullon përqëndrimin jashtëqelizor të bashkëdyzimeve të ndryshme fosfatike. Aktiviteti i izoenzimit të zorrëve dhe të placentës është normal. Karakteristikat biokimike të hipofosfatazisë janë aktiviteti i pakësuar i fosfatazës alkalinë të serumit pranë përqëndrimit normal të kalciumit dhe fosfateve, dhe rritja e përqëndrimit të fosfoetanolit, pirofosfatit inoorganik dhe piridoksal-5-fosfatit në serum. Shkaku i zvogëlimit të aktivitetit të fosfatazës alkaline nuk është studiuar për shkak të numrit të vogël të rasteve të përshkruara (300 të përshkruar deri tash), por duket se çrregullimi mund të jetë në nivelin gjenik, apo në nivelin e rregullimit të aktivitetit të enzimeve.

3. Acidoza

Patogjeneza e çrregullimit nuk është plotësisht e qartë, por supozohet se koncentrimi i ulët i joneve të hidrogjenit në asht vepron në procesin e mineralizimit, në efikasitetin apo metabolizmin e vitaminës D, meqë shërimi arrihet me korrigjimin e acidozës ose me doza të mëdha të vitaminës D. Sëmundja është më e shpeshta në acidozën tubulare të veshkëve të shkaktuar me mosmundësinë e ruajtjes së gradientit normal të joneve të hidrogjenit. Koncentrimi i kalciumit në plazmë, është më i vogël dhe zhvillohet hiperparatireoidizmi dytësor. Koncentrimi i bikarbonateve në plazmë është i ulur, kurse pH i urinës është i lartë (shih kapit. e 8-të, III.A.2a. dhe të 28-të, III.B4).

4. Helmimi

Shumë substanca, të cilat kronikisht grumbullohen në inde, shkaktojnë osteomalacion dhe mund të konsiderohen helme kockore apo inhibitorë të mineralizimit.

Difosfonatet (medikament për sëmundjen e Pagetit), në sasi të mëdha mund të shkaktojnë osteomalacionin meqë e frenojnë rritjen e kristaleve kockore dhe çrregullojnë metabolizmin e kolagjenit dhe vitaminës D.

Sasitë e mëdha të *fluorideve* të futura në organizëm gjatë hemodializës, me ujë të pijes apo si medikament për pengimin e osteoporozës, po ashtu mund të shkaktojnë rritje të vëllimit të osteoidit.

Sasitë më të mëdha të *aluminit*, posaçërisht te pacientët në hemodializë, të cilët marrin alumin në tretjen dializative dhe në formë të medikamentit për lidhjen e fosfateve në zorrë, fundërrohen në frontin mineralizues dhe mund të shkaktojnë osteomalacionin me manifestimin e thyerjeve të rrejshme.

5. Mungesa e kalciumit

Konsiderohet se te të rriturit, mungesa e kalciumit shkakton osteopeni apo osteoporozë, kurse te fëmijët rahitis. Pranë marrjes së zvogëluar të kalciumit, këta fëmijë kanë metabolizëm normal të vitaminës D dhe hiperparatireozë dytësore. Rahitisi shërohet plotësisht me shtuarjen e kalciumit në ushqim.

B. OSTEOPOROZA

Osteoporoza është çrregullim heterogjen, i lidhur me shumë sëmundje (tab.23-5). Definohet si zvogëlim i sasisë së ashtit nën kufirin e nevojshëm për ruajtjen e tërësisë së skeletit. Ashti histologjikisht është normal, gjë që e dallon qartë osteoporozën nga osteomalacioni. Shumë gjendje sipërfaqësisht u ngjajnë osteoporozës parësore, kështu që duhet të ndahen qartë nga ajo, meqë prognoza dhe mënyra e mjekimit janë të ndryshme. Nocioni radiologjik i osteopenisë (shih pjesën IV. B. 2. a) nuk guxon të përdoret si sinonim për osteoporozën, meqë kockat osteoporoze janë osteopenike, por osteopenia po ashtu është karakteristikë e hiperparatireozës dhe disa formave të osteomalacionit.

1. Humbja e vonshme dhe involutive e ashtit

Pas vitit të dyzetepestë të jetës te femrat dhe gjashtëdhjetë te meshkujt, fillon humbja e ashtit. Humbja është e shpejtuar te gratë gjatë pesë viteve të para pas menopauzës, por më vonë, ashti humbë me shpejtësi të njëjtë në që të dyja gjinitë. Te personat me humbje të indit kockor, eshtrat janë aq të dobët sa që pëlcasin spontanisht. Këtë sëmundje e quajmë *osteoporozë involutive*. Ashti humbet nga ana e brendshme e kores kockore, e cila bëhet gjithnjë e më e hollë. Procesi, së pari bëhet i dukshëm në kockat metakarpale, meqë trashësia e kores në këtë asht është e matshme lehtë në rentgennogramin e shuplakës, por ndryshimet e njëjta i përfshijnë të gjitha kockat e gjata. Ashti humbet edhe nga sipërfaqja e pllakëzave sfungjerore, kështu që disa hollohen, e shumë edhe humbin. Në moshën shtatëdhjetepesë vjeçare, gruaja mesatare humb 25% të kockës së dendur dhe rreth 40% të kockës sfungjerore.

Natyra e mikroanatomisë kockore, është e rëndësishme për kuptimin e mekanizmit të humbjes së ashtit dhe patogjenezës së osteoporozës. Në personin e rritur të moshës së re, vëllimi i gjithëmbarshëm kockor nuk

Tabela 23-5. *Format më të rëndësishme të osteoporozës së gjeneralizuar*

OSTEOPOROZA PARËSORE
postmenopauzale apo senile
idiopatike te personat e rinj të rritur
akute juvenile
OSTEOPOROZA DYTËSORE
hormonale
- hipogonadizmi
- sindromi i Cushingut
- hipertireoza
- hiperparatireoza
ushqyese
- uria
- apsorbimi i çrregulluar
sëmundjet e indit lidhor
- osteogenesis imperfecta
- sindromi i Ehlers-Danlos-it
- homocistinuria
- artriti reumatoid dhe sëmundjet përkatëse
çrregullimet proliferative të palcës kockore
- mielomi multip dhe sëmundjet përkatëse
- karcinomi metastatik difuz
- paraliza dhe imobilizimi i plotë i sëmundjes

ndryshon, kurse çdo njësi e re strukturore kockore (shih fig. 23-5) është njësoj e madhe sikur edhe hapësira në të cilën krijohet. Përkundër kësaj, me plakje, ashti humb, meqë secila njësi e re strukturore kockore është më e vogël se hapësira në të cilën krijohet. Ky çrregullim lokal i ndërtimit kockor, mund të shkaktohet për arsye se osteoklastet krijojnë zgavra, lakuna tejet të thella të Howship-it, apo për atë që osteoblastet deponojnë sasi të pamjaftuara të ashtit për mbushjen e hapësirave (fig. 23-7). Pasojë e që të dy mekanizmave është humbja e përhershme e ashtit, meqë kur njëherë tërhiqen osteoblastet, mundësia e korrigjimit të mungesës së shkaktuar është kurrëfare. Zvogëlimi i ngjashëm i funksionit që përfshinë osteoblastet në njerëzit e moshuar, përfshinë edhe qelizat tjera të cilat e sintetizojnë kolagjenin, për shembull fibroblastet e lëkurës. Duket se me moshë zvogëlohet edhe funksioni i osteoklasteve. Me fjalë të tjera, me moshë rritet gjerësia mesatare e ashtit, e kjo ndanë njësinë strukturore kockore në anët e kundërta të pllakës sfungjerore. Kjo sugjeron në zvogëlimin gradual të thellësisë së zgavrave resorptive, gjegjësisht se edhe osteoklastet përjetojnë zvogëlimin e funksionit, por më pak se sa osteoblastet. Përsëritja e ciklit të ndërtimit kockor me çrregullimet e përmendura të funksionit të osteoklasteve dhe osteoblasteve, do të shkaktojë të holluarit e ngadalshëm të pllakave të ashtit sfungjeror (fig. 23-8A). Përveç kësaj, ashti humbet për shkak të zhdukjes së pllakëzave kockore, të cilat për shkak të mbizotërimit të aktivitetit osteoklastik mbi atë osteoblastik, shpërthehen (perforohen), pastaj edhe plotësisht humbin (fig. 23-8B).

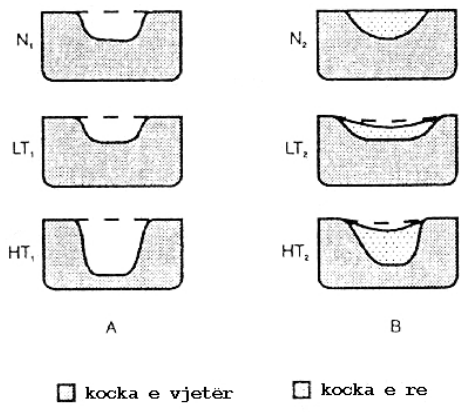


Figura 23. 7. *Mikroanatomia e humbjes osteoporoze të ashtit. Janë treguar dy mekanizma të mundshëm të plotësimit jo të plotë të hapësirave resorbtive; këto janë bazë mikroanatomike e të gjitha humbjeve të përhershme të ashtit. A. Hapësira resorbtive me thellësi normale (N_1). Në osteoporozën involutive me ndërtimin e ngadalshëm të ashtit (LT nga angl.low turnover, përtëritja e ngadalshme), hapësira resorbtive me thellësi normale (LT1) mbetet e paplotësuar plotësisht, meqë osteoblastet që i përkasin krijojnë më pak asht sesa normalisht (LT2). Në osteoporozën involutive me ndërtim të shpejtë të ashtit (HT, nga angl. high turnover, përtëritja e shpejtë; shënime të futura në përdorim në literaturën ndërkombëtare) hapësira resorbtive me thellësi të madhe (HT1), mbetet e paplotësuar plotësisht edhe pse osteoblastet përcjellëse prodhojnë sasinë normale të ashtit (HT2).*

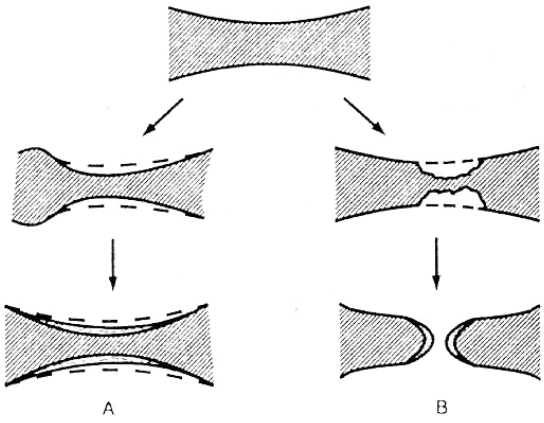


Figura 23.8. *Dy mekanizma të mundshëm të humbjes së ashtit sfungjeror. Zvogëlimi i trashësisë së pllakëzës sfungjerore (A) dhe zvogëlimi i numrit të pllakëzave (B). Shpërthimi (perforimi) i trabekulave me gjasë është ngjarja e parë në procesin e humbjes së plotë të pllakëzës.*

2. Humbja e hershme postmenopauzale e kockës

Në fazën e hershme postmenopauzale, humbja e kockës është më e shpejtë se që mund të pritet prej zvogëlimit të aktivitetit të osteoblasteve dhe osteoklasteve, për shkak të moshës së shtyer. Për këtë arsye, besohet se në këtë moshë veprojnë mekanizmat plotësues të shkatërrimit dhe humbjes së kockës. Këta ndikojnë në shtimin e ndërtimit kockor, pastaj shtohet ekskretimi i hidroksiprolinës dhe kalciumit në urinë dhe aktiviteti i fosfatazës alkaline në plazmë (shih pjesën IV, B.1). Duket se me këtë rast, rol vendimtar ka zvogëlimi menopauzal i tajimit të estrogjeneve.

Mekanizmi i saktë me të cilin mungesa e estrogjenit stimulon resorbimin e kockës nuk është i njohur. Me gjasë kemi të bëjmë me rolin rregullator të estrogjeneve në mbajtjen e baraspeshës së faktorëve lokal të rritjes. Me fjalë të tjera, ovarektomia shkakton tajimin e shtuar të citokineve (IL-1β, TNFα, faktori i rritjes granulocito-makrofag), të cilat stimulojnë krijimin dhe aktivitetin e osteoklasteve. Interleukina 6, citokinë të cilën në sasi të madhe e prodhojnë osteoblastet, po ashtu është e ikuadruar në mekanizmin fispatologjik të osteoporozës. Interleukina 6 në mënyrë parakrine vepron në krijimin e osteoklasteve në palcën kockore, kurse veprimi i saj është nën kontrollin inhibitor të estrogjeneve. Andaj, humbja e kockës pas përfundimit të tajimit të estrogjenit, pjesërisht është pasojë e humbjes së këtij inhibicioni.

C. SËMUNDJA KOCKORE NË UREMI

Karakteristikat kryesore të metabolizmit të çrregulluar në uremi janë hipokalcemia, hiperfosfatemia, hipermagneziemia, hiperplazioni i gjëndrrave paratireoide, koncentrimi i rritur i PTH në plazmë, pandieshmëria e ashtit në veprimin e PTH, zvogëlimi i zbërthimit të PTH në veshkë, metabolizmi i çrregulluar i vitaminës D, absorbimi jo i plotë i kalciumit në zorrë dhe metabolizmi jonormal i kolagjenit. Për patogjenezën e osteodistrofisë veshkore është me rëndësi të veçantë mbajtja e fosfateve në organizëm dhe koncentrimi i zvogëluar i $1,25(OH)_2D_3$ në plazmë (fig. 23-9). Këto dy çrregullime janë të rëndësishme në zhvillimin e hipokalcemisë me zhvillimin konsekuent të hiperparatireozës dytësore. Me përparimin e insuficiencës së funksionit të veshkëve edhe faktorët tjerë e sforcojnë sëmundjen e veshkëve. Filtrimi glomerular më i vogël se 20 ml/min. shkakton acidozë, e cila zbërthen ashtin, meqë e shton ekuilibrin negativ të kalciumit (shih kapit. e 28-të, IV.B.2g).

1. Mbajtja e fosfateve

Rritja kaluese e përqëndrimit të fosfateve në plazmë, manifestohet në fazën e hershme të sëmundjes për shkak të zvogëlimit të filtrimit glomerular. Hiperfosfatemia zvogëlon koncentrimin e kalciumit në plazmë (shih kapit. e 7. IV. B) dhe shton tajimin PTH dhe inhibon aktivitetin e 1-α-hidroksilazës në veshkë, gjë që e zvogëlon prodhimin e $1,25(OH)_2D_3$.

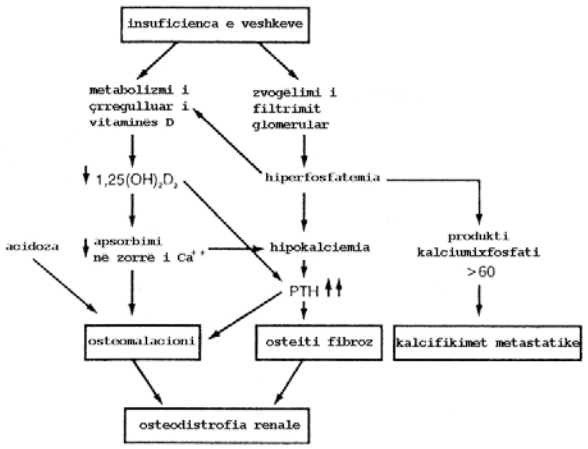


Figura 23. 9. *Zanafilla e osteodistrofisë renale.*

2. Çrregullimet e metabolizmit të vitaminës D

Çrregullimet e metabolizmit të vitaminës D, ndikojnë në përqëndrimin e kalciumit dhe fosfateve në pacientët me uremi. Krijimi i pakësuar i $1,25(OH)_2D_3$ për shkak të hiperfosfatemisë dhe shkatërrimit të parenkimës së veshkëve gjatë sëmundjes renale, shkakton absorbimin e pakësuar të kalciumit dhe hipokalcemi kaluese. Hipokalcemia dhe mungesa e $1,25(OH)_2D_3$ stimulojnë tajimin e PTH. Në të vërtetë, vitamina D_3, normalisht frenon ekspresionin e gjenit për PTH në gjëndrat paratireoide, kështu që mungesa e saj në sëmundjen renale është shkaktari kryesor i hiperparatireozës dytësore.

3. Reaktiviteti i zvogëluar i skeletit në veprimin e PTH

Baza fispatologjike e këtij çrregullimi, nuk është sqaruar. Konsiderohet se për zvogëlimin e reagimit të skeletit në PTH, është përgjegjës çrregullimi i funksionit të vitaminës D dhe hiperfosfatemia.

4. Çrregullimet e sistemit kockor

Përqëndrimet e ulëta jashtëqelizore të kalciumit, përhershëm e shtojnë tajimin e PTH gjë që shkakton hiperparatireozën dytësore. Në disa raste, më vonë zhvillohet autonomia e gjëndrrës paratireoide, e ashtuquajtura hiperparatireoza tretësore (terciare). Pasojë e përqëndrimit të lartë të PTH është normalizimi i përqëndrimit të kalciumit në plazmë, por në llogari të resorbimit dhe demineralizimit të eshtrave. Resorbimi dhe demineralizimi, zënë fill si pasojë e aktivitetit të shtuar osteoklastik, diferencimit të shpejtuar të mono-

nukleareve në osteoklaste dhe krijimit të shtuar të kolagjenit kockor. Të gjitha këto së bashku shkaktojnë *osteoitis fibrosa cystica.*

Përqëndrimet e ulëta të $1,25(OH)_2D_3$ në gjak së bashku me hipokalceminë, janë përgjegjëse për osteomalacion, gjendje në të cilën nuk kalcifikohet osteoidi i sapoformuar. Te uremikët e rritur, këto pasqyra janë "të përziera" dhe manifestohen me forma të ndryshme të osteodistrofisë renale (fig. 28-10), kurse te fëmijët uremikë, gjendet pasqyra e ashtuquajtur rahiti renal. Çrregullimet kockore hasen në rreth çdo të dhjetin uremikë, kurse ndryshimet histologjike gjenden në 90% të pacientëve.

Ç. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË GJËNDRRËS PARATIREOIDE

Çrregullimet e tajimit të PTH nga gjëndrra paratireoide, dukshëm mund të ndikojnë në ndërtimin e kockave meqë PTH vepron fort në këmbimin e përbërësve të rëndësishëm të tyre (shih kapit. 9. VIII).

1. Sëmundja kockore hiperparatireoide

Në pacientë me hiperparatireozë, manifestohet demineralizimi i skeletit, ekuilibri i përhershëm negativ i kalciumit me hiperkalcemi dhe kalciuri, resorbimi subperiosteal, cistet, thyerja dhe deformiteti i kockave, si dhe dhembja në eshtra dhe muskuj. Këto ndryshime, janë të njohura si osteoiti fibroz cistik. Shkaku kryesor i kësaj është zbërthimi i sforcuar i kockës për shkak të aktivitetit të sforcuar të osteoklasteve. Është i rritur edhe numri i njësive aktive të ndërtimit të kockës.

Hulumtimet e ndikimit të PTH në qelizat e ndara me kulturën e indeve kanë dëshmuar se PTH e shton aktivitetin e qelizave, të cilat ngjajnë me osteoblaste. PTH me gjasë vepron përmes cAMP dhe me ndryshimin e koncentrimit të kalciumit qelizor. Ai shton aktivitetin e 25-OH-D_3-1-α-hidroksilazës së veshkëve, e me këtë edhe koncentrimin e $1,25(OH)_2D_3$ në plazmë. Andaj, në hiperparatireozë, resorbimin e kockës me gjasë e shkakton veprimi i shoqëruar i PTH dhe $1,25(OH)_2D_3$, kurse aktivitetin e osteoklasteve e shton vetëm $1,25(OH)_2D_3$. Kocka kompakte hollohet, kurse paraqiten edhe cistat dhe regjionet e mbushura me ind lidhor.

2. Sëmundja kockore hipoparatireoide

Hipoparatireozën e përcjellin koncentrimi i ulët i kalciumit, koncentrimi i lartë i fosfateve dhe koncentrimi i ulët i hormonit paratireoid në plazmë. Dhënia e hormonit paratireoid pacientëve me hipoparatireozë e shton koncentrimin e fosfateve dhe të cAMP në urinë. Në plazmë shtohet koncentrimi i kalciumit, kurse zvogëlohet koncentrimi i fosfatit.

Pacientët me pseudohipoparatireozë, kanë çrregullime të njëjta të koncentrimit të kalciumit dhe fosfateve të plazmës si pacientët me hipoparatireozë, por kanë koncentrim të rritur të hormonit paratireoid. Në këtë rast kemi të bëjmë me pandieshmëri të organeve të cakut në hormonin paratireoid. Pacientët kanë koncentrime të ulëta të $1,25(OH)_2D_3$ në plazmë kurse mineralizimi i kockës është normal. Meqë resorbimi është i suprimuar më shumë se sa krijimi i kockës së re, skeleti rëndom është më i dendur se normalisht. Mjekimi konsiston në normalizimin e koncentrimit të kalciumit në plazmë.

D. SËMUNDJA E PAXHETIT (PAGET) E KOCKËS (OSTEOITIS DEFORMANS)

Shkaku i sëmundjes së Paxhetit është i panjohur. Ekzaminimet sugjerojnë bazën gjenetike të sëmundjes, shpërndarjen e kufizuar etnike dhe gjeografike të të sëmurve dhe në shkaktarin e mundshëm virusal. Më së shpeshti janë të përfshirë kurrizi, kafka, kombliku dhe kockat e gjata të ekstremiteteve të poshtme. Karakteri-stika kryesore e sëmundjes është ndërtimi dukshëm i shpejtuar kockor. Është i rritur aktiviteti i osteoklasteve dhe osteoblasteve, si dhe aktivimi i qelizave paraardhëse. Stadin fillestar të sëmundjes e përcjell aktiviteti osteolitik, pas të cilit pason periudha e aktivitetit të rritur të osteoblasteve. Kocka deponohet në mënyrë të rregullt, kurse vijëzat cementore janë shumë të shprehura, gjë që kockës së sapoformuar i jep dukjen e mozaikut. Aktivitetin e shtuar të osteoklasteve (stadi osteoporoz i sëmundjes), rëndom e përcjellë këmbimi negativ i kalciumit, që bëhet pozitiv me rritjen e aktivitetit të osteoblasteve. Kocka e resorbuar zëvendë-sohet me indin lidhor. Kjo më së miri shihet në kafkë, meqë zhduket pllaka e jashtme dhe e brendshme kockore, kështu që indi i mbyllët lidhor, mirë i iriguar me gjak, shihet nëpër kockën e holluar. Pacientët kanë koncentrim normal të kalciumit dhe fosfateve. Për shkak të zbërthimit të shtuar, në urinë është e shtuar sasia e hidroksiprolinës dhe hidroksilizinës. Aktiviteti i shtuar i fosfatazës alkaline në plazmë është tregues i mirë i aktivitetit të shtuar të osteoblasteve (shih pjesën IV). Rreth 70% të pacientëve kanë përmirësim të kënaqshëm pas mjekimit me kalcitoninë, apo me difosfonate.

III. Çrregullimet e përbërjes së ndërtimit të kërcit dhe mbështjellësve sinovialë

A. PROCESET DEGJENERATIVE TË NYJEVE

Patogjeneza e ndryshimeve degjenerative në kërcën e nyjeve, bazohet në humbjen e proteoglikanit dhe shkatërrimin e skeletit kolagjen të substancës mesqelizore. Këto ndryshime, shkaktohen me shtimin e aktivitetit të enzimeve lizosomale proteolitike, apo pakësimin e aktivitetit sintetik të hondrociteve. Përveç kësaj, duhet përmendur edhe dukurinë e "lodhjes së materialit".

Përgjithësisht, faktorët biologjikë dhe mekanikë gërshetohen duke mbyllur "circulus vitiosus" të etiopatogjenezës së ndryshimeve degjenerative të kërcave të nyjeve.

Në etiopatogjenezën e artrozave (fig. 23-10), çrregullimi i cilësdo komponentë indore e dobëson homogjenitetin e ndërtimit të ndërlikuar të saj dhe e zvogëlon rezistencën ndaj ndikimeve mekanike. Kërca e nyjeve është sistem dinamik metabolik në vetitë funksionale, të të cilit mund të ndikojnë faktorët e jashtëm. Veprimi i faktorit kauzal të dëmtimit mund të jetë i përcaktuar gjenetikisht, apo mund të manifestohet në cilëndo hallkë të zingjirit metabolik, kurse veprimet mekanike e sforcojnë procesin tashmë të filluar degjenerativ.

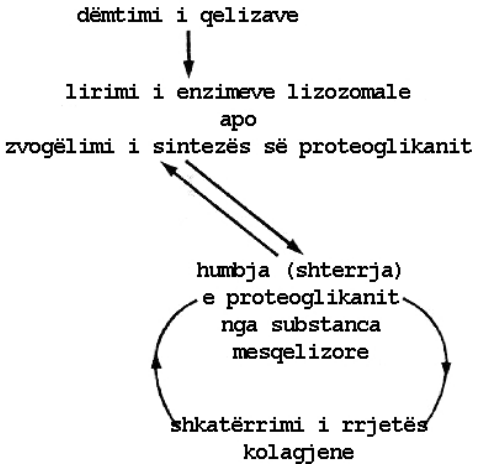


Figura 23-10. *Etiopatogjeneza e artrozës. Shtimi i aktivitetit të enzimeve proteolitike lizozomale, zvogëlimi i sintezës së substancës mesqelizore, humbja e proteoglikanit dhe shkatërrimi i skeletit kolagjen në substancën mesqelizore e zvogëlojnë rezistencën e kërcit në mundimin mekanik dhe janë themel i zanafillës së artrozës.*

Në bazë të pasqyrës histologjike, përshkruhen tri stade të zhvillimit të procesit degjenerativ të kërcës së nyjeve:

1. Stadi i hershëm shënohet me rritje të lehtë të numrit të qelizave dhe me pakësim të sasisë të proteoglikanit.

2. Stadi mesatarisht i përparuar tregon hollim të të gjitha shtresave të kërcës së nyjeve, me atë që qelizat në shtresat e mesme krijojnë grumbuj karakteristik - "klone". Aftësia e sintezës së proteoglikanit është e ruajtur, por në të gjitha shtresat e kërcës së nyjeve shkaktohet humbja e sasisë së gjithëmbarshme të saj.

3. Stadi i përparuar, nënkupton se kërca e nyjeve është e reduktuar plotësisht. Numri i qelizave zvogëlohet shumë, kurse sasia e proteoglikanit është minimale. Në stadin e hershëm dhe ate mestarisht të përparuar të procesit degjenerativ të kërcës së nyjeve, shtohet sinteza e proteineve, posaçërisht e kolagjenit dhe glukozaminoglikanit. Kjo sugjeron në "reakcionin regjenerativ" të kërcës së nyjës, kurse në stadin e përparuar mbizotëron procesi degjenerativ dhe shkatërrimi i gjerë i indit. Pranë prokolagjenit tipik me tri vargje α_1-polipeptidik, hondrocitet e kërcës së nyjes degjenerativisht të ndryshuara prodhojnë edhe sasinë e dukshme të prokolagjenit me dy vargje α_1 dhe një α_2, të cilët ndryshe gjenden në kocka, tetiva dhe lëkurë. Për këtë arsye, fijet kolagjene kanë diametër më të madh krahasuar me atë në kërcën e shëndoshë. Me përparimin e procesit degjenerativ, rritet sinteza e kolagjenit, por edhe aktiviteti i enzimit kolagjenaza. Kjo d.m.th. se përkundër ndryshimeve kualitative dhe metabolizmit të nxituar, sasia e gjithëmbarshme e kolagjenit kryesisht mbetet e pandryshuar.

Në të gjitha shtresat e kërcës artrotike, ekziston "humbja" e proteoglikanit. Si indikator i aktivitetit të enzimeve lizosomale në ndonjë ind, shërben koncentrimi i fosfatazës së thartë: gjendja e këtij enzimi në kërcën e nyjes është në përpjesëtim me përparimin e procesit degjenerativ. Pos fosfatazës së thartë, në lëngun sinovial të nyjeve artrotike (dhe në serumin e pacientëve), rritet koncentrimi i arilsulfatazës dhe β-glukuronidazës, por nuk është e qartë se a kanë këto enzime prejardhje nga kërca e nyjeve, membrana sinoviale apo kocka subhondrale. Mirëpo, kjo nuk është e rëndësishme, meqë procesi degjenerativ i nyjes përfshinë tërësinë e ndryshimeve në kërcë, kockën subhondrale dhe membranën sinoviale.

Me zhvillimin e procesit degjenerativ, shkaktohen erozionet në kërcën e nyjeve. Lirohet detritusi, i cili fundërrohet në indin e membranës sinoviale, gjë që i shkakton simptomet e inflamacionit, të ashtuquajturin sinovitin dytësor. Të gjitha elementet e kërcës së nyjeve (fijet kolagjene, proteoglikanet, hondrocitet), por edhe kristalet e apatitit nga kocka subhondrale, vetëm apo me ndërmjetësimin e metabolitëve të veta, mund të fillojnë ndryshimet inflamatore në membranën sinoviale (fig. 23-11). Në esencë, sinoviti dytësor i nyjës artrotike, nuk dallon kualitativisht nga sinoviti parësor, me prejardhje p.sh. reumatike. Në të dyjat ekziston eksudati dhe proliferimi e infiltrimi i qelizave. Mungon vetëm nekroza tipike reumatike e indit, gjegjësisht sinoviti dytësor në artritin reumatoid (fig. 23-12). Sinoviti dytësor në artrozë, makroskopikisht dhe histologjikisht mund të këtë: a) *formën proliferative*: pos membranës së trashur dhe sukulente sinoviale, ka edhe një sasi më të madhe të eksudatit në nyje, apo b) mund të paraqitet në *formën fibroze*: pranë membranës sinoviale mestarisht të trashur dhe dobët të vaskulatizuar me proliferimin e indit lidhor dhe pa eksudat (apo me sasi minimale të eksudatit) në nyje. Me sinovitin dytësor, në nyjen artroike shkaktohet dhembja, kurse sinoviti e dëmton ushqyeshmërinë e kërcës. Në këtë dritë, duhet shikuar edhe dobinë e medikamenteve antiinflamatore në mjekimin e artrozave.

Ekzistojnë dyshime në përkufizimin e procesit degjenerativ të nyjes ndaj plakjes fiziologjike të kërcës së nyjeve. Sot, me "plakje" të kërcës së nyjeve kuptojmë ndikimin e moshës në ndryshimet në përbërjen biokimike

dhe vetitë fizike të kërcës së nyjeve histologjikisht të shëndosha. Këto ndryshime, manifestohen me pigmentim të shtuar, me celularitet të zvogëluar të shtresave sipërfaqësore të kërcës, me hidratimin e pakësuar të substancës mesqelizore, me parregullsi të sipërfaqes së kërcës dhe me rezistencë të zvogëluar të kërcës në lëvizje zhvendosëse, gjegjësisht me "lodhje të shpejtë" të kërcës së nyjeve. Derisa kemi të bëjmë me kërcën histologjikisht të paprekur, ndryshimet në të për shkak të "plakjes" nuk janë stad fillestar të procesit degjenerativ, por morfologjikisht dhe klinikisht bëjnë gjendjet e ngjashme me artrozën, mirëpo, me pasqyrë më të lehtë klinike dhe me frekuencë më të madhe në njerëz.

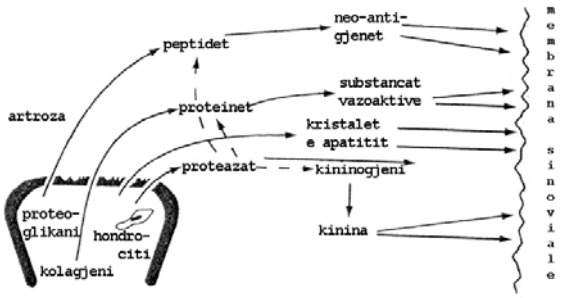


Figura 23-11. *Fillimi i sinovitit dytësor. Të gjitha elementet ndërtimore në mënyrë të drejtpërdrejtë apo me ndërmjetësimin e metaboliteve të veta, mund t'i fillojnë ndryshimet inflamatore në membranën sinoviale.*

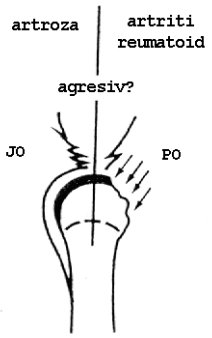


Figura 23-12. *Sinoviti dytësor në artriutin reumatoid (për dallim nga sinoviti dytësor në artrozë) shkakton shkatërrimin e kërcës së nyjës dhe ashtit subhondral.*

B. PROCESET INFLAMATORE TË NYJEVE

Proceset inflamatore të nyjeve, vijojnë ligjshmëritë e përgjithshme të procesit inflamator, gjegjësisht, vartësisht nga virulenca e shkaktarit të inflamacionit dhe nga forca e mekanizmave mbrojtës të organizmit, procesi inflamator kalon prej artritit seroz, përmes serozo-purulent deri te artriti purulent. Ndryshimet manifestohen në membranën sinoviale, në lëngun sinovial, në kërcën e nyjes dhe kockën subhondrale.

Për fatin e nyjes, më të rëndësishmet janë ndryshimet destruktive në vet kërcën e nyjës. Këto i shkakton veprimi i enzimeve të granulociteve neutrofile nga lëngu sinovial, gjegjësisht për shkak të aktivitetit të lirë të kolagjenazës, e cila i shkatërron proteinet e kërcës dhe fijet kolagjene duke shkaktuar së pari zbutjen, pastaj shkatërrimin e këtyre fijeve. Në rajonin e kërcës së shkatërruar të nyjës krijohet indi lidhor i vrragës, i ashtuquajturi *panus*. Ky pushton kërcën prej kufirit të membranës sinoviale nga rajoni i recesusit të nyjes, kurse me depërtimin subhondrial mund të shkatërrojë kërcën e nyjes. Varësisht nga intensiteti i procesit proliferativ dhe dëmtimi i kërcës së nyjes, krahas zhdukjes së hapësirës dhe membranës sinoviale, zhvillohet edhe kontraktura e nyjës, gjegjësisht ankiloza fibroze.

Forma e posaçme e procesit inflamator të nyjës është artriti reumatoid, sëmundje autoimune, etiologjia e së cilës akoma nuk është sqaruar plotësisht (shih kapit. e 14-të, II.B.4f). Membrana sinoviale bëhet hiperplastike dhe e infiltruar bollshëm me limfocite, monocite, neutrofile dhe plazma-qeliza. Në të grumbullohen qelizat inflamatore, kryesisht leukocitet polimorfonukleare, kurse ndryshohet edhe struktura e makromolekulave, kështu që shkaktohen ndryshime të viskozitetit të lëngut. Rezultati përfundimtar është shkatërrimi i kërcës dhe kockës me humbje të funksionit të nyjës. Shkatërrimet në nyjën reumatoide janë pasojë e veprimit të ndërlikuar të elementeve inflamantore humorale dhe qelizore. Konsiderohet se si antigjene shërbejnë IgG e veta, të cilat me gjasë janë të ndryshuara për shkak të stimulimit kronik poliklonik të limfociteve B, ndoshta me virusin Epstein-Barr. Autokundërtrupat kundër IgG të veta, quhen *faktorë reu-matoid*. Në nyje krijohen komplekset antigjenku-ndërtrup, të cilat i fagocitojnë leukocitet polimorfonukleare dhe qelizat mbuluese sinoviale. Me këtë rast, lirohen ndërmjetësuesit e ndryshëm inflamatorë (shih kapit. e 15-të, I.B.4) të cilët janë përgjegjës për skuqje, edemë dhe dhembje, karakteristike për sinovitin reumatoid. Në reaksionet imunokomplekse, leukocitet adherohen në kërcën e nyjes dhe e shkatërrojnë proteoglikanin dhe kolagjenin (si në artritin purulent). Njëkohësisht, makrofagët dhe limfocitet T, përmes ndërmjetësuesve të tretshëm stimulojnë qelizat dendrite të membranës sinoviale për të krijuar dhe liruar substanca, të cilat shkaktojnë erozion dhe shkatërrim të kërcës dhe kockës. Në këtë mënyrë, shkaktohen ndryshimet karakteristike për nyjen e ndryshuar reumatike.

IV. Vlerësimi i ndërtimit dhe metabolizmit të indit lidhor dhe kockor

A. INDI LIDHOR

Indi lidhor është i ndërtuar nga qelizat dhe makromolekulat e ndërlikuara të kolagjenit, elastinës, proteoglikaneve, fibronektinës, lamininës e të tjerë. Këto molekula bashkohen

mes veti në krijesa të ndërlikuara tredimensionale, të cilat u janë adaptuar cilësive të funksionit lokal. Për këtë, vlerësimi i ndërtimit dhe metabolizmit të vetëm njërit nga përbërësit e substancës mesqelizore nuk jep pasqyrë të plotë në patogjenezën e sëmundjes.

1. Ekzaminimi i çrregullimeve të trashëguara të indit lidhor

Gjatë sintezës së molekulave të kolagjenit, çrregullimet e trashëguara zënë fill si shprehje e mutacionit të gjeneve të cilat përcaktojnë ndërtimin parësorë të molekulave të kolagjenit apo të enzimeve të shumtë posttranslativ, të cilët marrin pjesë në krijimin e fijeve funksionalisht të pjekura kolagjene dhe elastike. Kohëve të fundit gjeni i mutuar për kolagjen, elastin apo enzime (lizil hidroksilaza, prokolagjeni N apo C-peptidaza, lizil-oksidaza), përcaktohet me teknologjinë ADN (shih kapit. e 2-të, VI.A). Në vlerësimin e sëmundjeve të trashëguara pasqyra klinike, anamneza familjare (përcaktimi i mënyrës së trashëgimit), analizat rentgenologjike dhe me ultrazë, ende përbëjnë bazën për vënien e diagnozës. Pasqyrën klinike e plotëson përcaktimi i kofaktorit (Cu^{++}) në serum apo in vitro, pranë ekzaminimeve me mikroskop me dritë dhe elektronik (radhitja, dendësia, struktura dhe mënyra e bashkimit të molekulave).

2. Ekzaminimi i çrregullimeve të fituara dhe autoimune të indit lidhor

a) Ekzaminimet imunologjike

Meqë makromolekulat, të cilat e përbëjnë substancën mesqelizore të indit lidhor kryesisht janë shumë imunogjene, kurse shkaktari (i panjohur) i sëmundjes (virusal apo bakterial) dëmton qelizat, në serumin e pacientit mund të izolohen kundërtrupa të shumtë, të cilat janë të drejtuara kundër bërthamës ose citoplazmës: antinukleare-FAN, anti-ADN (AADN), anti-ARN (AARN), antimitokondriale (KAMH), si dhe antieritrocitare. Për karakterizimin e sëmundjeve autoimune i shfrytëzojmë të gjitha teknikat imunologjike që janë në dispozicion (shih kapit. e 14-të. IV).

b) Ekzaminimet biokimike

Këto ekzaminime, në rend të parë e mundësojnë përcaktimin e hidroksiprolinës e cila ekskretohet me urinë 10 deri 25 mg në ditë. Hidroksiprolina tregon intensitetin e zbërthimit të kolagjenit në organizëm. Aktivitetet e shtuara të enzimeve në plazmë (AST, ALT, LDH, CPR) sugjerojnë në dermatomiozit, kurse kultivimi i qelizave in vitro mundëson përcaktimin (në medium) të enzimeve, të cilët marrin pjesë në procesin e agregimit të molekulave të kolagjenit dhe elastinës (lizil-oksidazat). Meqë sëmundjet e indit lidhor janë me natyrë inflamatore, sedimentimi i eritrociteve është i shpejtuar, me anemi të shpeshtë si dhe neutropeni dhe eozinofili.

B. INDI KOCKOR

Procedurat për vlerësimin e ndërtimit dhe metabolizmit të indit kockor janë testet biokimike, radiologjike dhe matjet histologjike në mostrat e biopsisë së kockave.

1. Testet biokimike

a) Ekzaminimet rutinore të gjakut

Për vlerat, kontrollin dhe çrregullimet e koncentrimit të kalciumit dhe fosfateve në plazmë gjerësisht është bërë fjalë në kapitullin e 7-të. IV. dhe të 23të, II. Koncentrimet plazmatike të kalciumit dhe fosfateve janë tregues të vlefshëm diagnostik të ndërtimit dhe metabolizmit të indit kockor (tab 23-6).

b) Fosfataza alkaline

Në personat e rritur, ajo parësisht ka prejardhje nga skeleti dhe sistemi hepatobiliar. Izoenzimi i skeletit mund të ndahet me elektroforezë. Aktiviteti plazmatik i fosfatazës alkaline të skeletit është masë e përafërt e aktivitetit të përgjithshëm të osteoblasteve.

c) Ekzaminimi biokimik i urinës

Shpesh matet ekskretimi njëzet e katër orësh i kalciumit me urinë, mirëpo vlerësimi i rezultatit mund të jetë i pasaktë kur pacienti nuk e merr ushqimin e caktuar. Marrja e sasive të shtuara të proteinave me prejardhje shtazore, apo marrja e diuretikëve dukshëm mund ta intensifikojë ekskretimin e kaliumit. Për vlerësimin e funksionit të veshkëve, gjithëherë duhet matur edhe sasinë e kreatininës në urinën ditore. Ekskretimi i shtuar i kalciumit me urinë, sugjeron për zbërthimin e shtuar të kockës apo reabsorbimin e dobësuar në kanalet tubulare.

Sasitë e shtuara të fosfateve në urinë, në anën tjetër, sugjerojnë për aktivitetin e shtuar të hormonit paratireoid (PTH).

ç) Hidroksiprolina

Ky aminoacid, kryesisht është i ndërtuar në kolagjen (99% të masës së gjithëmbarshme të hidroksiprolinës në trup). Peptidet që përmbajnë hidroksiprolinë ekskretohen të pandryshuar në urinë pas zbërthimit të kolagjenit në inde. Ekskretimi i shtuar i hidroksiprolinës me urinë shprehë zbërthimin e kockës me osteoklaste (tab. 23-6).

d) Testet funksionale të PTH

Radioimunotesti (RIA) për përcaktimin e PTH në plazmë është posaçërisht i dobishëm në vlerësimin e osteodistrofisë së veshkëve. Problemi konsiston në ekzistimin e më shumë fragmenteve të PTH me aktivitet të ndryshëm biologjik dhe me shpejtësi të ndryshme metabolike të tajimit; RIA matë peptidet imunoreaktive e jo vetëm hormonin biologjikisht aktiv. Në mënyrë alternative, mund të matet sasia e gjithëmbarshme e cAMP të urinës, e cila krijohet me aktivitetin e shtuar të PTH në kanalet proksimale të veshkëve.

e) Metabolitet e vitaminës D

Matjet e koncentrimit të metabolitëve të ndryshëm të vitaminës D, në plazmë janë shumë të dobishme për vlerësimin e funksionit dhe ndërtimit të skeletit. Përcaktimi i koncentrimit

Tabela 23. 6. Çrregullimet biokimike në sëmundjet metabolike kockore[a]

Çrregullimi	kalciumi (konc. në plazmë)	fosfatet (konc. në plazmë)	fosfataza alkaline aktiviteti në plazmë)	PTH (imuno-reaktiv)	25-OH-D_3	1,25 $(OH)_2D_3$	CaU	P/BPa	HproU
Osteoporoza									
postmeno-pauzale	vn	vn	vn	vn	vn	vn zvogëloh.	vn	vn	vn
hipertireoide	vn rritet	vn	vn rritet	vn zvogëloh.	Vn	vn zvogëloh	vn rritet	vn rritet	vn rritet
hiperkortizoli-zmi	vn	vn	vn	vn rritet	Vn	vn rritet	vn rritet	vn zvogëlohet	vn
metastazat kockore (MM)	vn rritet	vn	vn rritet	vn zvogëloh.	Vn	vn zvogëloh.	vn rritet	vn rritet	vn
imobilizimi	vn rritet	vn	vn	zvogëloh.	Vn	vn zvogëloh.	vn rritet	vn rritet	vn rritet
Osteomalacioni									
mungesa e vita-minës D	vn zvogëlohet	zvogëlohet	rritet	rritet	Zvogëloh.	vn zvogëloh	zvogëloh.	zvogëlohet	vn
rahiti i varshëm nga vit. D (tipi I)	vn zvogëlohet	zvogëlohet	rritet	vn rritet	Vn	. zvogëloh.	Vn	vn zvogëlohet	vn
rahiti i varshëm nga vit. D (tipi II)	vn zvogëlohet	zvogëlohet	rritet	vn rritet	Vn	vn rritet	zvogëloh. Vn	vn zvogëlohet	vn
rahiti vitamin-D rezistent	vn zvogëlohet	zvogëlohet	rritet	vn	Vn	vn zvogëloh.	zvogëloh. vn	zvogëlohet	vn
Osteiti fibroz cistik									
hiperparatireoza parësore	rritet	zvogëlohet	vn rritet	rritet	Vn	vn rritet	vn rritet	zvogëlohet	vn rritet
osteodistrofia renale	vn zvogëlohet	rritet	vn rritet	rritet	Vn	zvogëloh.	vn	zvogëlohet	vn
sëmundja e Pagetit	vn	vn	rritet	vn	vn	vn	vn rritet	vn	rritet

[a] Shkurtesat:
CaU = sasia 24-orëshe e kalciumit në urinë, P/VPa = pragu renal për fosfate; HproU = sasia 24-orëshe e hidroksiprolinës në urinë; (MM) = mieloma multiple; vn - brenda vlerave normale.

të $1,25(OH)_2D_3$ është bërë matje kyçe për përcaktimin e sëmundjeve të ndryshme metabolike të kockave (tab. 23-6).

f) Osteokalcina (Gla-proteina)

Osteokalcina përmbanë aminoacidin α-karboksiglu-tamatin, karboksilimi i së cilit është i varshëm nga vitamina K dhe është proteina më e madhe jokolagjene e kockave. Koncentrimet në plazmë të përcaktuara me metodën RIA shprehin aktivitetin qelizor të osteoblasteve. Duket se matja e osteokalcinës, ka përparësi ndaj përcaktimit të fosfatazës alkaline si tregues i krijimit të kockës.

2. Procedurat radiologjike

Për vlerësimin e ndërtimit të indit kockor, ekzistojnë procedurat cilësore dhe sasiore radiologjike.

Procedurat cilësore përfshijnë radiografinë rutinore dhe ekzaminimi i kockave me substancat radioaktive dhe rëndom janë hulumtime fillestare në praktikën klinike në zbulimin e ndryshimeve skeletore (më së shpeshti, osteopenisë).

Procedurat sasiore janë radiogrametria, fotoden-zitometria radiografike, tomografia e kompjuterizuar, absorbciometria njëfotonike dhe dyfotonike, aktivimi i neutroneve dhe ultrazëri. Këto procedura i mundësojnë matjet objektive numerike të dendësisë së kockës.

a) Procedurat cilësiore

Radiografia

Vetëm pas humbjes më të madhe se 30%, apo më të madhe të kockës është e mundur në bazë të radiografisë rutinore të vërehet humbja e kockës apo mineraleve. Kur shkaku i zvogëlimit të sasisë së kockës është i panjohur, përdoret shprehja "osteopenia", meqë ky nuk përfshinë etiologjinë specifike. Në dendësinë radiografike nuk ndikon vetëm dendësia e kockës, por edhe procedura e aplikuar, zhvillimi i filmit, indet e buta përreth dhe pozita e pacientit gjatë fotografimit.

Izotopet -stronciumi-85, stronciumi-87m dhe fluori-18 janë përdorur shpesh deri në zbulimin e bashkëdyzimeve të fosforit të shënuar me teknicium-99m. Rëndom tri orë pas aplikimit, 30-40% të izotopit hynë në kockë, kurse pjesa tjetër ekskretohet me veshkë. Intensiteti i lidhjes së izotopeve kryesisht varet nga qarkullimi i gjakut të kockës dhe intensiteti i metabolizmit të kockës. Andaj, grumbullimi i shtuar i izotopit do të jetë karakteristikë e thyerjes, tumoreve malinje apo miozitit osifikues. Procedura mund të përdoret edhe për vlerësimin e vjetërsisë së thyerjes kompresive të unazave të kurrizit. Në thyerjet që kanë ngjarë gjatë muajve të fundit, grumbullimi i izotopeve do të jetë i madh, kurse pas përafërsisht njëzet e katër muaj, intensiteti i grumbullimit rëndom është normal.

b) Procedurat sasiore

Radiogrametria është procedurë e thjeshtë e matjes së trashësisë së ashtit kortikal në rentgenograme, si tregues i trashësisë apo masës së ashtit. Më së shpeshti maten masat e ashtit të dytë apo të tretë metakarpal.

Me *fotodenzitometrinë radiografike* përcaktohet dendësia optike e ashtit duke e krahasuar me standard (rëndom ky standard është pyka e aluminit), që fotografohet në filmin e njëjtë.

Absorbciometria njëfotonike momentalisht është procedura më e përdorur për përcaktimin e dendësisë së ashtit. Procedura bazohet në absorbimin kockor të rrezeve gama-monoenergjike. Indi i butë pengon matjen.

Absorbciometria dyfotonike aplikon dy burime të fotoneve me energji të ndryshme, kështu që dendësia e ashtit është e mundur të matet edhe në rajonet e begatshme me ind të butë, siç është kurrizi dhe qafa e femurit.

Tomografia e kompjuterizuar (CT), mundëson matjet në rajonet specifike të skeletit, kështu që matet dendësia e ashtit shpuzor.

Analiza e *aktivimit të neutroneve* është procedurë me të cilën mund të përcaktohet përmbajtja e kalciumit në tërë trupin dhe në pjesët e tij. Meqë 99% të kalciumit është i vendosur në skelet, me përcaktimin e përmbajtjes së kalciumit tregohet masa kockore. Procedura bazohet në rrezatimin e trupit me burim të neutroneve që kalciumin Ca^{48} stabil e shndërron në izotopin radioaktiv të kalciumit Ca^{49}, i cili pastaj matet.

Dendësia e ashtit ndonjëherë mund të matet edhe me *ultrazë*. Procedura ka përparësi meqë është e liruar nga rrezatimi jonizues.

3. Vlerësimi histologjik i ndërtimit të skeletit

Biopsia e ashtit është bërë procedurë vendimtare diagnostike për vërtetimin e ekzistimit të shumicës së sëmundjeve metabolike të kockës.

Pacienti para biopsisë i nënshtrohet shenjimit të dyfishtë me antibiotikun tetraciklinë, i cili ndërtohet në kockë, dhe për shkak të autofluoreshencës pastaj mund të ekzaminohet me mikroskopin fluoreshent.

Materiali bioptik vlerësohet me *histomorfometri*, procedurë kjo e cila saktësishtë matë masën kockore, sasinë e osteoidit dhe shpejtësinë e aktivitetit kockor. Bëhet me mikroskop me dritë në prerjet e ngjyrosura me ekzaminimin e treguesve "statik" (p.sh. vëllimi i ashtit). Matja e tetraciklinës së ndërtuar me mikroskopin fluoreshent, në prerjet e pangjyrosura, tregon funksionin e qelizave ashtrore.

24

Çrregullimet e përbërjes dhe të funksionit të gjakut dhe organeve gjakformuese

Përmbajtja

I. Eritrocitet (I. Andreis) 616
A. ANEMITË 616
1. Pasojat e përgjithshme të anemive 616
2. Ndarja e anemive 617
3. Anemitë për shkak të çrregullimit të krijimit dhe pjekurisë së eritrociteve 618
a) Anemitë për shkak të hipolazionit apo aplazionit të palcës kockore 618
b) Anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës së nukleotideve 619
4. Anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës dhe ndërtimit të hemoglobinës 619
a) Anemitë për shkak të çrregullimit të metabolizmit të hekurit 619
b) Anemia për shkak të sintezës së çrregulluar të hemit 619
c) Anemitë për shkak të sintezës së çrregulluar të globinës 620
ca) Çrregullimet sasiore të sintezës së globinës (talasemitë) 620
cb) Çrregullimet e ndërtimit të globinës 621
5. Anemitë për shkak të zbërthimit të shtuar të eritrociteve (anemitë hemolitike) 622
a) Anemitë hemolitike korpuskulare 622
aa) Çrregullimet e membranës eritrocitare 622
ab) Çrregullimet metabolike në eritrocite 622
b) Anemitë hemolitike ekstrakorpuskulare 624
6. Anemitë për shkak të humbjes së gjakut 624
B. POLICITEMITË DHE ERITROCITOZAT 625
II. Leukocitet 625
A. IMUNOCITET (**V. Sillobërçiq**) 625
1. Çrregullimet e numrit të imunociteve 626
a) Limfocitopenia dhe hipogamaglobulinemia 626
b) Limfocitoza dhe hipergamaglobulinemia 626
2. Çrregullimet e funksionit të imunociteve 627
B. FAGOCITET (**V. Sillobërçiq**) 627
1. Granulocitet 627
a) Çrregullimet e numrit të granulociteve 627
aa) Granulocitopenia 627
ab) Granulocitoza 627
b) Çrregullimet e funksionit të granulociteve 628
2. Monocitet – makrofaget 628
a) Monocitoza 628
b) Histiocitoza (retikuloendotelioza) 628
c) Tezaurizmozat lipidike (lipidozat) 628
C. TRANSFORMIMI MALINJ I QELIZAVE TË MIELOPOEZËS DHE LIMFOPOEZËS (**B. Llabar**) 628
1.Leukemitë 629
a) Diferencimi, proliferimi dhe maturimi i qelizave leukemike 629
b) Patogjeneza e sëmundjes 630
c) Leukemitë akute mieloblastike 631
ç) Leukemia akute limfocitare 631
d) Sëmundjet kronike mieloproliferative 631
da) Leukemia kronike mieloide (LKM) 632
db) Policitemia rubra vera 632
dc) Mielofibroza me metaplazion mieloid 632
dç) Trombocitopenia hemoragjike parësore 632
e) Sindromi i mielodisplazionit 633
f) Leukemia kronike limfocitare 633
g) Leukemia prolimfocitare 633
h) Leukemia e qelizave leshatuke 633
i) Sindromi i Sezary-t dhe mucosis fungoides 633
j) Leukemia e qelizave të granuluara 633
2. Limfomat malinje 633
a) Limfoma e Hodgkin-it 633
b) Limfomat jo-Hodgkin (LJH) 633
III. Çrregullimet e koagulimit të gjakut (I. Andreis) 633
A. PREDISPOZICIONI PËR GJAKDERDHJE 634
1. Çrregullimet e enëve të gjakut 634
2. Çrregullimet e funksionit të trombociteve 634
a) Çrregullimet sasiore të trombociteve 635
aa) Trombocitopenitë 635
ab) Trombocitozat 636
b) Çrregullimet cilësiore të trombociteve 636
ba) Çrregullimet e trashëguara 637
bb) Çrregullimet e fituara 637
3. Çrregullimet e faktorëve plazmatik të koagulimit të gjakut 637
a) Çrregullimet e trashëguara 638
b) Çrregullimet e fituara 638
4. Karakteristikat e formave të veçanta të predispozicionit për gjakderdhje 639
B. PREDISPOZICIONI PËR KOAGULIMIN E GJAKUT 639
1. Mekanizmat e antikoagulimit 639
2. Çrregullimet e mekanizmave antikoagulues 640
IV. Çrregullimet e përbërjes dhe ndërtimit të proteinave të plazmës (N. Çikesh dhe D. Buneta) 641
A. ÇRREGULLIMET SASIORE 641
B. ÇRREGULLIMET CILËSIORE 641
1.Disproteinemitë 641
a) Disproteinemitë në sëmundjet akute 642
b) Disproteinemia në sëmundjet kronike 643
2. Paraproteinemitë 643
a) Gamapatia monoklonike beninje 643
b) Gamapatia monoklonike malinje 643
C. VETITË E PROTEINAVE PATOLOGJIKE 643
1.Sindromi i hiperviskozitetit 643
2.Krioglobulinemia 644
3.Sëmundja e aglutinineve të ftohta 644
4.Proteinuria e Bence-Jones-it 644
5.Amiloidoza 644
6.Çrregullimet tjera 644
V. Çrregullimet e funksionit të shpretkës (D. Buneta dhe N. Çikesh) 645

A. AGJENEZA E SHPRETKËS 645
B. SPLENOMEGALIA 645
C. HIPERSPLENIZMI 645
Ç. SINDROMI I BANTIT (SPLENOMEGALIA KONGJESTIVE KRONIKE) 645
D. SPLENEKTOMIA 646
VI. Testet laboratorike hematologjike (V. Sillobërçiq) 646
A. TESTET PËR ERITROCITE DHE HEMOGLOBINË 646
1. Numri i retikulociteve në gjak 646
2. Numri i siderociteve në gjak 646
3. Numri i eritrociteve me trupëzat e Heinz-it 646
4. Numri i eritrociteve me pikat bazofile 646
5. Testi për rezistencën osmotike dhe mekanike 646
6. Testi i mungesës së glukozo-6-fosfat-dehidrogjenazës (G-6-PD) 647
7. Testi i mungesës së piruvat kinazës (PK) 647
8. Testi për autohemolizë 647
9. Testet për zbulimin e hemoglobinurisë 647
10. Testi për eritrocitet me hemoglobinë fetale 647
11. Testi për eritrocitet drapërore 647
12. Ndarja elektroforetike e hemoglobinës 647
B. TESTIMI I LEUKOCITEVE 647
1. Testi për qelizat LE në gjak 647
2. Testi i aktivitetit të fosfatazës alkaline në granulocite 648
C. TESTIMI I PALCËS KOCKORE 648
1. Numri i sideroblasteve 648
2. Testi për qelizat LE 648
3. Testi për ADN në qelizat e gjakut 648
4. Testi për ARN në qelizat e gjakut 648
5. Testi për glikogjenin në qelizat e gjakut 648
6. Testi për lipide në qelizat e gjakut 648
7. Testet për aktivitetin e enzimeve në qelizat e gjakut 648
Ç. TESTIMI I HEMOSTAZËS 649
1. Testimi i kohëzgjatjes së gjakderdhjes 649
2. Testi i kohës së koagulimit 649
3. Testi i retrakcionit të koagulumit 649
4. Testi i kohës protrombinike 649
5. Testi i kohës trombinike 649
6. Testi i përqëndrimit të fibrinogjenit 649
7. Testi i faktorit III trombocitar 649
8. Testi i adhezivitetit të trombociteve 649
9. Testi i agregimit të trombociteve 649
10. Testi i krijimit të tromboplastinës aktive 649
11. Testi i kohës parciale tromboplastinike 650
12. Testi i kohës tromboplastinike të aktivuar parciale 650
13. Testet e mungesës së faktorëve XI, XII dhe XIII të koagulimit 650
14. Wellcome-trombo-testi për prodhimet e zbërthimit të fibrinës dhe fibrinogjenit 650
15. Testet parakoagulative për vërtetimin e monomereve fibrinike 650
a) Përcaktimi në plazmë 650
b) Përcaktimi në serum 650
16. Testi i agregateve trombocitare 650
17. Testi i aktivitetit fibrinolitik 650

I Eritrocitet

Çrregullimet e funksionit të eritrociteve, si qeliza bartëse të oksigjenit, mund të klasifikohen në dy grupe të mëdha. Po që se zvogëlohet numri i eritrociteve apo sasia e hemoglobinës, bëhet fjalë për anemitë; në rastet e rritjes së numrit të eritrociteve, fjala është për eritrocitozat (tab. 24-1).

Tabela 24-1. *Ndarja e çrregullimeve të funksionit të eritrociteve*

ANEMITË
Anemitë për shkak të çrregullimit të krijimit dhe pjekurisë së eritrociteve
- anemitë për shkak të hipoplazionit apo aplazionit të palcës kockore
- anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës së nukleoproteinave
Anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës dhe ndërtimit të hemoglobinës
- anemitë për shkak të çrregullimit të metabolizmit të hekurit
- anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës së hemit
- anemitë për shkak të çrregullimit tësintezës së globinës talasemitë hemoglobinopatitë strukturale
Anemitë për shkak të zbërthimit të sforsuar të eritrociteve (anemitë hemolitike)
- anemitë hemolitike korpuskulare çrregullimet e membranës eritrocitare çrregullimet metabolike në eritrocite
- anemitë hemolitike ekstrakorpuskulare

A. ANEMITË

Anemitë mund të definohen si zvogëlim i numrit të eritrociteve, apo si zvogëlim i sasisë së hemoglobinës në njësinë e vëllimit të gjakut. Nga aspekti funksional, definicioni i dytë është më i sakt. Çrregullimet që shkaktohen me anemi, kryesisht janë pasojë e oksigjenimit të zvogëluar të indeve, kurse sasia e oksigjenit të bartur varet drejtpërdrejtë nga sasia e hemoglobinës që është në dispozicion. Numri i eritrociteve nuk është masë plotësisht e sakt për aneminë; eritrocitet mund të përmbajnë sasi të zvogëluar të hemoglobinës, kështu që edhe nëse numri i tyre është normal, aftësia e gjakut që bartë oksigjen do të jetë e zvogëluar.

1. Pasojat e përgjithshme të anemisë

Te pacientët me anemi, janë të shprehura ndryshimet në sisteme të ndryshme të organizmit. Ato janë rezultat i dy proceseve të ndryshme: çrregullimet e funksionit të indeve për shkak të hipoksisë dhe tentimeve kompenzatore që të lehtësohen veprimet e hipoksisë.

Rregullimet e funksionit të indeve varen nga lloji i anemive, shpejtësia e zhvillimit të tyre, shkalla e zvogëlimit të furnizimit të indeve me oksigjen, si dhe nga ndieshmëria e indeve të veçanta në mungesën e oksigjenit. Megjithëse disa forma të anemisë kanë veti të veçanta, specifike, shumë manifestime patologjike të cilat janë prezente në anemi, janë të përbashkëta për të

gjitha format e anemisë.

Në mesin e mekanizmave kryesorë kompenzatorë, në anemi bënë pjesë zhvendosja e kurbës së disociacionit të oksihemoglobinës në të djathtë, shpërndarja e qarkullimit dhe ndryshimet tjera kompenzatore të sistemit kardiovaskular, si dhe krijimi i shtuar i eritrocipoetinës. Cilat mekanizma do të aktivizohen më shumë, varet nga shkaktari i anemisë, si dhe nga shpejtësia me të cilën ajo zhvillohet; sa më ngadalë që zhvillohet anemia, më të mëdha janë mundësitë e kompenzimit të çrregullimeve, të cilat ajo i shkakton. Kompenzimi është shpesh i plotë derisa pacienti pushon, kurse manifestohet gjatë angazhimit të shtuar fizik.

Me zhvendosjen e kurbës së disociacionit të oksihemoglobinës, do të zvogëlohet afiniteti i hemoglobinës për oksigjen. Andaj, po që se mbetet PO_2 në gjakun arterial i pandryshuar, prej hemoglobinës në inde do të lirohet sasia më e madhe e oksigjenit. Prej faktorëve të cilët zhvendosin kurbën e disociacionit të oksihemo-globinës në të djathtë në anemi, më i rëndësishmi është 2,3-difosfoglicerati (DPG), përqëndrimi i të cilit ngritet në hipoksi. Adaptimi periferik (shpërndarja e qarkullimit) dhe qendror (rritja e vëllimit minutor të zemrës) të sistemit kardiovaskular është dukuri e rëndomtë, posaçërisht te anemitë e rënda.

Shpërndarja e gjakut ua mundëson organeve më të rëndësishme që në hipoksi të jenë të furnizuar më mirë me gjak sesa indet tjera. Kjo posaçërisht vlenë për qarkullimin e gjakut në tru, për dallim të qarkullimit në lëkurë dhe veshkë, ku mbizotëron vazokonstrikcioni i shkaktuar me stimulimin simpatik.

Rezistenca e përgjithshme periferike në anemi është e zvogëluar; arsye e kësaj është viskoziteti i zvogëluar i gjakut dhe vazodilatimi, i cili është pasojë e autorregullimit lokal në qarkullimin e disa indeve hipoksike. Zvogëlimi i rezistencës e rritë ardhjen venoze, për ç'arsye shtohet vëllimi minutor i zemrës. Mirëpo, edhe pse kemi të bëjmë me një mënyrë shumë efikase të kompensimit të veprimit të hipoksisë, në anemitë e gjata dhe të rënda, zemra mund të dështojë. Kjo ngjanë posaçërisht shpesh nëse zemra më parë ka treguar shenja të insuficiencës koronare, apo është dëmtuar me hipoksi të shkaktuar me anemi. Për këtë arsye, kompensimi i hipoksisë me sistemin kardiovaskular shpesh është i kënaqshëm vetëm në qetësi, por jo edhe gjatë angazhimit fizik.

Nëse anemia është shkaktuar me humbjen e gjakut, do të aktivizohen mekanizmat të cilët tentojnë që të rrisin vëllimin e zvogëluar të gjakut dhe të lëngjeve të trupit. Mekanizmi i parë i këtillë është zhvendosja e lëngut prej hapësirës intersticiale në atë vaskulare, që është pasojë e çrregullimit të shtypjeve, të cilat veprojnë në murin e kapilarëve dhe përcaktojnë drejtimin e lëvizjes së lëngut nëpër të. Njëherësh aktivizohen mekanizmat e fortë të veshkëve, të cilët me zvogëlimin e filtrimit glomerular dhe me rritjen e reabsorbimit tubular e mbajnë lëngun në organizëm; ky veprim i mundësuar me stimulimin simpatik më vonë forcohet me aktivitetin e sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteron dhe ADH.

Rritja e ventilimit alveolar nuk ka gati kurrfarë rëndësie në kompenzimin e anemisë, meqë pran PO_2 normal alveolar dhe ventilimit normal alveolar, gati e tërë hemoglobina është e ngopur me oksigjen. Dispnea, e cila zhvillohet te pacientët me anemi, rëndom është shprehje e insuficiencës së zemrës e cila zhvillohet gjatë anemisë.

Mekanizmat deri tash të përmendur kompenzatorë, nuk mund të rrisin as numrin e gjithëmbarshëm të eritrociteve, as sasinë e gjithëmbarshme të hemoglobninës në organizëm. Andaj është e qartë se këta mekanizma nuk mund të normalizojnë plotësisht çrregullimin fillestar në anemi - mungesën e eritrociteve, mungesën e hemoglobinës, apo që të dyve. Mirëpo, me aktivimin e mekanizmit eritropoetinik, palca kockore do të fillojë që ta shtojë prodhimin e eritrociteve; eritrocpoetina pra, do të mund të kompenzojë plotësisht anemitë, të cilat nuk janë tepër serioze dhe të cilat nuk janë shkaktuar me çrregullim të funksionit të vet palcës kockore.

Tabela 24-2. *Ndarja e anemive sipas madhësisë së eritrociteve*[a]

Forma e An.	Nr. i Er.	VMC	HMC	PMHC	SHKAQET E ANEMISË
makrocitare	-	+	+	o	- mungesa e vitaminës B_{12} e acidit folik
normocitare	-	o	o	o	- gjakderdhja - aplazioni apo hipoplazioni i palcës lockore - zbërthimi i eritrociteve
mikrocitare	-	-	-	o	- inferkcionet kronike - sëmundjet e veshkëve
mikrocitare hipokrome	-	-	-	-	- mungesa e hekurit - talasemitë - hemoglobinopatitë

[a] Shkurtesat: E = eritrocitet, VMC = vëllimi mesatar celular, MCV; HMC = hemoglobina mesatare celu lare, MCH; PMHC = përqëndrimi mesatar i hemoglobinës celulare, MCHC; - = vlerat e zvogëluara; + = vlerat e rritura; o = vlerat normale

2. Ndarja e anemive

Shkaqet e anemive janë të shumëta dhe të llojllojshme, andaj edhe kriteret sipas të cilëve ato mund të ndahen janë të ndryshëm. Në bazë të shpejtësisë së krijimit dhe zbërthimit, gjegjësisht humbjes së eritrociteve, anemitë mund të klasifikohen në katër grupe kryesore. Këto janë:

- anemitë për shkak të çrregullimit të krijimit dhe pjekurisë së eritrociteve,

- anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës dhe ndërtimit të hemoglobinës,
- anemitë për shkak të zbërthimit të shtuar të eritrociteve,
- anemitë për shkak të humbjes së gjakut.

Gjatë shumë sëmundjeve kronike, lajmërohen anemitë me shkaktarë të ndërlikuar. Këto për shembull janë, anemitë e infektit kronik (shih kapit. e 22-të, II. B2), anemia në insuficiencën kronike të veshkëve (shih kapit. e 28-të) dhe anemia në të sëmuarit me tumoret malinje (shih kapit. e 19-të, IV. E).

Sipas përmbajtjes mesatare të hemoglobinës në eritrocite, anemitë mund të ndahen në hiperkrome, normokrome dhe hipokrome, kurse sipas madhësisë së eritrociteve në makrocitare, normocitare dhe mikrocitare. Tabela 24-2, tregon çrregullimet e numrit të eritrociteve dhe të disa indekseve eritrocitare në anemitë e klasifikuara sipas madhësisë së eritrociteve. Në tabelë janë dhënë edhe gjendjet patologjike në të cilat hasim këto forma të anemive. Në përshkrimin e mëtejmë të anemive, megjithatë do të bazohemi në ndarjen funksionale të tyre.

3. Anemitë për shkak të çrregullimit në krijimin dhe pjekurinë e eritrociteve

Janë dy shkaqe kryesore të kësaj forme të anemisë: hipoplazioni apo aplazioni i palcës kockore dhe çrregullimi i sintezës së nukleotideve.

a) Anemitë për shkak të hipoplazionit apo aplazionit të palcës kockore

Në mesin e anemive të shkaktuara me çrregullimin e funksionit të palcës kockore, duhet të dallojmë ato që janë shkaktuar me çrregullime të qelizave amë multipotente të palcës kockore dhe ato në të cilat janë çrregulluar qelizat amë të orientuara kah eritropoeza.

Nëse ekziston mungesa e qelizave amë multipotente të palcës kockore, atëherë bëjmë fjalë për aneminë aplastike. Në palcën kockore të pacientëve të tillë, shihen kryesisht limfocitet dhe qelizat retikulare; numri i eritroblasteve, mieloblasteve dhe promielociteve është zvogëluar shumë, kurse megakariocite gati që nuk ka fare. Indi hematopoetik i palcës kockore kryesisht është i zëvendësuar me indin dhjamor. Në gjakun periferik është i zvogëluar numri i eritrociteve, granulociteve dhe trombociteve, kurse ekziston limfocitoza relative. Sipas gjendjes në gjakun periferik, kemi të bëjmë me pancitopeni. Pacientët me anemi aplastike, andaj, pran shenjave të anemisë kanë edhe shenja të trombocitopenisë (gjakderdhje) dhe të granulocitopenisë (infekcione). Qelizat tjera amë në palcën kockore mund të krijojnë qeliza normale, por shpesh edhe ato janë të çrregulluara, kështu që shkaktohet e ashtuquajtura dis-hematopoeza, gjegjësisht në gjakun periferik paraqiten qeliza të cilat kanë jonormalitete morfologjike apo funksionale.

Anemitë aplastike mund të janë të trashëguara apo të fituara..

Anemitë e trashëguara aplastike janë të rralla, e prej tyre më e rëndësishmja është anemia e Fankonit.

Sëmundja trashëgohet në mënyrë autosome, recesive, mund të jetë e përcjellë me një varg çrregullimesh tjera.

Shumë më të shpeshta janë anemitë e fituara aplastike. Ato mund të ndahen në dy grupe: në anemitë aplastike parësore (idiopatike) dhe dytësore. Anemive aplastike idiopatike, nuk mund t`u zbulohet shkaku; me gjasë shkaku është dëmtimi imunologjik i qelizës amë multipotente të palcës kockore, i shkaktuar me faktor të ndryshëm të jashtëm fizik apo kimik. Ca nga këta faktorë, të aplikuar në doza përkatëse, rregullisht shkaktojnë aplazion të palcës kockore. Këto janë rrezatimi jonizues, citostatikët, benzena dhe derivatet e saja, si dhe disa materie tjera (p.sh. bashkëdyzimet e arsenit apo arit. Qelizat e palcës kockore i përkasin qelizave që janë më të ndieshme në rrezatim; veprimi i rrezatimit varet nga doza dhe depërtueshmëria e tij. Mirëpo, eritrocitet e pjekura janë relativisht rezistente ndaj rrezatimit, kështu që veprimi i rrezatimit në gjakun periferik mund të vërehet vetëm pas tri deri katër javësh. Disa materie shkaktojnë anemi aplastike vetëm te disa njerëz, edhe pse shkaku i kësaj nuk është i qartë. Si shkaktarë të mundshëm merren faktorët e trashëguar, mosaftësia e zbërthimit metabolik të këtyre substancave, si dhe çrregullimi i eliminimit të tyre. Në këto substanca bëjnë pjesë kloramfenikoli, fenilbutazolidina, si dhe disa medikamente antikonvulzive, Edhe proceset imunologjike mund të shkaktojnë aneminë aplastike. Efektorët e reakcionit imunologjik, mund të reagojnë drejtpërdrejtë me qelizat pluriupotente të palcës kockore apo me eritropoetinën, por reakcioni imunologjik mund të jetë i orientuar edhe kundër viruseve të lidhur për qelizat pluripotente (virusi i hepatitit).

Përkundër anemisë aplastike, në të cilën është çrregulluar funksioni i qelizës amë pluripotente të palcës kockore, ekzistojnë anemitë në të cilat është çrregulluar vetëm eritrocitopoeza, kurse funksionet tjera të palcës kockore (granulocitopoeza, trombocitopoeza) janë normale. Çrregullimet e tilla i quajmë aplazion selektiv të brezit të kuq. Shkaku i tyre është çrregullimi i qelizave amë të orientuara kah eritropoeza. Këto anemi mund të janë të trashëguara apo të fituara.

Format e trashëguara të këtyre anemive janë të rralla; përfaqësuesi i tyre është anemia e Diamond-Blackfan-it. Konsiderohet se në këtë sëmundje ndonjë substancë inkibitore e bënë të pamundshëm veprimin e eritropoetinës në qelizën amë të orientuar; ky është edhe shkaku që eritroblastët janë tjet të rrallë në palcën kockore.

Format e fituara të kësaj anemie, mund të vërehen si të përhershme në disa sëmundje virusale si dhe pas marrjes së disa barërave. Rastet e tilla shpjegohen me

mekanizma imunologjikë apo me çrregullimin e sintezës së ADN. Eritropoeza e pamjaftuar ekziston edhe te pacientët me insuficiencë të gjatë të veshkëve; shkak i kësaj dukurie është krijimi i pamjaftuar i faktorit renal të eritropoezës, i domosdoshëm për nxitimin e funksionit eritropoetik të palcës kockore. Anemisë së pacientëve renal i kontribon prezenca e metabolitëve të ndryshëm në plazmë, të cilët mund të shkaktojnë hemolizën e sforcuar, por mund të kenë edhe veprim toksik në palcën kockore. Është interesant se te disa pacientë me eritropoezë të mangët, ekziston tumori i timusit apo ndonjë çrregullim tjetër i sistemit imunologjik. Lidhja e timomit me çrregullimin e eritropoezës nuk është e qartë. Nga mundësitë që përmenden, bënë pjesë edhe krijimi i autokundërtrupave kundër eritroblastit apo kundër eritropoetinës.

Grup i veçantë i gjendjeve patologjike, në të cilat është i pamjaftuar funksioni i palcës kockore është infiltrimi i palcës kockore me ind, i cili normalisht nuk gjendet në të. Shkaqet më të shpeshta të infiltrimit të palcës kockore janë metastaza e tumoreve malinje, infiltrimi i qelizave leukemike, tezaurizmomat lipidike (Sëmundja e Gausher-it), infekcionet me këpurdhëza, tuberkuloza. Pasojat e infiltrimit të tillë janë suprimimi i funksionit eritropoetik dhe funksioneve tjera të palcës kockore dhe manifestimi i formave të papjekura të eritrociteve dhe granulociteve në gjakun periferik, që duket se është pasojë e lëshueshmërisë së shtuar të sinuseve në palcën e infiltruar kockore.

b) Anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës së nukleotideve

Njëri nga shkaqet kryesorë të çrregullimit të sintezës së nukleotideve është mungesa e vitaminës B_{12} apo acidit folik. (shih kapit. e 6-të, II. A2e).

Meqë për shkak të mungesës së vitaminës B_{12} apo acidit folik është ngadalësuar replikimi i ADN, posaçërisht në fazën e hershme të eritropoezës, do të ngadalësohen edhe mitozat. Për shkak të ndarjes së ngadalësuar të qelizave, ato bëhen më të mëdha sesa qelizat normale, kështu që një numër i madh i tyre shkatërrohet në palcën kockore. Eritroblastet e mëdha në palcën kockore, shumë prej të cilave janë në fazën premitotike, i quajmë megaloblaste, ndërsa eritrocitet e mëdha në gjakun periferik makrocite. Për këtë arsye, anemitë e këtilla quhen anemitë megaloblastike, ndërsa klasifikohen në grupin e anemive makrocitare. Në megaloblastet, sinteza e ARN dhe e proteinave është normale, kështu që përqëndrimi i hemoglobinës (MCHC) në makrocit; sasia mesatare e hemoglobinës për eritrocit (MCH) përkundrazi, është e rritur, meqë numri i eritrociteve është i zvogëluar. Edhe pse eritropoeza e pamjaftuar është shkaku kryesor i anemisë, është e shkurtuar edhe jetëgjatësia e makrociteve. Mirëpo, shkaku i kësaj me gjasë nuk është në qeliza, por në plazmën e pacientit. Çrregullimet e krijimit të ADN, të shkaktuara me deficitin e vitaminës B_{12}, nuk kanë të bëjnë vetëm me qelizat e eritropoezës, por edhe me qelizat tjera në palcën kockore, posaçërisht me granulocitopoezën, e kjo manifestohet me granulocite të hipersegmentuara në gjakun periferik. Çrregullimet e përshkruara më së shpeshti i hasim te pacientët me anemi pernicioze, sëmundje kjo në të cilën ekziston mungesa e vitaminës B_{12}, për shkak të atrofisë së mukozës së lukthit dhe për shkak të kësaj - mungesës së faktorit të brendshëm.

Mes shkaktarëve të tjerë të mungesës së vitaminës B_{12} duhet përmendur çrregullimet e absorbimit për shkak të sëmundjeve të zorrëve.

Edhe mungesa e acidit folik do të shkakton aneminë makrocitare. Mungesa e acidit folik mund të shkaktohet me marrjen e pamjaftuar të këtij acidi me ushqim, apo me çrregullimin e absorbimit në zorrë. Mungesa e acidit folik mund të jetë relative nëse ekziston nevoja e shtuar për të; kjo ndodh për shembull në shtatzëni, hipertireozë apo te personat me krijimin e shtuar të eritrociteve (kompensimi i hemolizës së tepërt). Më në fund, mjekimi i tumoreve malinje me antagoniostët e acidit folik (metotreksati), po ashtu do të shkaktojë mungesën e tij në organizëm.

4. Anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës dhe ndërtimit të hemoglobinës

Hemoglobina është e ndërtuar nga hemi dhe proteina globina. Hemi përbëhet nga hekuri dhe protoporfirina IX. Meqë në çrregullimet e hemoglobinës mund të përfshihen që të tre përbërësit e përmendur, do të shqyrtojmë ndarazi a) anemitë për shkak të mungesës së hekurit, b) anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës së hemit dhe c) anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës së globinës.

a) Anemitë për shkak të metabolizmit të çrregulluar të hekurit

Anemitë për shkak të mungesës së hekurit, quhen anemitë sideropenike. Këto janë anemi hipokrome, mikrocitare, kurse bëjnë pjesë mes formave më të shpeshta të anemive. Deficiti i hekurit dhe anemia sideropenike, janë përshkruar hollësisht në kapitullin e 6-të, III. B.

b) Anemitë për shkak të çrregullimit të sintezës së hemit

Këto anemi, mund të shkaktohen me çrregullimin e sintezës së protoporfirinës, apo të pengesave në ndërtimin e hekurit në hem. Çrregullimi mund të lajmërohet në pika të ndryshme të ecurisë së sintezës së hemit; kjo ndodhë në fazat fillestare dhe në ato

përfundimtare të këtij procesi, gjegjësisht në fazat të cilat ndodhin në mitohondrie.

Sinteza e hemit fillon në mitohondriet e eritroblastit me krijimin e acidit δ-aminolevulinik (δ–ALA); për këtë është i nevojshëm enzimi sitetaza e δ–ALA dhe piridoksal fosfati si koenzim (fig. 24-1). δ–ALA pastaj del nga mitohondria në citoplazmë. Këtu, pas disa mesfazave, shndërrohet në koproporfirinogjenin III. Ky bashkëdyzim sërish hyn në mitohondrie dhe në te kalon në protoporfirinën IX, në të cilën, nën veprimin katalizues të sintetazës së hemit ndërtohet hekuri; në këtë mënyrë krijohet hemi. Pamjaftueshmëritë në sintezën e hemit, më së shpeshti shkaktohen me pamundësinë e shndërrimit të piridoksinës në piridoksal-fosfat, me mungesën e δ–ALA apo me mungesën e sintetazës së hemit.

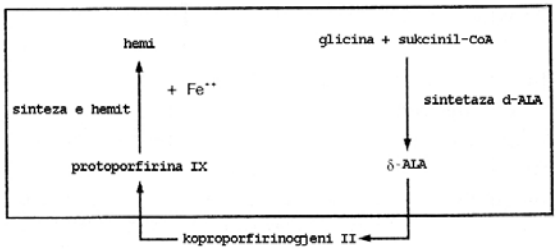


Figura 24-1. *Paraqitja shematike e sintezës së hemit. Pjesa e rrethuar paraqet mitohondrien.δ–ALA = acidi aminolevulinik (shih kapit. e 6-të. V).*

Pasojë e këtyre çrregullimeve është grumbullimi i hekurit në mitohondrie të eritroblasteve, më së shpeshti në formë të feritinës. Eritroblastet e tilla, të quajtura edhe sideroblaste, kanë dukje karakteristike: përreth bërthamës në formë të unazës janë të vendosura kokërzat e feritinës. Për shkak të numrit të madh të sideroblasteve në palcën kockore, anemitë e tilla quhen edhe anemitë sideroblastike. Grumbullimi i hekurit dëmton mitohondriet, kështu që sideroblastet kanë jetë më të shkurtër sesa eritroblastet normale.

Anemitë sideroblastike mund të jenë të trashëguara dhe të fituara. Të trashëguara barten me kromozomin X në mënyrë recesive. Për shkak të çrregullimit të funksionit të gjeneve, zë fill mungesa e enzimeve të veçanta, të nevojshme për sintezën e hemit. Në mesin e formave të fituara dallojmë aneminë sideroblastike idiopatike (parësore) dhe anemitë sideroblastike simptomatike (dytësore). Shkaku i anemisë idiopatike nuk është i njohur; si i mundshëm, përmendet tejndieshmëria ndaj disa medikamenteve, si dhe autoimunizimi në mitohondrie në eritroblaste. Anemitë sideropenike simptomatike, mund të jenë si dukuri përcjellëse e shumë gjendjeve patologjike (proceseve inflamatore, tumoreve, helmimeve me plumb); më së shpeshti humbin pas shërimit të sëmundjes themelore. Në mesin e barërave të cilët shkaktojnë anemitë sideroblastike, duhet përmendur izoniazid cikloserinën, inkibitorët e piridoksinës, kurse plumbi inkibon sintetazën e δ-ALA dhe sintetazën e hemit. Mekanizmi i këtyre anemive në gjendjet tjera patologjike është i panjohur, por konsiderohet se trashëgimia ka një rëndësi të caktuar.

c) Anemitë për shkak të sintezës së çrregulluar të globinës

Pjesa globinike e molekulës së hemoglobinës është e ndërtuar nga katër vargje globinike. Meqë këto vargje dallohen (janë përshkruar gjashtë), ekzistojnë lloje të ndryshme të hemoglobinës. Te personi i rritur, shumica e hemoglobinës ka dy vargje α dhe dy vargje β; kjo është hemoglobina A (HbA). Rreth 2,5% të hemoglobinës përbëhet nga dy vargje α dhe dy vargje δ (HbA_2), kurse më pak se 2% prej dy vargjeve α dhe dy vargjeve γ (hemoglobina fetale, HbF); kjo është forma kryesore e hemoglobinës gjatë jetës fetale. Çrregullimet e sintezës së globinës janë çrregullime të trashëguara, në të cilat krijohet hemoglobina jonormale (hemoglobino-patitë). Hemoglobinopatitë mund të klasifikohen në dy grupe të mëdha: çrregullimet sasiore me krijimin e pamjaftuar të vargjeve të veçanta globinike (talasemitë) dhe çrregullimet cilësiore, me krijimin e vargjeve me ndërtim jonormal.

ca) Çrregullimet sasiore të sintezës së globinës (talasemitë)

Talasemitë janë sëmundje të trashëguara (mënyra e bartjes është autosome dominante), në të cilat për shkak të çrregullimeve të ndryshme gjenetike është e çrregulluar sinteza e vargjeve të veçanta globinike. Shkaqet mund të janë delecioni i gjenit për globine apo mutacionet e ndryshme pikësore të këtyre gjeneve të cilat zvogëlojnë prodhimin e globineve përkatëse (mutacioni i stimuluesve gjenikë dhe promotorëve, mutacionet me krijimin e parakohshëm të kodonit terminativ, mutacionet në introne dhe mutacionet e shenjës poliadenilative, shih kapit. e 2-të, I. C1c).

Ekzistojnë shumë forma të talasemive, të cilat janë pasojë e kombinimeve të çrregullimeve të ndryshme gjenike.

Pranë krijimit të pamjaftuar të njërit nga vargjet (p.sh. vargut α, në talaseminë-α), që mund të jetë homozigot, heterozigot apo dyfish heterozigot, mund të ekzistojnë çrregullimet e njëkohësishme të dy llojeve të vargjeve (p.sh. talasemia α–β, apo talasemia δ–β), si dhe kombinimi i çrregullimeve sasiore (talasemia) dhe cilësore të sintezës së globinës. Sipas shprehjes dhe shkallës së sëmundjes, talasemitë mund të ndahen në të rënda (t. major), mesatarisht të rënda (t. intermedia) dhe të lehta (t. minor)

Në talaseminë α ekziston ndërprerja e pjesërishme ($talasemia^+$), apo e plotë ($talasemia^o$) e sintezës së vargjeve α. Sintezën e vargjeve α e mbikëqyrin katër

gjene, të cilët janë nga dy (α–1 dhe α–2) të vendosur në kromozomet homologe të 16-të. Delecioni i këtyre gjeneve apo mutacioni i cili kufizon transkripcionin e tyre, shkakton sintezën e zvogëluar të globinës α. Pasojat klinike varen nga numri i gjeneve të përfshirë. Personat me delecion të një gjeni, janë bartës asimptomatik, delecioni i dy gjeneve jep pasqyrë të lehtë klinike të talasemisë α, delecioni i tre gjeneve manifestohet si sëmundje e hemoglobinës H, kurse delecioni i që të katër gjeneve është inkompatibil me jetën dhe përfundon si hidrops fetalis. Hemoglobina H është e ndërtuar nga katër vargje të globinës β. Është jostabile dhe për shkak të afinitetit të lartë për oksigjen, është jofunksionale si bartëse e oksigjenit. Për shkak të jostabilitetit të hemoglobinës H, eritrocitet të cilat e përmbajnë zbërthehen (hemolizojnë). Prej sasisë së gjithëmbarshme të hemoglobinës, pacientët kanë deri 30% hemoglobinën H. Në rast të delecionit të të katër gjeneve për globinën α në kohën fetale sintetizohet hemoglobina Bart, e cila përbëhet prej katër globineve γ, kurse nëse fryti përjeton edhe kohën e vonshme fetale, sintetizohet edhe hemoglobina H. Meqë këto hemoglobine nuk janë efikase në bartjen e oksigjenit, fryti pëson nga hipoksia dhe insuficienca e zemrës kështu që lindë fëmija i vdekur me edeme të rënda (hidrops fetalis).

Edhe talasemia β mund të dallohet sipas sasisë së vargjeve β. Si shkak i mungesës së plotë të vargjeve β është ndërprerja e sintezës së mARN për vargun β apo krijimi i mARN joaktiv, kurse te heterozigotët, sasia e zvogëluar e vargut β zë fill për shkak të sintezës së zvogëluar të mARN. Në format homozigote të talasemive –δ–β, nuk ka as vargje β e as δ, kështu që e tërë hemo-globina është e formës F (dy vargje α dhe dy vargje γ).

Anemitë e shkaktuara me çrregullimet e përshkruara, karakterizohen me eritropoezën e çrregulluar dhe me eritrocite hipokrome, fenomen ky i cili është i shkaktuar me sintezën jo të rregullt të vargjeve globinike. Eritrocitet qëndrojnë më shkurtë, për shkak të hemolizës së sforcuar, shkaku i së cilës është në vet eritrocitet. Për shkak të mungesës së njërit lloj të vargjeve, zë fill teprica e vargut tjetër, i cili do të krijohet normalisht, kështu që për shkak të tretshmërisë së dobët, fundërrohet në formë të të ashtuquajturave inkluzione, të cilat dëmtojnë eritroblastet dhe eritrocitet. Inkluzionet e tilla e dëmtojnë membranën eritrocitare, gjë që bënë që eritrocitet të janë më pak plastike dhe e vështirëson kalimin e tyre nëpër kapilarë të pulpës së shpretkës. Dukuritë e përshkruara janë më të shprehura pran tepricës së vargjeve α. Në format më të rënda të talasemive β, hipoksia e indeve ekziston jo vetëm për shkak të sasisë së zvogëluar të hemoglobinës, por edhe për shkak të faktit se hemoglobina fetale (HbF), forma kryesore e hemoglobinës në këto talasemi β, ka afinitet më të madh për oksigjenin, kështu që kurba e disociacionit të hemoglobinës së tillë, është e zhvendosur në të majtë. Hipoksia e përhershme e indeve e stimulon krijimin e eritropoetinës, por palca kockore nuk mund t`i kompensojë format e rënda të talasemisë. Për këtë arsye, shkaktohen ndryshimet karakteristike të kockave, të shkaktuara me stimulimin e pandërprerë të palcës kockore dhe me rritjen e hapësirës në të cilën ajo gjendet. Te pacientët me talasemi, grumbullohet hekuri në qeliza të organeve të ndryshme. Hekuri absorbohet më shumë në zorrë, por për shkak të eritropoezës së çrregulluar, nuk mund të ndërtohet në hemoglobinë. Transfuzionet e shpeshta të gjakut po ashtu kontribuojnë që të grumbullohet hekuri në indet e pacientëve të tillë.

cb) Çrregullimet e ndërtimit të globinës

Ndërtimi i çrregulluar i vargjeve globinike, rëndom e kupton zëvendësimin e një amino-acidi me një amino-acid tjetër, por mund të jetë e ndryshuar edhe pjesa më e madhe e molekulës globinike. Manifestimi i ndryshimit varet nga ajo se si ndryshimi i molekulës globinike ndikon në funksionin e hemoglobinës. Deri tash janë përshkruar më se 400 variante të hemoglobinës me ndërtim jonormal. Shumica nuk kanë çrregullime të rëndësishme të funksionit që kishin për të shkaktuar sëmundje. Hemoglobinet e tilla zbulohen rastësisht, meqë mutacionet ndryshojnë vetitë fiziko-kimike të globinës, gjë që manifestohet me ndryshime në udhëtimin elektroforetik.

Rreth një e treta e hemoglobineve jonormale ka funksionet e çrregulluara, të cilat manifestohen si hemoglobinopati të shumëta dhe të ndryshme. Manifestimi i hemoglobinopative varet nga ndryshimi struktural i globinës dhe çrregullimi pasues i funksionit të hemoglobinës, si dhe nga struktura gjenike e bartësit të mutacionit. Hemoglobinopatitë trashëgohen në mënyrë recesive, kështu që në personat heterozigote që janë bartës të sëmundjes, rëndom nuk ka shenja të dukshme klinike, pa marrë parasysh se cila pjesë e molekulës së globinës është përfshirë, por shenjat e tilla mund të kenë pacientët me heterozigotitet të dyfishtë (dukuria e dy hemoglobineve të ndryshme patologjike). Përkundër kësaj, format homozigote të disa hemoglobinopative mund të jenë shumë të rënda.

Në mesin e hemoglobinopative kualitative mund të dallohen tri grupe të çrregullimeve funksionale të hemoglobineve jonormale. Këto janë (1) Sjellja jonormale fiziko-kimike, (2) Pamundësia e lidhjes së oksigjenit dhe (3) Rritja apo zvogëlimi i afinitetit për oksigjen.

Hemoglobinet me veti jonormale fiziko-kimike janë jostabile, denatyrizohen dhe fundërohen në forma të ndryshme (për shembull, si trupëza të Heinz-it, shih pjesën VI. A3). Eritrocitet me molekula të denaturizuara të hemoglobinës shkatërrohen, kështu që hemoglobinopatitë e tilla manifestohen si anemi hemolitike. Në këtë grup të hemoglobinopative bënë pjesë anemia e qelizave drapërore.

Anemia e qelizave drapërore (drepanocitoza), është pasojë e zëvendësimit të aminoacidit glutaminës me valinën në pozitën e 6-të të vargut beta; hemoglobina e tillë quhet hemoglobina S (HbS). Është veti e HbS që në

formën deoksi (pas lirimit të oksigjenit) të polimerizohet; polimeret e tilla janë vështirë të tretshme dhe për shkak të grumbullimit të tyre eritrocitet marrin formën e drapërit. Kjo dukuri në fillim është reversibile, kështu që eritrocitet me oksigjenimin e sërishëm marrin formën normale. Pas një kohe, ato e humbin këtë veti, kështu që mbajnë përherë formën draprore. Polimerizimi i pandërprerë i molekulës së HbS dhe ndërrimi i formës së eritrociteve dëmtojnë membranën e tyre. Ajo bëhet më e përshkueshme kështu që eritrocitet humbin K^+ dhe ujin kurse në to grummbullohet Ca^{++}. Kështu, ato e humbin plasticitetin dhe bëhen joelastike dhe jetëgjatësia e tyre shkurtohet. Njëkohësisht qelizat e tilla kanë aftësi të zvogëluar për lidhjen e oksigjenit. Për drepanocitozën janë karakteristike krizat me dhembje të forta, të cilat zënë fill për shkak të mbylljes së enëve të vogla të gjakut me grumbuj të eritrociteve drapërorë. Shpretka e cila në fillim të sëmundjes është e rritur, për shkak të infarkteve të shpeshta, atrofon dhe përfundon me kryerjen e funksionit të vet (autosplenektomia). Anemia e qelizave draprore është anemi normocitare, me numër posaçërisht të rritur të retikulociteve në gjakun periferik.

Në hemoglobinën M (HbM, njëra nga histidinet funksionalisht të rëndësishme, për të cilat është i lidhur hemi përmes hekurit, është e zëvendësuar me tirozinën. Pasojë e kësaj është se Fe^{++} në hem kalon në Fe^{+++}, kështu që krijohet methemoglobina, e cila në vend të oksigjenit lidhë grupin OH^-.

Mutacionet të cilat i prishin ndryshimet konformative të hemoglobinës gjatë lidhjes apo lirimit të oksigjenit dhe lidhjes së rregullatorëve allosterikë (jonet e H^+, 2,3-DPG) shkaktojnë ndryshimin e afinitetit të hemoglobineve të tilla për oksigjen. Shtimi i afiunitetit për oksigjen e zvogëlon lirimin e oksigjenit në inde me hipoksinë vijuese dhe eritrocitozën reaktive. Hemoglobinet me afinitet të zvogëluar për oksigjen në mushkëri lidhin më pak oksigjen, kështu që saturimi i gjakut arterial me oksigjen është i zvogëluar, gjë që manifestohet me cianozë. Hemoglobinet e tilla për shkak të afinitetit të zvogëluar në inde lirojnë mjaftueshëm oksigjen, kështu që përkundër koncentrimit të ulët të oksigjenit dhe cianozës, furnizimi i indeve me oksigjen nuk është i zvogëluar.

5. Anemitë për shkak të zbërthimit të sforcuar të eritrociteve (anemitë hemolitike)

Në rastin e zbërthimit të sforcuar të eritrociteve, palca kockore, pas aktivizimit të mekanizmave rregullatorë, do të shtojë eritropoezën që në gjakun periferik manifestohet me retikulocitozë. Përderisa eritropoeza e shtuar e kompenson zbërthimin e shtuar të eritrociteve, oksigjenimi i indeve do të jetë normal, por do të ekzistojnë shenjat e zbërthimit të tepruar, para së gjithash rritja e përqëndrimit të bilirubinës së lirë (të pakonjuguar) në plazmë.

Hemoglobina që gjatë hemnolizës lirohet nga eritrociti, lidhet në plazmë për haptoglobinën. Kompleksin e hemoglobinës dhe haptoglobinës e eliminojnë makrofagët, kështu që gjatë hemoilizës përqëndrimi i haptoglobinës në plazmë zvogëlohet.

Anemitë hemolitike mund të ndahen në dy grupe të mëdha. Shkaqet e njërës janë në vet eritrocitet (anemitë hemolitike korpuskulare), kurse të tjetrës janë jashtë tyre (anemitë hemolitike ekstrakorpuskulare).

a) Anemitë hemolitike korpuskulare

Shkaqet e ndryshme në vet eritrocitet, mund të shkaktojnë hemolizën. Tashmë kemi përshkruar disa nga ato që kanë të bëjnë me çrregullimet e sintezës së hemoglobinës (talasemitë, hemoglobinopatitë strukturale). Do të përshkruajmë çrregullimet e membranës eritrocitare dhe çrregullimet metabolike në eritrocite. Në të dyja rastet, fjala është kryesisht për sëmundjet e trashëguara.

aa) Çrregullimet e membranës eritrocitare

Mungesa apo çrregullimet e ndërtimit të proteinave të membranës së eritrociteve (spektrinës, ankrines dhe të tjerave), për shkak të mutacioneve të gjeneve përkatëse, shkaktojnë çrregullime të ndryshme të strukturës dhe funksionit të membranës eritrocitare (ndërprerje të tërësisë së strukturës, çrregullim të dyshtresës lipidike, shtimi i joelasticitetit, shtimi i përshkueshmërisë. Këto çrregullime manifestohen me ndryshimin e formës (për shembull sferocitoza me eritrocite të vogla sferike) dhe aneminë hemolitike të shprehur me intensitet të ndryshëm. Sferocitoza e trashëguar hollësisht është përshkruar në kapit. e 3-të, 1. A.

ab) Çrregullimet metabolike në eritrocite

Energjia dhe bashkëdyzimet me veprim redukues (NADH, NADPH, glutationi), janë të nevojshëm për eritrocitet për shkak të mbajtjes së përqëndrimit normal të joneve të qelizave dhe formës normale, për mbajtjen e hekurit në formën fero dhe mbrojtjen e proteinave nga denatyrimi oksidues. Meqë në eritrocite nuk ka enzime të ciklit të Krebsit dhe fosforilimit oksidues, mënyra më e rëndësishme për fitimin e energjisë dhe NADH është rruga anaerobe glikolitike (rruga e Embden-Mayerhofit). Pastaj, në eritrocit është tejet e rëndësishme rruga fosfoglukonate; kjo është mënyra e vetme që në eritrocit NADP të redukohet në NADPH, koenzim ky i cili është i domosdoshëm për redukimin e sërishëm të formës së oksiduar të glutationit (GSSG). Po që se mungon ndonjëri nga enzimet, të cilët bëjnë pjesë në këto procese metabolike, eritrociteve do t'u mungojnë energjia dhe bashkëdyzimet e nevojshme për aktivitetet e përmendura, kështu që edhe jetëgjatësia do t'u shkurtohet. Figura 24-2 tregon rrugët kryesore metabolike të glukozës në

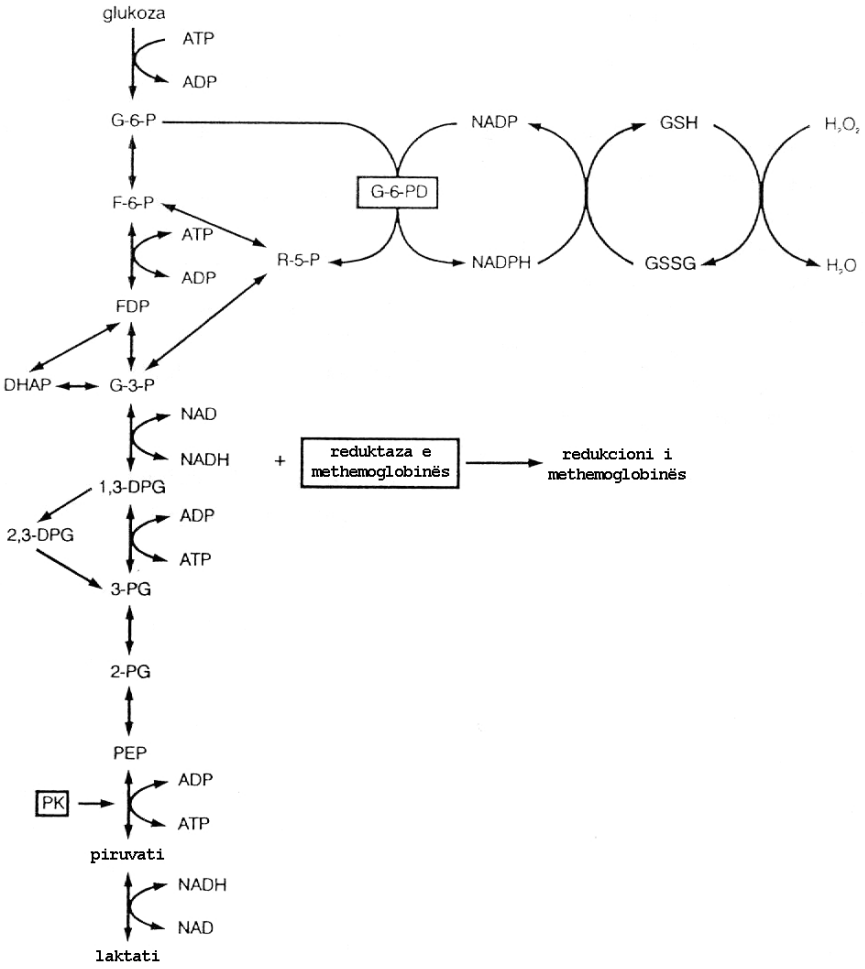


Figura 24-2. *Rrugët kryesore metabolike të glukozës në eritrocite. Prej enzimeve që marrin pjesë në këto rrugë janë treguar (të rrethuar) vetëm ata të cilët më së shpeshti i nënshtrohen çrregullimeve. ATP, adenozinë trifosfati; ADP, adenozinë difosfati; G-6-P, glukozo-6 fosfati; F-6-P, fruktozo-6 fosfati; FDP, fruktozo-1,6-difosfati; DHP, dihidroksiaceton-fosfati; G-3-P, gliceraldehid-3-fosfati; 1,3-DPG, 1,3-difosfoglicerati; 2,3-DPG, 2,3-difosfoglicerati; 3-PG, 3-fosfoglicerati; 2-PG, 2-fosfoglicerati; PEP, fosfoenolpiruvati; PK, piruvat kinaza; NAD, nikotinamid-adeninë-dinukleotidi i oksiduar; NADH, NAD i redukuar; R-5-P, ribozo-5-fosfati; NADP, nikotinamid-adeninë-dinukleotid-fosfati i oksiduar; NADPH, NADP i redukuar; G-6-PD, glukozo-6-fosfat-dehidrogjenaza; GSH, glutationi i redukuar; GSSG, glutationi i oksiduar.*

eritrocite, si dhe vendet në të cilat më së shpeshti zë fill çrregullimi për shkak të mungesës së enzimit.

Në *deficitin e glukozo-6-fosfat-dehidrogjenazës* (G-6-PD); ky është enzim i cili vepron në vet fillimin e rrugës fosfoglukonate), është bërë i pamundur krijimi i NADPH, pra edhe redukimi i GSSG nëGSH (glutationi i redukuar). Për shkak të mungesës së GSH në eritrocite, do të shkaktohet oksidimi i vargjeve globinike dhe proteinave strukturore, denaturimi i tyre dhe fundrimi në formë të trupëzave të Heinzit. Funksioni i G-6-PD mund të jetë i çrregulluar për shkak të krijimit të sasisë tejet të vogël të këtij enzimi apo për shkak të ekzistimit të formës jostabile apo katalitikisht joefikase të enzimit. Deri sot janë përshkruar më se njëqind forma të ndryshuara të G-6-PD. Sëmundja bartet me gjenin e ndryshuar në kromozomin X. Krizat hemolitike te pacientët me mungesë të G-6-PD, më së shpeshti janë të shkaktuara me marrjen e disa barërave (antimalarikët, sulfonamidet, disa analgjetikë), si dhe gjatë infekcioneve të ndryshme. *Favizmi* është formë e rëndë e hemolizës në mungesën e G-6-PD. Ataqet hemolitike manifestohen pas marrjes së fasulës (Vitia fava), kurse shpjegohen me veprimin oksidativ të përbërësve të frytit të kësaj bime.

Në *deficitin e piruvat kinazës* (PK) është e shkurtuar jetëgjatësia e eritrociteve, meqë mungon krijimi i ATP gjatë shndërrimit të fosfoenolpiruvatit në piruvat (faza e fundit e glukolizës), kështu që në eritrocite nuk mund të vijojnë normalisht proceset e varura nga energjia. Sëmundja bartet në mënyrë autosome dominante, kurse klinikisht manifestohet te homozigotët. Për shkak të metabolizmit të çrregulluar, dëmtohet membrana dhe zvogëlohet elasticiteti i saj, kjo shkakton hemolizën e

këtyre eritrociteve.

Në grupin e çrregullimeve të enzimeve eritrocitare mund të klasifikohen edhe methemoglobinemitë, edhe pse ky nuk është shkaku i tyre i vetëm. Për met-hemoglobinën, bëhet fjalë kur hekuri në hem është i oksiduar në Fe^{+++}. Methemoglobinemia e trashëguar, mund të shkaktohet me mungesën e enzimit reduktaza e met-hemoglobinës, koenzimi i së cilës është NADH, apo me krijimin e HbM për shkak të çrregullimit të ndërtimit të globinës. Për këtë të dytën, kemi folur në pjesën mbi hemoglobinopatitë. Pjesëmarrja e met-hemoglobinës në hemoglobinën e gjithëmbarshme ndërron dhe nga kjo varet edhe manifestimi i sëmundjes. Met-hemoglobina, nuk ka aftësi të bartë oksigjenin. Përveç kësaj, në praninë e met-hemoglobinës kurba e disociacionit të oksihemoglobinës së mbetur është e zhvendosur në të majtë, gjë që edhe më shumë e keqëson furnizimin e indeve me oksigjen. Përveç formave të trashëguara, ekzistojnë edhe format e fituara të met-hemoglobinemive, të shkaktuara me veprimin toksik të substancave të ndryshme dhe medikamenteve (nitritet, nitratet, sulfonamidet, fenacetina, rezorcina). Këto substanca mund të oksidojnë Fe^{++} të hemoglobinës në Fe^{+++} drejtpërdrejtë apo përmes metabolitëve të vet. Pa marrë parasysh shkakun, lirimi i pamjaftuar i oksigjenit në met-hemoglobinemi shkakton cianozë, kurse ajo shpesh është edhe shenja e vetme e kësaj sëmundjeje. Pasi që pacienti e ndërprenë marrjen e këtyre medikamenteve, met-hemoglobina shpejtë redukohet në hemoglobinë.

b) Anemitë hemolitike ekstrakorpuskulare

Për dallim prej atyre korpuskulare, anemitë hemo-litike ekstrakorpuskulare, më së shpeshti janë të fituara. Forma më e shpeshtë janë anemitë hemolitike autoimune, të shkaktuara me prezencën e autokundër-trupave kundër antigjeneve eritrocitare. Si shkaqe të mundshme përmenden ndërrimet e antigjeneve eritrocitare për shkak të viruseve, bakterieve apo ndonjë bashkëdyzimi kimik, ndërprerja e tolerancës iomuno-logjike në antigjenet e veta dhe reagimi i kryqëzuar i antitrupave të krijuara kundër ndonjë antigjeni tjetër (p.sh. medikamenteve) me antigjenet eritrocitare.

Autokundërtrupat kundër antigjeneve eritrocitare ndahen në "të ngrohta" dhe "të ftohta". Kundërtrupat e "ngrohta" i përkasin klasës IgG dhe reagojnë me eritrocitet në 37 °C, kurse të "ftohtat", klasës IgM, ndërsa reagojnë në temperatura më të ulëta. Eritrocitet në të cilat janë të lidhura auto-kundërtrupat pastaj fagocitohen apo lizohen përmes komplementit; në aktivimin e komplementit, kundëtrupat IgM janë më efikase sesa klasa IgG. Antigjenet eritrocitare me të cilat reagojnë auto-kundërtrupat rëndom janë Rh apo I. Në anemitë autoimune hemolitike me veprimin e kundërtrupave, mund të shkëputen pjesët e veçanta të membranës eritrocitare, e kjo shkakton manifestimin e eritrociteve të rrumbullakta, të ashtuquajtura sferocite. Ato nuk kanë plasticitetin normal, andaj i nënshtrohen hemolizës. Pasojë e veçantë e pranisë së auto-kundërtrupave "të ftohta" është hemoglobinuria paroksizmale, pas ekspozi-mit të organizmit temperaturave të ulëta.

Eritroblastoza fetale është pasojë e papajtueshmërisë midis antigjeneve eritrocitare të nënës dhe frytit. Eritroblastozë të tillë mund të shkaktojë papajtueshmëria në sistemin ABO dhe Rh, por pasqyra klinike në rast të papajtueshmërisë së sistemit Rh është shumë më serioze. Nëse nëna dhe fryti dallojnë në antigjenet Rh (nëna Rh-negative, kurse fryti Rh-pozitiv), nëna mund të sensibilizohet në fund të shtatzënisë së parë. Andaj, fëmija i parë më së shpeshti do të lindë pa shenja të sëmundjes, kurse fëmijët nga shtatzënitë vijuese mund të kenë eritroblastozë fetale më të lehtë apo më të rëndë. Shkaku është në krijimin e kundërtrupave të nënës kundër antigjeneve Rh, të cilat përmes placentës hynë në fryt dhe lidhen për eritrocitet dhe shkaktojnë hemolizë. Janë dy pasoja kryesore të eritroblastozës fetale: anemia dhe verdhëza. Anemia është relativisht e gjatë (1 - 2 muaj pas lindjes), kurse është pasojë e pranisë së kundërtrupave të nënës në qarkullimin e fëmijës edhe pas lindjes dhe papjekurisë së palcës kockore të të sapolindurit që ta kompensojë hemolizën. Verdhëza manifestohet pas lindjes, meqë bilirubina e krijuar në hemolizë, ekskretohet përmes placentës.

Shumica e bilirubinës është në formë të lirë. Në rast të bilirubinemisë së fortë, bilirubina fundërohet në sistemin nervor qendror. Nëse shkak i eritroblastozës janë aglutininet e sistemit ABO, sëmundja mund të manifestohet edhe në shtatzëninë e parë.

Hemoliza mund të jetë pasojë e tejndieshmërisë ndaj medikamenteve. Medikamenti si hapten, mund të lidhet për membranën eritrocitare dhe kështu shkakton krijimin e kundërtrupave; këto reagojnë me medikamentin në eritrocit dhe e aktivojnë komplementin, pas çka shkaktohet hemoliza e eritrociteve. Pastaj, medikamenti me antitrupa mund të krijojë komplekse, të cilat në mënyrë jospecifike lidhen për eritrocite, aktivojnë komplementin dhe shkaktojnë lizën e eritrociteve. Në këtë rast, eritrocitet janë "shikues të pafajshëm" të reakcionit imunologjik, i cili ndodhë në plazmë. Më në fund, ekziston mundësia që eritrocitet dhe medikamentet e veçanta (p.sh. α-metildopa), kanë ndonjë determinantë të përbashkët antigjenike, kështu që dhënia e medikamentit fillon procesin autoimun, i cili manifestohet me hemolizë.

Prej shkaqeve tjera të hemolizës, duhet veçuar shkaktarët e sëmundjeve të ndryshme infektive, posaçërisht malarien, dhe veprimin e substancave kimike (oksigjeni i cili inspirohet nën shtypje të lartë, bakri, plumbi, helmet e gjarpërit).

Hemoliza mund të jetë pasojë edhe e dëmtimit fizik të eritrociteve, për shembull, për pacientët me valvula artificiale të zemrës apo në "marsh-hemoglobinuri". Kjo është hemoglobinuria e cila paraqitet për shkak të hemolizës intravaskulare në enën e gjakut të shputave me rastin e hecjes dhe vrapimit më të gjatë.

6. Anemitë për shkak të humbjes së gjakut

Pasojat e gjakderdhjes akute, mund të jenë të dy llojshme: çrregullimet hemodinamike për shkak të zvogëlimit të shpejtë të vëllimit të gjakut dhe hipoksia,

për shkak të zvogëlimit të sasisë së hemoglobinës në organizëm. Menjëherë pas gjakderdhjes, numri i eritrociteve dhe përqëndrimi i hemoglobinës në njësi të vëllimit të gjakut, si dhe vlerat e hematokritit mbeten të pandryshuara, por disa orë më vonë, këto zvogëlohen dukshëm. Shkaku i kësaj është hollimi i gjakut për shkak të hyrjes së ujit prej intersticiumit në kapilarë, me çka kompensohet zvogëlimi i vëllimit të gjakut. Andaj, fjala është për aneminë normokrome, normocitare. Furnizimi i pavolitshëm i indeve me oksigjen kompensohet me mekanizma të tjerë, së pari me punën e sforcuar të zemrës. Përafërsisht gjashtë orë pas gjakderdhjes fillon stimulimi i eritrocpoezës në palcën kockore, i shkaktuar me eritropoetinë; ajo është më e madhe pas ditës së tretë, kur në gjakun periferik ka shumë retikulocite dhe forma të tjera ende të papjekura. Numri i eritrociteve në gjakun periferik fillon të rritet pas ditës së pestë.

Pasojë e gjakderdhjes kronike është pakësimi i hekurit dhe anemia sideropenike (shih kapit. e 6-të, III. B1).

B. POLICITEMITË DHE ERITROCITOZAT

Policitemitë janë gjendje patologjike në të cilat është i rritur numri i të gjitha qelizave të gjakut, kurse eritrocitozat janë gjendje në të cilat është i rritur vetëm numri i eritrociteve. Eritrocitozat mund të janë absolute, kur është i shtuar krijimi i eritrociteve, dhe relative, kur masa e përgjithshme e eritrociteve është normale, por është i zvogëluar vëllimi i plazmës. Gjaku me numër të rritur të eritrociteve është më viskoz; kjo si dhe vëllimi i shtuar i gjakut, i cili është i shpeshtë në gjendjet e tilla, janë shkak i vështirësive kryesore të pacientëve të tillë (predispozicioni për rritjen e shtypjes arteriale, çrregullimet e qarkullimit të gjakut në tru, trombozat venoze dhe embolitë).

Policitemi rubra vera është sëmundje në të cilën është i rritur shumimi i të gjitha qelizave amë në palcën kockore, por edhe jashtë saj (shpretka). Shkaku i policitemisë është gufimi neoplastik i qelizave mielopoetike të palcës kockore. Ky gufim, vetëvetiu nuk ka karakteristika të shprehura malinje, pos nëse nuk kalon në leukeminë akute mieloide. Në policitemi, koncentrimi i eritropoetinës është i zvogëluar për shkak të veprimit inhibitor të masës së rritur të eritrociteve në faktorin renal të eritropoezës. Në gjakun periferik të pacientit me policitemi, numri i eritrociteve mund të jetë edhe 12 x 10^{12}/L, koncentrimi i hemoglobinës 250 g/L, kurse vlera e hematokritit 80%. Përveç numrit të rritur të eritrociteve, ekziston edhe leukocitoza dhe trombocitoza; trombocitet shpesh kanë parregullësi morfologjike dhe funksionale e kjo është posaçërisht e dukshme në aftësinë e zvogëluar të retrakcionit të koagullumit. Në 30% të pacientëve, sëmundja kalon në mielofibrozë, kurse 15% në leukeminë akute mieloide (shih pjesën II. C).

Eritrocitozat absolute, që zënë fill si pasojë e tajimit të shtuar të eritropoetinës në gjendjet e hipoksisë indore, quhen *eritrocitozat dytësore*. Shkaqet e gjendjes së tillë janë të ndryshme: ngopshmëria e zvogëluar e hemoglobinës me oksigjen, kapaciteti i zvogëluar i gjakut për të bartur oksigjenin, afiniteti tepër i madh i hemoglobinës për oksigjenin. Ngopshmëria e hemoglobinës me oksigjen zvogëlohet në lartësitë e mëdha, ku është PO_2 në ajër më i vogël, në rastin e ventilimit të zvogëluar alveolar, kur ekzistojnë anastomozat atrio-ventrikulare, si dhe nëse ekziston ndonjë formë jonormale e hemoglobinës.

Eritrocitoza relative ekziston kur humbet plazma, por jo edhe elementet qelizore të gjakut. Shkaku kryesor është dehidratimi, që mund të jetë pasojë e urinimit voluminoz pas marrjes së diuretikëve, djersitjes së tepërt, marrjes së zvogëluar të lëngjeve, vjelljes apo barkëqitjes voluminoze si dhe djegieve. Gjendje e ngjashme është e njohur edhe në stres, por pa shpjegim të kënaqshëm.

II. Leukocitet

Për të gjitha llojet e qelizave të gjakut periferik, ekziston qeliza e përbashkët amë (fig. 24-3). Ajo ka veti të vetëpërtëritjes, diferencimit dhe shumimit. Në orientimin e saj në zhvillimin e llojeve të veçanta të qelizave gjakformuese ndikojnë gjenet vetanake rregullatore, faktorët e mikroambientit (ambienti hematopoetik induktiv), si dhe faktorët humoral (faktorët me veprim të largët). Qelizat e stromës së mikroambientit tajojnë faktor lokalë, të cilët orientojnë potencialin e qelizave të afërta gjakformuese, kështu që në membranën e tyre lajmërohen shënuesit specifikë për faktorin e caktuar humoral. Këta pastaj aktivojnë gjenin, i cili e orienton diferencimin e qelizave amë kah brezi i caktuar i qelizave të gjakut. Faktorët e veçantë humoral (hallonët), zënë fill në qelizat të cilat shumohen dhe me mekanizmin e lidhjes së përkundërt negative e ngadalësojnë ndarjen e mëtejme të tyre. Në bazë të shënuesve kromozomalë, ka qenë e mundur të vërtetohet se qeliza amë limfatike dhe mieloide kanë prejardhje të përbashkët nga e njëjta qelizë amë. Qeliza amë limfatike diferencohet në limfocitet T dhe B. Prej qelizës mieloide krijohen granulocitet dhe makrofaget, si dhe eritrocitet dhe megakariocitet.

A. IMUNOCITET

Me këtë nocion, përfshihen limfocitet dhe plazmocitet, si dhe qelizat prej të cilave ato zhvillohen. Funksionalisht, këto janë qelizat imunokompetente. Për këtë arsye, numri dhe funksioni i tyre në organizëm ndryshojnë më së shpeshti për shkak të ndikimit të antigjenit nga ambienti. Këto ndryshime, manifestohen si limfadenopati të kufizuara apo të zgjëruara, splenomegali, manifestimi i plazmociteve, plazmoblasteve dhe limfoblasteve në gjakun periferik dhe në nyjet limfatike, limfocitoza dhe ndryshimet e sasisë së imunoglobulineve.

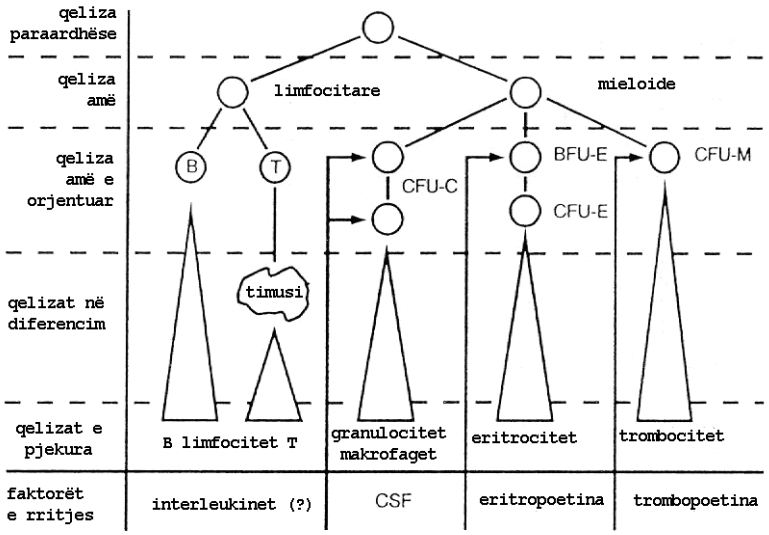


***Figura 24-3**. Zhvillimi i qelizave të gjakut. CFU-C (Angl. Colony Forming Unit-Culture) = qeliza amë për koloni në kulturë; CFS (Angl Colony Stimulating Factor) = faktori i stimulimit të kolonive; BFU-E (Angl. Burst Forming Unit-Erythroid) = qelizat amë primitive për koloni-eritroide; CFU-E (Angl. Colony Forming Unit-Erythroid) qeliza amë për koloni-eritroide; CFU-M (Angl. Colony Forming Unit-Megacariocyte) = qeliza amë për koloni-megakariocite*

***Tabela 24-3.** Pasqyra e çrregullimeve imunocitare*

Çrregullimi i numrit të imunociteve
- limfocitopenia dhehipogamaglobulinemia
- limfocitoza dhe hipergamaglobulinemia
Çrregullimi i funksionit të imunociteve
Çrregullimet imunoproliferative
- leukemia
kronike limfatike (LKL)
akute limfatike (LAL)
- limfomi
i Hodgkin-it
limfocitar (jo-Hodgkin)
- paraqitja e komponenteve-M

Prej këtyre ndryshimeve reaktive, nuk është lehtë të dallojmë ndryshimin neoplastik të imunociteve (çrregullimet limfoproliferative). Në këto të fundit, fjala është për shumimin e "paqëllimt" të imunociteve, të përcjellur me rritjen apo zvogëlimin e sasisë së imunoglobulineve dhe me çrregullimin e imunoreak-cionit humoral apo qelizor, gjë që hapë rrugën e infek-cioneve të shpeshta. Në tabelën 24-3, janë përmbledhur dhe klasifikuar çrregullimet imunocitare. Në pajtim me këtë, edhe i kemi përshkruar.

1. Çrregullimi i numrit të imunociteve

a) Limfocitopenia dhe hipogamaglobulinemia

Për limfocitopeninë, mund të bëhet fjalë, nëse numri i limfociteve është më i vogël se 1 - 1,5 x 10^9/L. E shkakton zbërthimi i sforcuar apo prodhimi i zvogëluar i limfociteve. Meqë limfocitet T, përbëjnë pjesën dërmuese të limfociteve, në limfopeni më së shpeshti janë të goditura ato. Humbja e shtuar e tyre mund të jetë pasojë e derdhjes së limfës (p.sh. në zorrë), rrezatimit me rreze radioaktive (në të cilat limfocitet janë posaçërisht të ndjeshme), si dhe e rritjes së përqëndrimit të glikokortikoideve në plazmë. Limfocitet qarkulluese hyjnë në gjak prej nyjeve limfatike, kështu që edhe sëmundjet e nyjeve limfatike mund të shkaktojnë limfocitopeni. Limfocitopenia mund të shkaktohet edhe me grumbullimin e qelizave neoplastike, rrezatimin terapeutik, apo aplikimin e medikamenteve kemoterapeutike.

Hipogamaglobilinemia mund të jetë e lindur apo e fituar. Nuk është e domosdoshme, që të jetë e lidhur me limfocitopeninë (shih kapit. e 14-të, II. A). Për hipogamaglobulinemitë e lindura, do të bëhet fjalë në kapitullin mbi imunodeficiencat (p.sh. ajo e Bruton-it, lloji zvicerian etj.). Fëmijët mund të kanë hipogamaglobulinemi fiziologjike, të cilat duhet të dallohen nga imunodeficiencat e lindura.

b) Limfocitoza dhe hipergamaglobulinemia

Për limfocitozën bëhet fjalë kur numri i limfociteve të gjakut te të rriturit është më i madh se 5 x 10^9/L. Për fëmijët ky numër është 7 x 10^9/L, kurse motakët edhe deri 9 x 10^9/L. Limfocitoza relative, në të vërtetë është çrregullim i raportit midis limfociteve dhe granulociteve. Më së shpeshti shkaktohet me ndarjen e granulociteve nga qarkullimi i gjakut në fillim të infekcioneve bakteriale. Në leukocitozën reaktive, limfocitoza përcjell infekcione virale dhe disa bakteriale. E gjejmë edhe te

insuficienca e gjëndrës mbiveshkore. Nëse limfocitoza nuk mund të lidhet me ndonjë imunorelacion apo çrregullim endokrin, duhet të mendohet për sëmundjen limfoproliferative. Dallimi i sëmundjes së tillë prej reakcionit "leukemoid", bazohet në gjetjen e qelizave leukemoide dhe ecurinë klinike të sëmundjes.

Hipergamaglobulinemia lajmërohet në sëmundjet infektive, në cirozën e mëlçisë, karcinomin, sarkoidozën dhe lupusin eritematoz. Këto janë imunoglobuline poliklonale, kurse lajmërimi i M-komponentës së veçantë (shih pikën IV) në urinë apo serum, është i lidhur me zhvillimin e mielomit apo krioglobulinemisë parësore.

2. Çrregullimi i funksionit të imunociteve

Nuk është lehtë të dallohen çrregullimet e numrit nga çrregullimet e funksionit të limfociteve, meqë limfocitet gjatë reagimit shumëzohen, kështu që çrregullimi i funksionit shprehet edhe në numrin e tyre.

Të përmendim lidhshmërinë e imunodeficiencës dhe tumoreve malinje (posaçërisht limfomave!). Në grup të ngjashëm mund të radhiten edhe sëmundjet autoimune, për të cilat është gjithnjë e më e qartë se është prishje e rregullimit të raporteve të ndërsjella të nëngrupeve të veçanta të limfociteve (kapitulli i 14-të, II.dhe III. B)

B. FAGOCITET

Shumë qeliza në organizëm mund të fagocitojnë grimca të ndryshme, kështu që mund të konsiderohen si fagocitë. Mirëpo, vetëm dy lloje të qelizave janë "fagocitë profesional": granulocitet dhe monocitet-makrofagët. Ato kanë receptorë për fragmentin Fc të imunoglobulineve dhe komponenten C3 të komplementit. Që të dy receptorët e lehtësojnë fagocitozën e grimcave, meqë shtojnë frekuencën e kontaktit të fagocitit me grimcën (shih edhe kapit. e 15-të, I. B3).

1. Granulocitet

Çrregullimet e numrit dhe funksionit të granulociteve janë paraqitur në tabelen 24-4.

Tabela 24-4. Pasqyra e çrregullimeve granulocitare

Çrregullimi i numrit të granulociteve
- granulocitopenia
- granulocitoza
Çrregullimi i funksionit të granulociteve
Çrregullimet mieloproliferative
- leukemia kronike granulocitare (LKG)
- mielofibroza
- eritroleukemia kronike dhe trombocitopenia idiopatike
- leukemia akute granulocitare (mieloide)(LAG)

a) Çrregullimi i numrit të granulociteve

aa) Granulocitopenia

Për granulocitopeninë, bëhet fjalë kur numri i granulociteve është më i vogël se 3 x 10^9/L. Mirëpo, ky numër edhe atëherë mund të jetë i mjaftueshëm për mbrojtjen prej infekcioneve, të cilat bëhen më të shpeshta vetëm atëherë kur numri i tyre është më i vogël se 1 x 10^9/L. Kjo është pjesërisht kështu edhe për arsye se monocitet kontribuojnë dukshëm në aftësinë fagocituese të organizmit.

Forma ekstreme e zvogëlimit të numrit të granulociteve është *agranulocitoza,* në të cilën janë shterrë granulocitet prej qarkullimit dhe rezerva e tyre në palcën kockore. Atëherë në gjak paraqiten granulocitet e papjekura, të cilat nuk arrijnë të piqen. Granulocitopenia manifestohet para formave tjera të citopenive, meqë këto qeliza kanë jetëgjatësi më të shkurtër dhe rezervën e kufizuar në palcën kockore. Si edhe për citopenitë tjera, shkak mund të jetë prodhimi me i vogël apo joefikasiteti i qelizave për shkak të dëmtimit të palcës kockore (shih pjesë I. A3a), apo shkatërrimi i shtuar i tyre, që zë fill për shkak të përdorimit të disa medikamenteve (p.sh. preparatet e fenacetinës).

Shembull i granulocitopenisë është neutropenia ciklike e cila paraqitet në intervalet e përhershme për shkak të dështimit të rregullimit të numrit të granulociteve me mekanizmin e lidhjes së përkundërt negative. Manifestohet si granulocitopeni me temperatura, ulcerime në gojë dhe infekcione. Granulocitopenia zë fill edhe në aneminë megaloblastike, për shkak të inhibimit të brezit granulocitar. Zvogëlimin e numrit të granulociteve mund ta shkaktojë edhe zbërthimi i sforcuar i granulociteve në gjak, p.sh. me autokundërtrupa. Kundërtrupat lidhen për granulocite, të cilat i zbërthejnë fagocitet në shpretkë. Megjithatë, nuk është e qartë, pse shpretka e rritur zbërthen edhe granulocitet normale.

Në Sindromin Chediak-Higashi, në granulocite gjenden lizozomet gjigante. Ata shkaktojnë vetëzbërthimin e granulociteve, granulocitopoeza bëhet e mangshme, kështu që manifestohet granulocitopenia.

ab) Granulocitoza

Për granulocitozë, bëhet fjalë kur numri i granulociteve është më i madh se 1 x 10^{10}/L. Kur ky numër është më i madh se 3 x 10^{10}/L, mund të bëhet fjalë për "reakcionin leukemoid". Granulocitozë kaluese mund të shkakton hyrja e përnjëhershme e granulociteve nga rezerva e palcës kockore në gjak, gjë që mund të jetë pasojë e infekcionit akut, lëndimit apo stresit emocional. Granulocitozë diç më të qëndrueshme, më së shpeshti shkaktojnë infekcionet bakteriale dhe lëndimet e indeve, kurse për bazë kanë hiperprodukcionin e përhershëm. Në këtë grup duhet klasifikuar edhe tumoret malinje, të cilët shkaktojnë nekrozë të indeve dhe lirimin e faktorëve të tretshëm, të cilët ndikojnë në rritjen e granulocitopoezës në palcën kockore.

Shkaku më i shpeshtë i rritjes së numrit të eozinofileve (eozinofilia), janë infestacionet me helminte dhe çrregullimet alergjike. Zvogëlimi i numrit të eozinofileve (eozinopenia), haset në rastet e shtimit të tajimit të kortizolit (gjendja e stresit, sindromi i Cushingut) dhe të mjekimit me kortikosteroide. Në fazën fillestare, kjo është pasojë e margjinimit dhe largimit të eozinofileve në inde e pastaj e zvogëlimit të prodhimit të tyre në palcën kockore.

b) Çrregullimi i funksionit të granulociteve

Edhe kur numri i granulociteve është normal, rezistenca ndaj infekcioneve (fagocitoza!) mund të jetë e zvogëluar, për shkak të çrregullimit të funksionit të tyre. Pasojë e çrregullimeve të tilla është rezistenca e zvogëluar ndaj infekcioneve (shih kapit. e 15-të, B. 3c).

2. Monocitet - makrofagët

Sot, është plotësisht e qartë se monocitet (në gjak) dhe makrofagët (në inde) janë lloj i njëjtë i qelizave. Çrregullimet e këtij brezi mund të klasifikohen në tri grupe: monocitoza, histiocitoza (retikulo-endotelioza) dhe tezaurizmoza lipidike (lipidoza). Këtu mund t'i përshkruajmë edhe tumoret malinje të brezit monocito-makrofag, leukeminë monociotare dhe sarkomën e qelizave retikulare, por këto sot më së shpeshti klasifikohen në leukemitë akute granulocitare (mieloide), gjegjësisht në limfomat limfocitarë.

a) Monocitoza

Për të, mund të bëhet fjalë kur numri i monociteve është më i madh se 5 x 10^7/L te të rriturit, apo 7,5 x 10^7/L te fëmijët. Shkaqet e rritjes së numrit të monociteve janë infekcionet bakteriale, infekcionet me protozoe dhe rikecie, kolagjenozat, tumorët malinj, sëmundjet e gjakut, granulomatozat dhe helmimet me tetrakloretan. Shkaku më i shpeshtë janë sëmundjet e ndryshme të gjakut.

Në infekcionet kronike bakteriale (p.sh. tuberkulozën), numri i monociteve rritet për shkak të pjesëmarrjes së tyre në imunoreakcionin qelizor, në të cilin janë të aktivizuara. Gjatë malaries apo kala-azar, monocitet fagocitojnë eritrocitet e dëmtuara. Në infekcionet kronike pos monocitozës, rritet edhe numri i makrofagëve në inde, e kjo mund të shkaktojë splenomegali dhe limfadenopati. Monocitoza në kolagjenoza (p.sh. lupus eritematosus), zë fill për shkak të fagocitimit të imunokompleksit dhe zbërthimit të leukociteve të veta. Shumë më tepër monocite ka në leukeminë kronike monocitare, leukeminë kronike granulocitare dhe në limfome, si dhe në neutropeni dhe agranulocitozë.

b) Histiocitoza (retikuloendotelioza)

Në këtë grup të sëmundjeve, me shkaktar të panjohur mund të klasifikohen: granulomi eozinofil, granulomi multifokal eozinofil dhe histiocitoza difuze.

Granulomi eozinofil është histiocitozë e lokalizuar e kockave (më së shpeshti të kokës, briut dhe femurit). Granulomi multifokal eozinofil (Sëmundja e Hand-Schuller-Christian-it) është sëmundje kronike sistemike. Histiocitoza difuze (Sëmundja e Letterer-Siwe-it) karakterizohet me infiltrimin difuz me histiocite. Disa autorë konsiderojnë se është formë atipike e limfomit.

Ka mendime se infekcionet mund të janë shkak i gjendjeve të tilla, posaçërisht për shkak se në disa prej tyre veprojnë volitshëm antibiotikët. Në pasqyrën tipike histologjike, gjejmë histiocite me grupe të eozinofileve dhe pak limfocite dhe plazmocite.

c) Tezaurizmozat lipidike (lipidozat)

Si pasojë e mungesës së enzimeve lizozomale (shih kapit. e 3-të, III. D), në makrofagë grumbullohen sfingo-lipidet, për shkak të çrregullimeve të trashëguara të metabolizmit të tyre.

C. TRANSFORMIMI MALINJ I QELIZAVE TË MIELOPOEZËS DHE LIMFOPOEZËS

Leukemitë dhe limfomet janë tumorët më të shpeshtë malinjë të indit meilopoetik dhe limfopoetik. Leukemia është sindrom, i cili përfshinë grupin e ndryshimeve klonike malinje të qelizave amë. Karakteristika themelore e leukemisë, është grumbullimi i qelizave malinje në palcën kockore dhe paraqitja e tyre në gjakun periferik. Limfomet karakterizohen me rritjen e nyjeve limfatike dhe shpretkës.

Për tumorët malinj të indit hematopoetik, përdoret nocioni *sëmundje mieloproliferative* nëse ka të bëjë me sëmundje të qelizës së mielopoezës, gjegjësisht *sëmundje limfoproliferative*, në rast të transformimit malinj të qelizave të limfopoezës. Në çrregullimet mieloproliferative, karakteristikat e rritjes malinje mund të vërtetohen në një apo më shumë breze mielopoetike. Përfshirja e më shumë brezeve gjakformuese është pasojë e transformimit malinj në nivelin e qelizave amë mielopoetike, tejet të papjekura, kurse transformimi malinj në nivel të qelizave më të pjekura, të ashtuquajtura qelizat e orientuara mielopoetike, karakterizohen me ndryshime të vetëm një brezi mielopoetik. Transformimi malinj në nivelin e qelizave amë mielopoetike fenotipikisht mund të manifestohet me pasqyrën e sëmundjes mieloproliferative akute dhe kronike, pastaj me pasqyrë të paraleukemisë ose miolodisplazionit.

Leukemia akute limfoblastike (LAL) është sëmundje limfoproliferative e qelizave amë hematopoetike të brezit T dhe B. Trasnformimi malinj në nivelin e qelizave më të pjekura të brezit limfatik T dhe B, manifestohet me pasqyrën e limfomit. Grupin e tretë të sëmundjeve limfoproliferative e përbëjnë plazmocitomi, makroglobulinemia e Waldenströmit dhe sëmundjet e vargjeve të rënda. Këto janë sëmundjet e qelizave të diferencuara të

sistemit B-limfocitar, kurse karakteristika themelore e tyre është krijimi i imunoglobulineve monoklonale dhe vargjeve të tyre. Transformimet malinje të sistemit mielopoetik dhe limfopoetik, sipas nivelit të pjekurisë janë treguar në figurën 24-4.

1. Leukemitë

Shumë faktorë kanë veprim leukemogjen. Zanafilla e leukemisë lidhet me virusët, rrezatimin, mjetet kimike, e relativisht është e shpeshtë pranë sëmundjeve të caktuara të trashëguara si dhe të atyre të fituara. Në zanafillën e leukemive, rol të rëndësishëm kanë edhe onkogjenët qelizorë (shih kapit. e 19-të, I. C2). Në disa pacientë me leukemi, është i rritur aktiviteti i onkogjenëve qelizorë.

Kështu, te pacientët me leukeminë akute mieloide (LAM), mund të gjendet aktiviteti patologjik i onkogjenit *ras*. Në njërin prej grupeve të leukemisë akute limfoblastike, B-LAL, ekziston translokimi specifik midis kromozomeve 8 dhe 14 (t. 8; 14, shih fig. 19-8,A). Në më se 90% të pacientëve me leukeminë kronike mieloide (LKM) dhe në disa pacientë me leukeminë akute limfoblastike ekziston kromozomi Filadelfia (Ph^1, shih fig. 19-8, B). Supozohet se edhe virusët bëjnë pjesë në patogjenezën e leukemive dhe limfomave, por vetëm për disa kjo lidhje njëmend është vërtetuar (shih kapit. e 19-të, C1c).

Në qelizat leukemike, si dhe në qelizat e shumë tumoreve të tjerë, është e rritur përmbajtja e peptideve përkatëse dhe prekursorëve të tyre, të cilët sillen si faktorë stimulues të rritjes. Këto peptide lidhen për receptorët përkatës të membranës qelizore dhe nxisin proliferimin e qelizave. Besohet se rritja malinje e leukemive është e mundur të shpjegohet me ekspresionin e shtuar të gjenit, i cili mbikëqyrë faktorët e rritjes dhe receptorët e tyre. Faktorët stimulues të rritjes, deri sot të njohur, të lidhur për gufimin malinj leukemik, janë faktori epidermal i rritjes (FER, angl. EGF = epidermal growth factor) (shih kapit. e 10-të, V) dhe paraardhësi i tij (PFER, angl. EGFP = epidermal growth factor precursor), faktori normal fiziologjik i rritjes për granulocitopoezë dhe monocitopoezë, GM-CSF, si dhe faktori stimulues P (FSP) i cili nxitë rritjen e pothuaj të gjitha brezeve të qelizave të gjakut.

Frekuenca e shtuar e leukemisë akute në disa sëmundje të trashëguara dhe në bineqët njëvezorë, sugjeron në afinitetin e trashëguar për leukeminë. Mirëpo, baza trashëguese e zanafillës së leukemisë në familje të veçanta me frekuencë të shtuar, tani për tani nuk është e shpjeguar. Shumë sëmundje të trashëguara, në radhë të parë sëmundjet e qelizës amë hematopoetike (sëmundjet kronike mieloproliferative, mielodisplazionet, shih tabelën 24-5), po ashtu mund të kalojnë në leukeminë akute.

Rrezatimi jonizues, shkakton leukemi akute dhe kronike. Rrezatimi me rrezet X shkakton leukeminë te kafshët. Për shkak të eksplodimit të bombës atomike në Hiroshimë dhe Nagasaki, frekuenca e leukemisë është 30 herë më e madhe në mesin e personave të rrezatuar, sesa te ata të parrezatuar. Shumë viruse ARN onkogjen, shkaktojnë leukeminë te kafshët. Te njerëzit janë zbuluar virusët (human) T-qelizor limfotrop 1 dhe 2 (HTLV-1 dhe HTLV-2), të cilët i përkasin viruseve ARN-onkogjen. HTLV-1 është në lidhje me zanafillën e leukemive me qeliza leshtore. Me këto viruse është i ngjashëm shkaktari i SIDA-së apo AIDS-it (shih kapit. e 14-të, III. A2c).

Tabela 24-5. *Sëmundjet e qelizës amë të hematoipoezës*

Mieloaplazionet
- anemitë aplastike
- aplazioni i izoluar i brezit të kuq
Hemoglobinuria paroksizmale e natës
Mielodisplazionet
- anemia refraktare
- anemia refraktare me sideroblaste në formë unaze
- anemia refraktare me tepricën e blasteve (RAEB)
- leukemia kronike mielomonocitare (LKMM)
- anemia refraktare me blaste në traansformim në tepricë (REAB-T)
Mieloproliferimet
- Leukemitë akute
mieloblastike pa pjekuri (M_1)
mieloblastike me pjekuri (M_2)
promielocitare (M_3)
mielomonocitare (M_4)
monocitare (M_5)
eritroleukemia (M_6)
megakarioblastike (M_7)
- Leukemitë kronike
leukemia kronike mieloide
policitemia rubra vera
mielofibroza me metaplazi mieloide
trombocitemia parësore hemoragjike

Leukemia po ashtu më shpesh haset te personat, të cilët janë në kontakt të drejtpërdrejtë me benzenën dhe derivatet e saja, posaçërisht toluolin. Nga medikamentet, të cilat me gjasë shkaktojnë leukeminë përmenden sulfonamidet, kloramfenikoli dhe fenil-butazoni. Viteve të fundit, mjekimi me citostatikë është i përcjellur me frekuencën e shtuar të leukemive, posaçërisht vitin e pestë të mjekimit. Leukozat akute më së shpeshti lajmërohen pas përdorimit të bashkëdyzimeve alkilizante dhe atë melfalanit, klorambucilit, ciklofosfamidit dhe tiotepes. Në masë më të vogël tregojnë veprim leukemogjen, antimetabolitët, bleomicina, adriamicina dhe daunblastina.

a) Diferencimi, proliferimi dhe maturimi i qelizave leukemike

Hematopoeza normale është proces i rregulluar ireversibil, i cili fillon prej qelizës amë. Qëllimi përfundimtar i proceseve proliferative dhe diferencuese të qelizave amë dhe paraardhësve të qelizave të papjekura është krijimi i qelizave të pjekura, funksionalisht të afta. Qelizat e krijuara të pjekura e humbin aftësinë për diferencim dhe proliferim. Me mekanizmin e lidhjes së përkundërt negative, qelizat e pjekura përfundimisht mbikëqyrin shpejtësinë e hematopoezës normale, gjegjësisht diferencimin dhe proliferimin.

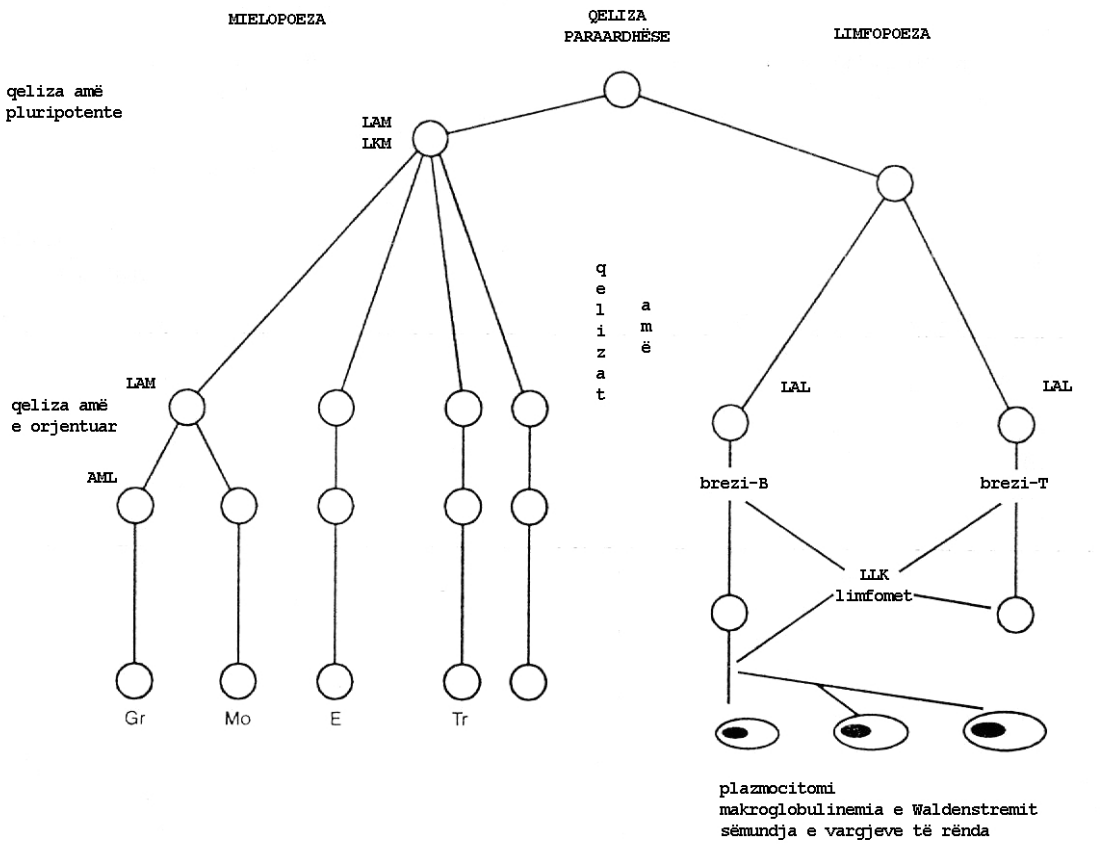


Figura 24-4. *Rrugët e transformimit malinj të qelizave të mielopoezës dhe limfopoezës. LAM - leukemia akute mieloblastike; LKM - leukemia kronike mieloide; LAL - leukemia akute limfoblastike; LKL - leukemia kronike limfocitare*

Procesi i pjekurisë së klonit leukemik, nuk e përcjellë njëkohësisht procesin e proliferimit, siç ndodhë në hematopoezën normale. Kloni leukemik rritet pavarësisht dhe nuk ekziston lidhja e përkundërt negative, kështu që nuk arrihet baraspesha dinamike. Me mekanizmin e aftësisë proliferative të qelizave të klonit leukemik, është e mundur të dallohet reparti proliferativ (këto janë blastet e mëdha që inkorporojnë mirë timidinën radioaktive) dhe reparti i qelizave leukemike në qetësi (blastet e vogla, të cilat nuk inkorporojnë timidinën). Proliferojnë 10 - 25% të qelizave të klonit leukemik. Në gjakun periferik ka dukshëm më shumë qeliza në qetësi, meqë mu këto qeliza lirohen nga palca kockore. Pjesa proliferative me ndarje krijon dhe rritë repartin e vet qelizave në qetësi (fig. 24-5). Në anën tjetër, reparti proliferativ përtëritet pa ndërpre me kalimin e qelizave në qetësi në ciklusin qelizor. Në leukemi që të dy këto reparte nuk e kanë vetëm qëllimin e vetëmbajtjes, por vazhdimisht e rrisin masën e gjithëmbarshme të qelizave tumorale. Shpejtësia me të cilën rritet masa e qelizave leukemike, para së gjithash varet nga numri i qelizave të cilat nga faza e qetësisë kalojnë në ciklin qelizor, si dhe nga numri i qelizave të cilat vdesin. Kinetika qelizore e leukemive akute, dallon dukshëm nga kinetika qelizore e leukemive kronike. Në leukeminë mieloide akute, qelizat e humbin aftësinë e pjekurisë përtej shkallës së mieloblastit apo promielocitit. Për shkak të mosekzistimit të mbikëqyrjes dhe rregullimit të shumëzimit të klonit leukemik, si dhe çrregullimeve të diferencimit dhe pjekurisë, qelizat leukemike grumbullohen në palcën kockore, qarkullojnë në gjak dhe infiltrojnë indet tjera. Në leukemitë kronike në fazën fillestare të sëmundjes, qelizat mbajnë aftësinë për diferencim dhe pjekuri. Qelizat amë leukemike hyjnë në shumëzim dhe në diferencim, kështu që krijohet numri i madh i qelizave në shkallë të ndryshme të diferencimit, prej të papjekurave e deri te plotësisht të pjekurat. Në leukemitë akute, në gjakun periferik gjejmë vetëm qeliza shumë të papjekura, pa forma kaluese të qelizave të papjekura (ky fenomen quhet "hiatus leukemicus" = zbraztësia leukemike), kurse në leukemitë kronike qelizat e papjekura dhe format kaluese (si dhe qelizat e pjekura), gjenden vetëm në fazën fillestare të sëmundjes.

b) Patogjeneza e sëmundjes

Në leukemitë akute, simptomet klinike manifestohen për shkak të gufimit malinj të leukemisë, funksionit të pamjaftuar të hematopoezës, komplikimeve metabolike dhe veprimit toksik të citostatikëve (fig. 24-6).

Qelizat leukemike mund të infiltrojnë cilindo organ apo ind. Vendet më të shpeshta janë palca kockore,

shpretka, mëlçia dhe nyjet limfatike. Për shkak të numrit të madh të leukociteve, zhvillohet sindromi i leukostazës: zënë fill trombet leukemike dhe gjakderdhjet në rajonin e enëve të vogla të gjakut. Nëse gjatë leukostazës, ndryshimet përfshijnë sistemin nervor qendror, vdekja është e paevitueshme. Simptomet më të shpeshta të cilat rrezikojnë drejtpërdrejtë jetën e pacientit janë pasojë e çrregullimeve të hematopoezës normale. Gjithëherë ekziston anemia, granulocitopenia, trombocitopenia dhe çrregullimi i sistemit imun. Kloni leukemik përfshinë palcën kockore dhe suprimon qelizat amë normale të hematopoezës dhe limfopoezës, dhe përveç kësaj i inkibon me mekanizëm deri tash jo mirë të njohur. Këto janë mekanizmat themelor të dëmtimit të hematopoezës. Është i shtuar shpenzimi i granulociteve (infekcionet) dhe trombociteve, para së gjithash në ato leukemi të cilat i përcjell koagulopatia e fituar. Lirimi i sasisë së madhe të tromboplastinës indore nga qelizat leukemike, posaçërisht në leukeminë akute promielocitare (M3-LAM), aktivizon mekanizmat e koagulimit të gjakut, me çka shtohet shpenzimi i trombociteve. Trombina aktivon faktorët V dhe VII, duke nxituar edhe agregimin e trombociteve. Në mënyrë dytësore aktivohet sistemi fibrinolitik, i cili zbërthen fibrinogjenin dhe fibrinën dhe krijon produktet e zbërthimit të tyre. Anemia në leukemi mund të jetë pasojë e humbjes së shtuar të eritrociteve për shkak të gjakderdhjes apo hemolizës.

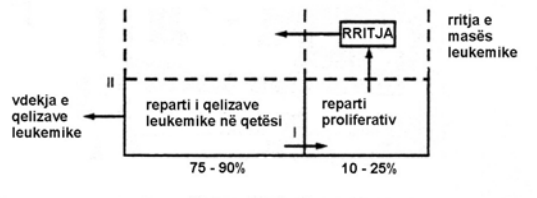


Figura 24-5. *Modeli i rritjes së leukemisë. Me ndarjen e qelizave rritet reparti proliferativ dhe reparti i qelizave leukemike në qetësi. Qelizat në qetësi kalojnë në repartin proliferativ, dhe kështu përherë përtrijnë qelizat në ciklus. Madhësia e masës leukemike, para së gjithash varet nga rritja e repartit proliferativ, e pastaj nga pjesa e qelizave të repartit në qetësi të cilat vdesin.*

Në fazën fillestare të leukemisë, ekzistojnë edhe çrregullime të shumëta metabolike. Zbërthimi i numrit të madh të qelizave leukemike dhe zbërthimi i neukleotideve e rritë përqëndrimin e acidit urik. Hiperuricemia mund ta dëmtojë funksionin e veshkëve deri te insuficienca akute e veshkëve. Zbërthimi i qelizave, infekcionet bakteriale dhe çrregullimi i funksionit të veshkëve, mund të shkaktojnë çrregullime, siç janë dehidratimi, hiperosmolariteti, acidoza, si dhe çrregullimet e përqëndrimit të kaliumit, kalciumit dhe fosforit.

c) Leukemitë akute mieloblastike

Në leukemitë akute mieloblastike, bëjnë pjesë shumë sëmundje të cilat zënë fill me transformimin malinj në nivel të qelizave amë mielopoetike. Ndarja e LAM bazohet në vetitë citomorfologjike të qelizave leukemike, posaçërisht në atë se cili brez mielopoetik mbizotëron në klonin leukemik dhe çfarë është aftësia e pjekurisë së klonit leukemik (shih tab. 24-5).

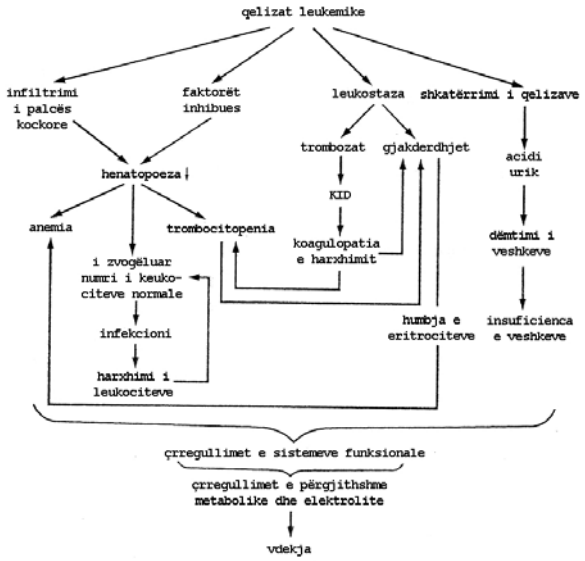


Figura 24-6. *Patogjeneza e sëmundjes në leukeminë akute.*

ç) Leukemia akute limfocitare

Leukemia akute limfocitare (LAL), është sindrom i sëmundjeve klonike malinje të qelizave amë të brezit limfopoetik B dhe T. Sipas klasifikimit FAB citomorfologjik, LAL ndahet në tri lloje. I pari (L1) kryesisht lajmërohet te fëmijët, kurse karakterizohet me qeliza me formë dhe madhësi të qelizës së vogël dhe të njëjtë. Ndryshueshmëria më e madhe e madhësisë dhe formës me praninë e limfoblasteve më të mëdha janë karakteristikat e llojit të L2. Qelizat e llojit L3 kanë citoplazmë bazofile dhe vakuole të shumta, kështu që u përngjajnë qelizave të limfomit të Burkitt-it. Në bazë të vetive qelizore imunologjike, LAL ndahet në B dhe T. Në grupin B dallohen nul-LAL (në membranën qelizore nuk është e mundur të vërtetohet prezenca e shënuesve antigjenikë, edhe pse qelizat e papjekura janë të orientuara kah brezi B), LAL "common" (në membranën e qelizave leukemike është prezent antigjeni "i përbashkët" leukemik), LAL para-B (pranë antigjenit "common" në citoplazmën e qelizave leukemike gjendet imunoglobulina) dhe LAL-B (qelizat leukemike në membranën e vet kanë imunoglobulinë).

d) Sëmundjet kronike mieloproliferative

Sëmundjet kronike mieloproliferative (tab. 24-6) janë sëmundje kronike, malinje, klonike të qelizave amë mielopoetike. Në fazën fillestare karakterizohen me veti të ngjashme klinike. Në gjakun periferik është i rritur numri i të gjitha qelizave, eritrociteve, leukociteve dhe trombociteve. Njëra sëmundje mund të kalojë në tjetrën, kurse në fazën e përparuar, gati të gjitha mund të tregojnë pasqyrën klinike të LAM.

Tabela 24-6. *Të dhënat specifike laboratorike në pacientët me sindromin kronik mieloproliferativ*

SËMUNDJA	GJAKU PERIFERIK			APLc	PALCA KOCKORE	CITOGJE-NETIKA
	E x 10^{12}/L	L x 10^9/L	Tr x 10^9/L			
leukemia kronike mieloide	N	deri 800	N		çvendosje e theksuar në të majtë. L:E >20:1	Ph'
policitemia rubra vera	6-10	10-25	(80%)	N	hiperplazioni i që të tre brezeve, megakariocitoza	del(20q-) (10%)
trombocitopenia parësore hemoragjike	N	10-30	>1.000	N	hiperplazioni i që të tre brezeve, megakariocitoza	del(21q-)
mielofibroza me metaplazion mieloid		(50%)	N	N	fibroza hipocelulare	ndryshimet jospecifike

da) Leukemia kronike mieloide (LKM)

Kjo është sëmundje kronike klonike e qelizave amë mielopoetike, me grumbullim të shprehur të granuloc-iteve dhe paraardhësve të papjekur të qelizave të granulocitopoezës. Pos atyre granulocitare, qelizat amë leukemike mbajnë aftësinë normale të diferencimit, proliferimit dhe maturimit të brezeve të tjerë mielopoetike. Megjithëse brezi granulocitar krijon forma të pjekura, mbizotërojnë qelizat e papjekura paraardhëse. Transformimi malinj ngjanë në nivelin e qelizës amë pluripotente hematopoetike, e cila ka aftësi të diferencimit në të gjitha brezet hematopoetikë, por edhe në brezet limfopoetikë, dhe ate në brezin B-limfocitar dhe te disa në brezin T-limfocitar. Më se 90% të pacientëve e kanë kromozomin-Ph1. Brenda klonit Ph1-pozitiv, mund të zhvillohet nënkloni, të cilin e karakterizon grumbullimi i qelizave sikur blastet, të cilat ndahen shumë shpejtë dhe suprimojnë klonin Ph1-pozitiv. Për këtë arsye, kjo fazë është quajtur faza blastike. Lajmërimi i nënklonit në klonin themelor tregon se edhe për LKM vlenë evolucioni shkallëzor i sëmundjes (shih fig. 24-7). Nënkloni i krizës blastike mund të tregojë karakteristikat e qelizave të papjekura të brezit mielopoetik apo limfopoetik, kryesisht të qelizave paraardhëse, të papjekura, por edhe limfociteve B.

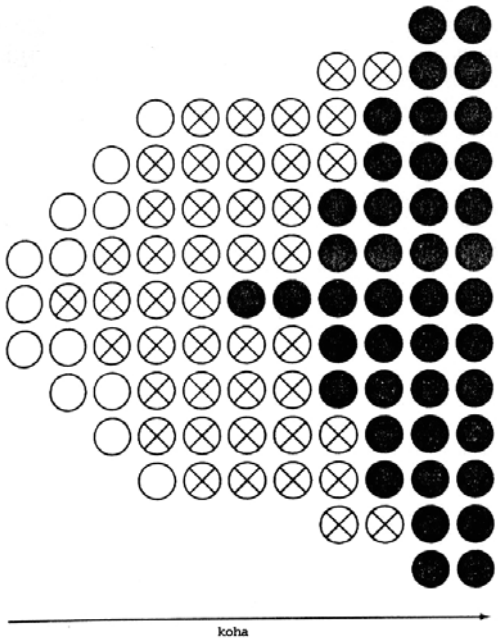


Figura 24-7. *Zhvillimi shkallëzor i mielodisplazioneve. Shkalla e parë e sëmundjes shkakton proliferimin e klonit themelor (rrathëzat) kurse tjetra (të ertësuar) e përcaktuar me ndryshimin kromozomal në qelizat e klonit themelor, që manifestohet klinikisht me pasqyrë të paraleukemisë. Zhvillimi shkallëzor i sëmundjes në fazën e fundit mund të jep nënklonin, i cili manifestohet me pasqyrën e leukemisë akute mieloblastike. Klonet e përmendura kanë përparësi në rritje në krahasim me klonin e hematopoezës normale (të bardhë).*

db) Policitemia rubra vera

Është përshkruar në pjesën në të cilën është bërë fjalë për policitemitë dhe eritrozat (shih pikën 1B).

dc) Mielofibroza me metaplazionin mieloid

Në fazën fillestare të mielofibrozës, përveç hiperplazionit të palcës kockore, në gjakun periferik është i rritur numri i eritrociteve, trombociteve dhe i granulociteve. Ekziston hepatosplenomegalia shumë e shprehur, për shkak të rritjes malinje të indit mielopoetik në shpretkë. Fibrocitet në palcën kockore gufojnë, kështu që indi lidhor suprimon atë hematopoetik. Fibroza e palcës kockore nuk është ngjarje parësore, por është pasojë e çrregullimit klonik të qelizave amë.

Mielofibrozën, duhet dalluar nga fibrozat tjera reaktive të palcës kockore. Mekanizmat e mundshëm për zhvillimin e fibrozës dytësore janë dëmtimi toksik i indit hematopoetik (rrezatimi, benzena, medikamentet) apo nxitimi i gufimit të indit lidhor (tumoret malinje, sëmu-ndjet e indit lidhor, osteoporoza, sëmundja e Paget-it.

dç) Trombocitemia hemoragjike parësore

Kjo është sëmundje klonike e qelizave amë mielo-poetike me grumbullimin e shprehur të trombociteve në gjakun periferik (>100 x 10^9/L) dhe paraardhësve të qelizave të megakariocitopoezës në palcën kockore. Megjithëse është i rritur numri i trombociteve, funksioni i tyre është i çrregulluar kështu që këta pacientë kanë predispozicion për gjakderdhje. Sëmundjen duhet dalluar nga trombocitozat dytësore të cilat rëndom në gjakun periferik kurrë nuk kanë më tepër se 100 x 10^9/L trombocite (shih pikën III. A2).

e) Sindromi i mielodisplazionit

Këtu klasifikohen një varg sëmundjesh, të cilat tregojnë çrregullim klonik të qelizës amë mielopoetike që fenotipikisht manifestohet në shkallë të ndryshme të çrregullimit të diferencimit, maturimit dhe shumëzimit të të gjitha brezeve hemopoetike. Mielodisplazioni fillon me ndryshimin gjenetik, i cili e pengon mbikëqyrjen e diferencimit, maturimit dhe shumëzimit qelizor. Kloni i ndryshuar ka përparësi ndaj hematopoezës normale (shih fig. 24-7) për arsye se është i pandieshëm në faktorët normal hematopoetik të rritjës apo në të nuk veprojnë faktorët normal inhibitorë. Mielodisplazioni fillon me pasqyrë beninje dhe përmes fazës së paraleukemisë, te një numër i caktuar pacientësh në fazën përfundimtare tregon pasqyrën e leukemisë akute mieloblastike. Brenda klonit fillestar të mielodisplazionit është e mundur zanafiila dhe zhvillimi i nënklonit (nënkloneve), i cili tregon ndryshim specifik citogjenetik. Në këtë rast, zhvillimi i shkallëzuar i sëmundjes në fazën e fundit mund të jep nënklonin, i cili ka përparësi të shprehur në rritje ndaj klonit fillestar të mielodisplazionit dhe hematopoezës normale. Ky klon rëndom manifestohet me pasqyrën e leukemisë akute mieloblastike (LAM) (fig. 24-7). Përveç pancitopenisë në gjakun periferik, palca kockore tregon shenja të dishematopoezës (çrregu-llim të maturimit pran celularitetit të shprehur). Sipas karakteristikave morfologjike dhe numrit të qelizave të papjekura në palcën kockore, sindromet e mielodis-plazionit (SMD) ndahen në pesë nëngrupe (shih tab. 24-5). Është e mundur që këto nëngrupe të mos janë tjetër pos stade të veçanta zhvillimore të SMD, prej çrregullimit themelor të SMD përmes leukemisë e deri te LAM.

f) Leukemia kronike limfocitare

Në sindromin e leukemisë kronike limfocitare (LKL), klasifikohen sëmundjet që karakterizohen me grumbu-llimin e limfociteve të vogla në gjakun periferik dhe në palcën kockore. Është i çrregulluar maturimi i limfo-citeve, andaj ato janë imunologjikisht të papjekura dhe jokompetente.

Limfocitet grumbullohen edhe në shpretkë dhe në mëlçi. Në më se 95% të pacientëve janë me prejardhje nga brezi i limfociteve B, kurse vetëm në një numër të vogël të pacientëve në sipërfaqen e qelizave mund të vërtetohen shënuesit tipik për limfocitet T. Ndarja e LKL në stade klinike të sëmundjes bazohet në përcaktimin e shkallës së dobësisë dhe funksionit të palcës kockore. Kjo ndarje ka vlerë prognostike dhe terapeutike dhe vetëm pacientët në stadin e përparuar kërkojnë mjekim. Janë të shpeshta infekcionet me viruse të herpesit dhe me këpurdhëza. Predispozicioni për infekcione është pasojë e mungesës së imunoglobulineve dhe funksioneve të çrregulluara të sistemit imunologjik. Në rreth 10% të pacientëve, vërehet trombocitopenia autoimune.

g) Leukemia prolimfocitare

Është formë e papjekur e LKL. Këtu qelizat janë të ngjashme me blastet dhe quhen prolimfocite. Ato mund të janë me prejardhje qelizore T, gjegjësisht B.

h) Leukemia e qelizave leshatuke

Është formë e veçantë e LKL. Qelizat leshatuke, e dhënë tipike për këtë leukemi, në membranën e vet kanë zgjatime të shumëta në formë të qimeve. Me prejardhje janë limfocite B.

i) Sundromi i Sezary-t dhe mycosis fungoides

Këto janë çrregullime kronike T-limfoproliferative, që karakterizohen me numër të rritur të qelizave në gjakun periferik, të cilat tregojnë formë konvolute të bërthamës. Ekzistojnë edhe ndryshime të lëkurës.

j) Leukemia e qelizave të granuluara

Ky është çrregullim limfoproliferativ me prejardhje të T-qelizave. Qelizat tregojnë receptorë si limflocitët T-supresor, si dhe karakteristika antigjenike të qelizave të lindura vrasëse.

2. Limfomet malinjë

Klinikisht manifestohen me rritjen e nyjeve limfatike dhe shpretkës. Në fazën e përparuar të sëmundjes, mund të përfshijnë palcën kockore pranë dukjes së qelizave malinje në gjakun periferik. Ndahen në dy grupe të mëdha: limfomi i Hodgkin-it dhe limfomet jo-Hodgkin.

a) Limfomi i Hodgkin-it

Ky është tumori më i shpeshtë i sistemit limfatik. Karakteristika themelore e sëmundjes janë qelizat gjigante, të ashtuquajtura qelizat e Reed-Sternbergut, prejardhja e të cilave nuk është vërtetuar. Në bazë të indikatorëve histologjikë dhe përhapjes klinike, sëmundja mund të përcaktohet shumë mirë prognostikisht. Te pacientët është i dobësuar shumë imuniteti qelizor, për çka sëmundjen e Hodgkin-it shpesh e përcjellin infekcionet me viruse (varicella zoster) dhe këpurdhëza, si dhe tuberkuloza.

b) Limfomet jo-Hodgkin (LJH)

Ndarja e LJH bazohet në klasifikimin morfologjik i cili sugjeron vlerën prognostike dhe terapeutike të këtij grupi të llojllojshëm të tumoreve të sistemit limfatik. Mirëpo, në LJH të veçanta, karakteristikat përkatëse morfologjike, nuk përputhen me karakteristikat biologjike të sëmundjes. Me aplikimin e imunofenotipizimit, deri diku është shpjeguar llojllojshmëria e shprehur morfologjike e LJH. LJH e sistemit B plotësisht shprehë llojllojshmërinë funksionale dhe anatomike të sistemit normal imunologjik të njeriut. Qelizat malinje më së shpeshti mbajnë karakteristikat morfologjike dhe funksionale të qelizave normale, Kjo po ashtu vlenë edhe për LJH të sistemit T-limfocitar.

III. Çrregullimet e koagulimit të gjakut

Mekanizmat të cilët nuk lejojnë, gjegjësisht e ndalojnë gjakderdhjen pas lëndimeve të enëve të gjakut, gjithësesi u takojnë mekanizmave nga të cilët drejtpër-drejtë varët shëndeti dhe ekzistenca e qenies. Procesi i ndaljes së gjakderdhjes (hemostaza) është proces tejet i

ndërlikuar dhe ngjanë në disa nivele. Në të bëjnë pjesë *muri i enës* së lënduar të gjakut, *trombocitet* dhe *faktorët e shumtë të koagulimit të gjakut,* të cilët kanë prejardhje nga plazma, gjegësisht nga indi i lënduar. Çrregullimet e këtyre mekanizmave mund të manife-stohen si predispozicion për forma të ndryshme të gjak-derdhjes (*diateza hemoragjike, sindromi hemoragjik*), apo si predispozicion për krijimin e *trombozës* apo të *embolive.*

A. PREDISPOZICIONI PËR GJAKDERDHJE

Meqë në cilindo nga tri nivelet e përmendura mund të ndodhin çrregullime të cilat shkaktojnë predispozicion të shtuar për gjakderdhje, është e arsyeshme që ashtu edhe të ndahen, megjithëse duhet të kemi parasysh se janë të mundshëm edhe kombinimet e formave të veçanta.

1. Çrregullimet e enëve të gjakut

Enët e gjakut marrin pjesë në hemostazë me *kontrahimin* e tyre pas lëndimit. Faktorët kryesorë të shtangimit të enës së lënduar të gjakut janë: a) Reflekset lokale nervore, të cilat kanë prejardhje nga vendi i lëndimit dhe b) Substancat vazoaktive, të cilat lirohen nga trombocitet (serotonina, tromboksani A_2 dhe fibrinopeptidi B, me çka rajoni i spazmit mund të zgjerohet rreth vendit të lënduar.

Ekzistojnë ndarje të ndryshme të çrregullimit të enëve të gjakut, por të gjitha mund të klasifikohen në ato të *lindura* dhe *të fituara.*

Në mesin e çrregullimeve të lindura, duhet të përmenden dy sëmundje të trashëguara, relativisht të rralla, sëmundja e Rendu-Osler-Weber dhe sindromi i Ehlers-Danlos-it. Në sëmundjen e Rendu-Osler-Weber-it (teleangiektazia hemoragjike e trashëguar), çrregullimi përfshinë arteriolet, kapilarët dhe venulat, të cilat bëhen shumë të holla andaj kanë predispozicion për zgjerim dhe pëlcitje. Muri i hollë i enës së gjakut, i cili ndonjëherë përbëhet vetëm nga endoteli, nuk ka aftësi për kontrahim pas lëndimit, e kjo në këtë sëmundje shkakton gjakderdhje. Gjakderdhja në sindromin e Ehlers-Danlos-it (shih kapit. e 23-të, I. A1a), të cilin e karakterizojnë çrregullimet e kolagjenit dhe të indit lidhor, janë pasojë e mungesës së indit lidhor përreth enëve të gjakut dhe zvogëlimit të rezistencës së lëkurës ndaj ngacmimeve për shkak të lëndimit.

Ndryshimet e fituara vaskulare mund të kenë shkaqe të ndryshme. Purpura e Schönlein-Henoch-ut (anafilaktoide) është sëmundje sistemike me etiologji alergjike. Përmendet mundësia e tejndieshmërisë ndaj baktereve apo medikamenteve, procesi autoimun i drejtuar kundër endotelit të arterieve, si dhe tejndieshmëria e formës së Arthus-it, me ç'rast imunokomplekset fundrrohen në murin e enës së gjakut. Pa marrë parasysh shkakun, gjakderdhjet janë pasojë e procesit inflamator, i cili përfshinë enët e gjakut; ato janë të rrethuara me neutrofile, mononukleare dhe eozinofile, dhe përfundimisht nekrotizojnë.

Gjatë lupusit eritematoz (shih kapit. e 14-të, III. B5g), zë fill vaskuliti dhe dëmtimi i enëve të gjakut.

Gjakderdhjet për shkak të çrregullimeve vaskulare mund të jenë pasojë e ngjarjeve joalergjike, purpurat mund të zënë fill për shkak të ushqyeshmërisë së dobët; shembull tipik është skorbuti, sëmundje e shkaktuar me mungesën e vitaminës C (shih kapit. e 23-të, I. A1b). Gjakderdhjet në skorbut, zënë fill për shkak të krijimit të çrregulluar të kolagjenit dhe deponimit të substancës cementoze midis qelizave endoteliale, gjë kjo e cila enët e gjakut, posaçërisht kapilarët i bënë shumë joelastike. Ndryshimet e funksionit të trombociteve po ashtu i kontribuojnë gjakderdhjeve në skorbut. Për shkak të atrofisë së fijeve kolagjene zënë fill dhe gjakderdhjet në lëkurë të njerëzve të moshuar (purpura senile). Purpura senile mund të zërë fill pas mjekimit të gjatë me kortikosteroide, apo në sëmundjen e Cushing-ut (purpura steroide).

2. Çrregullimet e funksionit të trombociteve

Trombocitet (pllakëzat e gjakut), krijohen në palcën kockore me zbërthimin e megakariociteve, të cilat me veprimin e trombocitopoetinës krijohen prej qelizave amë të padiferencuara. Megakariocitet janë qeliza të mëdha në të cilat zë fill endomitoza, me ç'rast ndahen bërthamat, por jo edhe vet qelizat. Rezultat i kësaj është qeliza me shumë bërthama; trombocitet janë pjesëza të citoplazmës së megakariocitit, me mebranë e cila është krijuar ashtu që është shkaktuar invaginimi i membranës së megakariocitit. Prej numrit të gjithëmbarshëm të trombociteve, përafërsisht një e treta e tyre është në shpretkë, kurse dy të tretat në qarkullim; trombocitet të cilat janë në shpretkë, mund të shërbejnë si rezervë. Në membranën e trombocitit gjenden glikoproteinat e ndryshme; ca prej tyre (GPIb dhe kompleksi GPIIb-IIIa), kanë rolin e receptorit për materiet të cilat kanë funksion të rëndësishëm në procesin e hemostazës. Fosfolipidet e membranës bëjnë pjesë drejtpërdrejtë në procesin e koagulimit të gjakut, kurse shërbejnë si burim i aciudit arakidonik, prej të cilit nën ndikimin e ciklooksigjenazës, krijohet tromboksani A_2. Me mobilizimin e kalciumit brendaqelizor, ky bashkëdyzim mundëson sekretimin e substancave të ndryshme nga trombociti. Përveç kësaj, në membranën e trombocitit janë të adsorbuar faktorët e V, VIII dhe IX të koagulimit si dhe proteinat (trombastenina) dhe enzimet e ndryshme. Kokërzat në trombocite përmbajnë serotoninë, ADP, fibrinogjen, faktorët trombocitarë, faktorin e von Willebrandit (v-WF), kalcium dhe enzime të ndryshme. Numri normal i trombociteve në gjakun periferik është 2 - 4 x 10^{11}/L. Trombocitet marrin pjesë në disa mënyra në procesin e hemostazës: a) Me substancat vazokonstriktive (seroto-nina, tromboksani A_2) që i përmbajnë, kontribuojnë në kontrahimin e enës së lënduar të gjakut, b) Në kontakt me indin e dëmtuar bëhen të ngjtshëm dhe ngjiten për te, e pastaj, pas agregimit, në vendin e dëmtuar mundësohet krijimi i çepit trombocitar; agregimin e ndihmon trombina si dhe substancat të cilat lirohen nga trombocitet e aktivuara (ADP, tromboksani A_2, serotonina). Para agregimit trombocitet marrin formën e rrumbullakët me zgjatime. Që vërtetë të shkaktohet agregimi, në sipërfaqe të trombocitit duhet të gjendet kompleksi GPIIb-IIIa, i cili vepron si receptor për fibrinogjen; lidhja e fibrinogjenit për sipërfaqën e trombocitit

është parakusht për agregimin e tyre; c) Në kontakt me indin e dëmtuar lirojnë fosfolipidet (faktori i 3-të trombocitarë), i cili merrë pjesë në mekanizmin e brendshëm të koagulimit të gjakut; ç) Në sipërfaqen e tyre protrombina shndërrohet në trombinë; d) Janë të nevojshme në procesin e retrahimit të koagulumit. Andaj është e kuptueshme që funksioni i çrregulluar i trombociteve me mekanizëm të ndryshëm shkakton predispozicion për gjakderdhje.

Çrregullimet e trombociteve, mund të jenë kualitative dhe kuantitative. Në mesin e çrregullimeve kuantitative, mund të dallojmë zvogëlimin (trombocitopenia) dhe rritjen e numrit të trombociteve (trombocitemia).

a) Çrregullimet sasiore të trombociteve

aa) Trombocitopenitë

Nëse numri i trombociteve bie nën 10^{11}/L, bëhet fjalë për trombocitopeninë. Ekzistojnë tre faktorë të trombocitopenisë: krijimi i zvogëluar i trombociteve, zbërthimi i shtuar i trombociteve (ky është shkaku më i shpeshtë i trombocitopenisë) dhe ndarja e tepruar e trombociteve (sekuestrimi) (tab. 24-7). Në dy grupet e para i dallojmë çrregullimet e fituara dhe të lindura. Krijimi i zvogëluar gjithëherë është i përcjellë me numrin e zvogëluar të trombociteve në gjakun periferik, kurse zbërthimi i tepërt mund të kompensohet me trombocitopoezën e sforcuar në palcën kockore.

Tabela 24-7. *Ndarja e trombocitopenive*

KRIJIMI I ZVOGËLUAR I TROMBOCITEVE	të trashëguara	sindromi i Fanconit sindromi Wiscott-Aldrich
	të fituara	aplazioni i palcës koc-kore, infiltrimi i palcës kockore, etanoli, barërat, hormonet, deficiti i vitaminës B_{12} dhe deficiti i acidit folik
ZBËRTHIMI I SHTUAR I TROMBOCITEVE	të lindura	senzibilizimi i nënës me antigjenet trombocitare të fetusit, autoimunizimi i nënës
	të fituara	purpura idiopatike trombocitopenike, barërat, transfuzioni i gjakut, purpura trombocitopeni-ke trombotike
SEKUENSTRIMI I SHTUAR I TROMBOCITEVE		hipersplenizmi

Trombocitopenitë për shkak të krijimit të zvogëluar të trombociteve

Çrregullimet e trashëguara, për shkak të të cilave zë fill trombocitopenia janë shumë të rralla. Në këtë grup bëjnë pjesë disa sëmundje, të cilat trashëgohen në mënyra të ndryshme dhe të cilat me mekanizma të ndryshëm shkaktojnë trombocitopeni.

Për trombocitopenitë, të cilat trashëgohen në mënyrë autosome, janë karakteristike trombocitet e mëdha të cilat mund të tregojnë edhe çrregullime funksionale. Mënyra e trashëgimit të trombocitopenive të tilla mund të jetë dominante apo recesive. Konsiderohet se njëri nga shkaqet e lajmërimit të trombociteve të mëdha është çrregullimi i zbërthimit të megakariociteve në palcën kockore. Trombocitopenia mund të jetë pasojë edhe e aplazionit të trashëguar të palcës kockore (Sindromi i Fankonit) që trashëgohet në mënyrë autosome recesive. Sindromi i Wiscott-Aldrich-it është sëmundje e cila trashëgohet në mënyrë recesive me gjenin në kromozomin X. Fjala është për mangësinë e sistemit imunologjik, të cilën e përcjellin edhe ndryshimet degjenerative të megakariociteve dhe trombociteve.

Trombocitopenitë e fituara mund të jenë pasojë e mangësisë së megakariociteve në palcën kockore, apo e çrregullimit të pjekurisë së tyre. Në grupin e parë bëjnë pjesë të gjitha gjendjet në të cilat çrregullimi themelor është aplazioni i palcës kockore, pa marrë parasysh në çfarë mënyre është shkaktuar (rrezatimi jonizant, disa medikamente, zëvendësimi i qelizave të palcës kockore me ind lidhor apo me qeliza malinje). Pjekuria e çregulluar mund të shkaktohet me etanol, pastaj me disa medikamente (klorotiazidi) dhe hormone (estrogjenet), të cilat inkibojnë trombocitopoezën. Medikamentet të cilat i merr nëna gjatë shtatzënisë, mund të shkaktojnë trombocitopeni kaluese te të posalindurit. Edhe mungesa e vitaminës B_{12} dhe acidit folik, mund ta çrregullojë krijimin normal të trombociteve.

Trombocitopenitë për shkak të zbërthimit të sforcuar të trombociteve

Në këtë grup sëmundjesh, përkundër atij të mëparmit, numri i megakariociteve në palcën kockore më së shpeshti është normal, apo bile edhe i rritur, kurse është shprehje e kompensimit të numrit të zvogëluar të trombociteve në periferi. Në këtë grup i dallojmë çrregullimet e lindura (por jo edhe të trashëguara) nga ato të fituarat.

Trombocitopenitë e lindura, të shkaktuara me zbërthimin e sforcuar të trombociteve, më së shpeshti janë pasojë e reakcionit imunologjik të nënës ndaj trombociteve të fetusit. Ekzistojnë dy mekanizma të zanafillës së këtyre trombocitopenive. Në njërin, shkaktohet sensibilizimi i nënës me antigjene trombocitare të frytit. Fjala është pra, për gjendjen e cila është e ngjashme sipas patogjenezës me eritroblastozën fetale, por duhet theksuar se antigjenet trombocitare dallojnë nga antigjenet e sistemit Rh, kështu që pajtueshmëria në Rh nuk eliminon mospajtueshmërinë në antigjenet trombocitare dhe anasjelltas. Shkaku i dytë i trombocitopenisë së lindur janë antitrupat e krijuara në shtatzënat si pasojë e procesit autoimun (purpura idiopatike trombocitopenike). Kundërtrupat e tilla përmes placentës kalojnë në qarkullimin egjakut të fetusit dhe shkaktojnë zbërthimin e trombociteve të tij.

Çrregullimet e fituara të numrit të trombociteve për shkak të zbërthimit të sforcuar janë pasojë e shkaqeve të

ndryshme. Vend të veçantë në mesin e trombocitopenive të tilla zë purpura idiopatike trombocitopenike. Etiologjia e sëmundjes nuk është e shpjeguar plotësisht, por mekanizmat imunologjikë me siguri kanë rëndësi të madhe. Me emërtimin purpura idiopatike trombocitopenike, rëndom nënkuptohet forma kronike e sëmundjes, e njohur si sëmundja e Werlhof-it. Vështrimet e shumta flasin se në shumë pacientë shkaku i sëmundjes së Werlhofit janë autokundërtrupat, të cilat sulmojnë megakariocitet dhe trombocitet (GPIb dhe GPIIb-GPIIIa). Splenektomia është mënyrë e suksesshme e mjekimit të sëmundjes së Werlhofit, meqë me këtë intervenim largohet njëri nga vendet kryesore të sintezës së kundërtrupave. Diç më e ndryshme është forma akute e purpurës idiopatike trombocitopenike. Te këta pacientë, kryesisht nuk mund të zbulohen kundërtrupat. Meqë formës akute rëndom i paraprinë ndonjë infekcion, konsiderohet se sëmundja shkaktohet me imunokomplekse, të cilat i krijojnë antigjenet e shkaktarit të infekcionit dhe kundërtrupat kundër këtyre antigjeneve. Imunokomplekset do të lidhen për trombocite, të cilat pas aktivimit të komplementit do të fagocitohen apo do të lizohen.

Edhe disa medikamente mund të shkaktojnë zbërthimin e sforcuar të trombociteve, Megjithëse është i mundur veprimi i drejtpërdrejtë toksik i medikamenteve në trombocite, shkak shumë më i shpeshtë i zbërthimit të trombociteve është tejndieshmëria në medikamente. Trombocitet mund të dëmtohen pas adsorbimit të molekulës së medikamentit në membranën e tyre dhe shkaktimit të reakcionit imunologjik (forma II e tejndieshmërisë), apo me lidhjen e imunokompleksit për membranën e trombociteve; molekulet e medikamentit dhe kundërtrupave kundër këtyre molekuleve krijojnë imunokomplekse në plazmë, kurse trombocitet janë "shikues të pafajshëm" (forma III e tejndieshmërisë). Ngjarjet imunologjike janë përgjegjëse edhe për trombocitopeninë pas transfuzionit të gjakut. Siç kemi thënë, ekziston sistemi i antigjeneve trombocitarë, të cilat mund të shkaktojnë sensibilizimin dhe reakcionin imunologjik, e kjo rezulton me lizën e trombociteve të dhëna. Është interesante se mund të zërë fill edhe liza e trombociteve të marrësit, me gjasë për shkak të adherimit të imunokompleksit për këto trombocite.

Trombocitopenia mund të shkaktohet me shpenzimin e madh të trombociteve në purpurën trombocitopenike trombotike; fjala është për vaskulitin e përcjellur me fundërrimin e fibrinës dhe hialinës, në të cilat ngjiten eritrocitet dhe trombocitet. Trombocitet mund të shpenzohen për së tepërmi edhe në koagulimin e diseminuar intravaskular (shih kapit. e 22-të, II. B4b) apo gjatë dëmtimit masiv të enëve të vogla të gjakut.

Trombocitopenitë për shkak të sekuestrimit të shtuar të trombociteve

Shpretka është vend ku normalisht zë fill sekuestrimi dhe zbërthimi i qelizave të gjakut. Nëse shpretka është e rritur, edhe sekuestrimi i trombociteve do të jetë më i madh: gjendja e tillë quhet hipersplenizmi (shih pikën V).

ab) Trombocitozat

Rritja e numrit të trombociteve në gjakun periferik, mund të jetë pasojë e çrregullimit parësor në palcën kockore apo pasojë dytësore e disa ngjarjeve të tjera patologjike. Për trombocitozën bëhet fjalë kur numri i trombociteve në gjakun periferik është më i madh se 5 x 10^{11}/L.

Trombocitozat parësore

Trombocitozat parësore hemoragjike apo trombocitemia esenciale është pasojë e gufimit të pakontrolluar në palcën kockore. Andaj, kjo gjendje, shpesh malinje, klasifikohet në sëmundjet mieloproliferative; shkaku i gufimit malinj nuk është i njohur. Numri i trombociteve në gjakun periferik mund të rritet edhe deri në 10^{12}/L. Trombocitoza parësore ekziston edhe në policiteminë e vërtetë, si dhe në fazën fillestare të leukemisë kronike mieloide, meqë në këto gjendje pos gufimit të brezit eritroid dhe granulocitar, gufon edhe brezi trombocitar. Është interesante se për trombocitozën parësore janë karakteristikë gjakderdhjet voluminoze e jo predispozicioni për trombozë; gjakderdhjet me gjasë janë pasojë e jonormaliteteve funksionale të trombociteve (agregimi më i dobët, aktiviteti i zvogëluar dhe lirimi i ADP). Tromboembolitë ekzistojnë në një numër proporcionalisht të vogël.

Trombocitozat dytësore

Një numër bukur të madh sëmundjesh i përcjell edhe trombocitoza, por shkaku i trombocitozës së tillë nuk është i njohur. Për këtë arsye, do të kufizohemi vetëm në numërimin e gjendjeve më të rëndësishme të tilla. Këto janë tumoret e ndryshme malinje, anemitë, sëmundjet e indit lidhor, gjendjet pas splenektomisë. Edhe trombocitozat dytësore mund të përcillen me gjakderdhje. Konsiderohet se shkak i këtyre është mbyllja e kapilarëve me agregatë të trombociteve që shkakton dëmtim të murit të kapilareve.

b) Çrregullimet cilësiore të trombociteve

Në këtë grup të çrregullimeve (të quajtur edhe trombocitopatitë), numri i trombociteve në gjakun periferik kryesisht është normal, por janë të ndryshuara vetitë e tyre funksionale. Kjo ndonjëherë mund të jetë e përcjellur edhe me ndryshime morfologjike. Edhe në këto çrregullime mund të dallojmë ato të trashëguara dhe të futuara.

ba) Çrregullimet e trashëguara

Adheziviteti i pamjaftuar i trombociteve në sindromin e Soulier-it bartet në mënyrë autosome deminante. Në gjak janë prezent trombocitet shumë të mëdha, që tregojnë edhe disa çrregullime të agregimit. Shkaku i çrregullimit është mungesa e receptorëve GPIb në trombocite. Për adherimin normal të trombociteve pranë dëmtimit të endotelit, është e nevojshme që faktori i v. Willebrandit, i cili krijohet edhe në qelizat endoteliale, të lidhet në njëren anë për kolagjenin nga endoteli, kurse në anën tjetër për receptorin GPIb në trombocite. Për të kryer këtë funksion, FvW duhet të jetë në formë të polimerit me masë të madhe molekulare. Nëse në gjak ekziston koncentrimi normal i FvW, por pa formë polimerike, adherimi i trombociteve është i pamundshëm, kështu që mund të shkaktohet çrregullimi i koagulimit (forma IIa e sëmundjes së Willebrandit). FvW mundëson edhe agregimin e trombociteve nën ndikimin e antibiotikut ristocetinës. Paaftësia e agregimit të trombociteve pranë adhezivitetit normal të tyre dhe lirimit të ADP, është çrregullimi kryesor në sëmundjen e Glanzmann-it (trombastenisë), e cila bartet në mënyrë autosome recesive. Pacientët e tillë nuk kanë në trombocite receptorin GPIIb-IIIa apo ai ekziston por nuk është efikas. Në këtë sëmundje është çrregulluar shumë edhe retrahimi i koagulumit, që shpjegohet me çrregullimin e metabolizmit të glukozës dhe të krijimit të ATP apo me mungesën e proteinave kontraktile në membranën trombocitare. Në disa forma kualitative të çrregullimeve të trombociteve mund të ekzistojnë pengesa në agregimin e trombociteve me veprimin e ADP, si dhe në lirimin e substancave funksionalisht të rëndësishme nga trombocitet, para së gjithash ADP dhe faktorit të tretë trombocitar. Lirimi i çrregulluar i ADP mund të jetë pasojë e pamundësisë së sintetizimit të ADP apo pamundësisë së lirimit të ADP të krijuar.

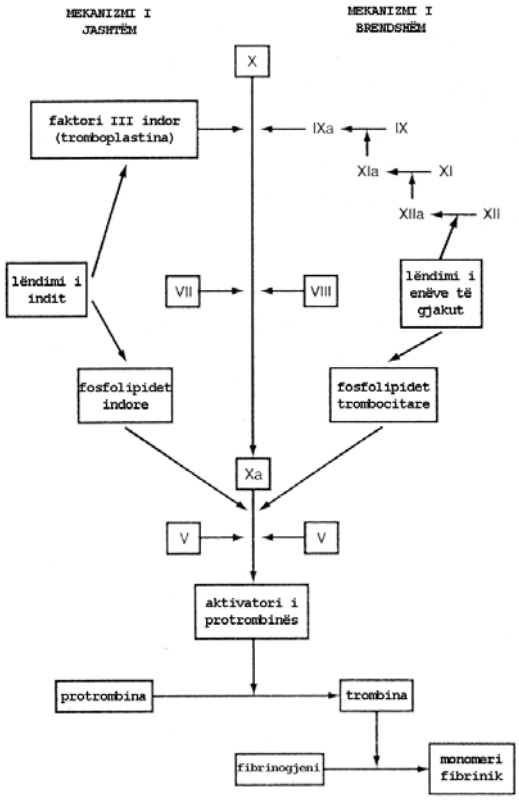


Figura 24-8. *Mekanizmi i koagulimit të gjakut. Me shkronjën "a" janë shënuar format aktive të faktorëve të koagulimit*

bb) Çrregullimet e fituara

Midis gjendjeve të shumëta të përcjellura me trombocitopati, duhet theksuar aftësinë e çrregulluar të adhezivitetit dhe agregimit të trombociteve në uremi, të shkaktuar me gjasë me metabolite të cilat grumbullohen në gjakun e pacientëve të tillë, si dhe veprimi inhibitor i acidit acetilsalicilik në ciklooksigjenazën trombocitare, që pengon në mënyrë ireverzibile krijimin e tromboksanit A_2. Për shkak të mungesës së tromboksanit A_2, është bërë i pamundur lirimi i substancave nga trombocitet, si dhe aktivimi e agregimi i trombociteve.

3. Çrregullimi i faktorëve plazmatikë të koagulimit të gjakut

Koagulimi i gjakut është proces i ndërlikuar, në të cilin marrin pjesë shumë faktorë, të cilët janë dhënë në tabelen 24-8. Ky proces rëndom ndahet në tri faza (fig. 24-8). Në fazën e parë, me mekanizmin e jashtëm, gjegjësisht të brendshëm, aktivohet faktori X. Faktori X aktiv, së bashku me faktorin V dhe fosfolipidet indore (në mekanizmin e jashtëm), gjegjësisht trombocitare (në mekanizmin e brendshëm), vepron si aktivator i protrombinës. Për t`u aktivuar faktori X me mekanizmin e jashtëm, është e nevojshme që në të bashkërisht të veprojnë faktori III indor, i cili lirohet nga endoteli i lënduar vaskular dhe faktori VII, në prezencën e fosfolipideve indore. Aktivimi i faktorit X me mekanizmin e brendshëm është diç më i ndërlikuar dhe vijon me mekanizëm kaskadik. Në faktorin X duhet të veprojnë faktori IX, faktori VIII dhe fosfolipidi trombocitar (i quajtur faktori i 3-të trombocitar). Aktivimi i faktorit IX bëhet me veprimin e faktorit XI të aktivuar, ndërsa aktivimi i faktorit XI me veprimin e faktorit XII të aktivuar. Faktori XII i aktivuar aktivohet në kontakt me fijet kolagjene të enës së lënduar të gjakut. Në fazën e dytë të koagulimit, aktivatori i protrombinës shkakton shndërrimin e protrombinës në trombinë, kurse në të tretën trombina shndërron fibrinogjenin në fibrinë. Në shumicën e vendeve në procesin e koagulimit janë të nevojshëm edhe jonet e kalciumit. Pas krijimit të koagulumit, ky mund të organizohet me indin lidhor apo të shkrihet. Shkrirja e koagulumit është pasojë e aktivimit të sistemit fibrinolitik. Shkurtimisht, aktivatorët e ndryshëm shndërrojnë plazminogjenin në plazminë e kjo pastaj zbërthen fibrinën në produktet e zbërthimit të saj. Aktivatorët më të rëndësishëm janë aktivatorët indorë (enorë) të plazminogjenit dhe urokinaza (fig. 24-9).

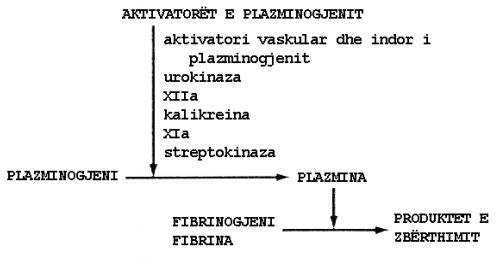


Figura 24-9. *Mekanizmi i fibrinolizës*

Tabela 24-8. *Faktorët e koagulimit; për disa prej tyre janë dhënë edhe sinonimet*

I.	fibrinogjeni
II.	protrombina
III.	tromboplastina indore
IV.	jonet e kalciumit
V.	proakcelerina; faktori labil, Ac-G
VII.	prokonvertina, akceleratori i shndërrimit të protrombinës së serumit; SPCA; autoprotrombina I
VIII.	faktori antihemofilik, AHF; globulina antihemofilike; AHG
IX.	përbërësi i tromboplastinës plazmatike; PTC, faktori i Christmasit; CF; autoprotrombina II
X.	faktori i Stuartit; faktori i Prowerit; faktori i Stuart-Prowerit; autoprotrombina III
XI.	afaktori i Hagemanit
XII.	faktori i stabilizimit të fibrinës

Çrregullimet e faktorëve plazmatikë të koagulimit mund të ndahen në ato të trashëguara dhe të fituara.

a) Çrregullimet e trashëguara

Janë përshkruar deficitet e trashëguara të gati të gjithë faktorëve, të cilët bëjnë pjesë në procesin e koagulimit të gjakut. Mënyra e trashëgimit është e ndryshme; disa deficite janë shumë të rralla (faktorët V, VII, X, XI, XII, protrombina), kështu që nuk do t'i përshkruajmë veçmas.

Midis deficitit të trashëguar të koagulimit, më e rëndësishmja është mungesa e faktorit VIII. Faktori VIII është proteinë e cila në gjak gjendet në kompleks me FvW. Faktori VIII është përgjegjës për funksionin e koagulimit, kurse e mbikëqyrë gjeni në kromozomin X. FvW, i cili është i rëndësishëm për adherimin e trombociteve, është në mbikëqyrjen e gjenit autosom.

Deficiti i kompleksit faktori VIII-FvW, mund t`i shkaktojë dy sëmundje, hemofilinë A dhe sëmundjen e von Willebrandit.

Te pacientët me hemofilinë A është çrregulluar funksioni i faktorit VIII, që është pasojë e çrregullimit të gjenit në kromozomin X. Ky çrregullim mund të manifestohet me mungesën e plotë të F VIII apo me sintetizimin e faktorit VIII të ndryshuar, i cili nuk mund të kryen rolin e vet në procesin e koagulimit, por megjithatë reagon me kundërtrupa kundër faktorit VIII normal. Andaj, hemofilia A trashëgohet përmes gjenit në kromozomin X dhe atë në mënyrë recesive. Për shkak të mënyrës së tillë të trashëgimit, nga hemofilia A sëmuhen vetëm meshkujt, kurse femrat bartin gjenin e ndryshuar në pasardhësit e tyre. Edhe pse ekziston nundësia që hemofilinë A ta kanë edhe femrat (vajzat e meshkujve të sëmurë dhe femrave bartëse), kjo ndodhë jashtëzakonisht rrallë. Fëmijët e gjinisë mashkullore të meshkujve të sëmurë janë plotësisht të shëndoshë dhe nuk mund t`ua përcjellin sëmundjen fëmijve të vet.

Sëmundja e von Willebrandit po ashtu është pasojë e funksionit jonormal të kompleksit faktori VIII-FvW, por patogjeneza e saj nuk është plotësisht e qartë. Edhe pse ekzistojnë disa forma të sëmundjes, e përbashktë për të gjitha është se përveç kohës së zgjatur të gjakderdhjes, janë të çrregulluara që të dyja pjesët e kompleksit. Disa forma të sëmundjes, karakterizohen me çrregullime të funksioneve të trombociteve (adherimi i zvogëluar dhe agregimi i çrregulluar në prezencën e ristocetinës); këto nuk janë pasojë e çrregullimit në vet trombocitet, por janë të shkaktuara me mungesën e polimereve të fvW.

Hemofilia B (Sëmundja e Christmas-it), është mungesë e trashëguar e faktorit IX e cila bartet në mënyrë recesive përmes gjenit në kromozomin X. Edhe në këtë lloj të hemofilisë, ekzistojnë format e ndryshme të sëmundjes, qoftë sipas pasqyrës klinike, qoftë për kah shkalla e mungesës së faktorit IX.

Çrregullimet e trashëguara të sintezës së fibrinogjenit, mund të manifestohen si mungesë e fibrinogjenit (afibrinogjenemia), kur gjaku nuk mund të koagulohet fare, si pakësim i sasisë së fibrinogjenit (hipofibrinogjenemia), apo si krijim i fibrinogjenit me ndërtim jonormal (disfibrinogjenemia) i cili nuk mund ta kryejë funksionin e vet në koagulimin e gjakut; në këtë rast, gjaku pasi që të shtohet trombina koagulohet tepër ngadalë. Edhe mungesa e trashëguar e faktorit XIII (faktori i stabilizimit të fibrinës), mund të jetë sasiore dhe cilësore.

b) Çrregullimet e fituara

Shkaqet e mungesës së fituar të faktorëve të koagulimit mund të jenë sëmundjet e mëlçisë, mungesa e vitaminës K, prania e inkibitorëve të ndryshëm, si dhe shpenzimi i tepërt i faktorëve të veçantë.

Meqë shumica e faktorëve të koagulimit krijohen në qelizat e mëlçisë, është e kuptueshme se gjatë çrregullimeve të funksionit të mëlçisë, të gjithë këta faktorë mund të janë decifientë (shih kapit. e 30-të, I. B).

Vitamina K është e nevojshme për pjesën përfundimtare të sintezës së faktorit VII, IX, X dhe protrombinës në mëlçi, kështu që si pasojë e hipovitaminozës K, do të jetë deficiti i këtyre faktorëve. Ekzistojnë dy shkaqe kryesore të hipovitaminozës K: shkatërrimi i florës së zorrëve, p.sh. me antibiotikë (meqë bakteret në zorrë sintetizojnë pjesën kryesore të vitaminës K të nevojshme për organizmin) dhe absorbimi i çrregulluar i yndyrnave nga trakti digjestiv, p.sh. për shkak të verdhës obstruktive (meqë vitamina K është e tretshme në yndyrë). Hipovitaminoza K është dukuri fiziologjike te të posalindurit dhe shkak i sindromit hemoragjik te të posalindurit. Shkak i kësaj dukurie është steriliteti i zorrëve të të posalindurit, si dhe papjekuria funksionale e qelizave të mëlçisë së tyre. Andaj, sindromi hemoragjik i të sapolindurve mund të pengohet me dhënien e vitaminës K të posalindurit, apo nënës para lindjes.

Në gjak ekzistojnë inkibitorët, të cilët normalisht inaktivojnë tepricën e faktorëve të aktivuar dhe në këtë mënyrë e pengojnë zgjerimin e procesit të koagulimit jashtë rajonit në të cilin është lënduar ena e gjakut. Mirëpo, inaktivimi mund të zërë fill edhe për shkak të krijimit të inkibitorëve, të cilët normalisht nuk gjenden në gjak. Kjo ngjanë para së gjithash gjatë autoimunizimit

në faktorët e ndryshëm të koagulimit, si dhe te paraproteinemitë, kur proteinat patologjike i lidhin jonet e kalciumit apo ndonjë faktorë tjetër të koagulimit. Edhe pse është përshkruar inkibimi i të gjithë faktorëve të koagulimit, ai më së shpeshti ka të bëjë me faktorin VIII. Kundërtrupat kundër faktorit VIII te hemofilikët, mund të lajmërohen si pasojë e imunizimit me faktorin VIII, të cilin këta pacientë e marrin për mjekim, pastaj te pacientët të cilët vuajnë nga ndonjë sëmundje tjetër autoimune, apo pa ndonjë arsye të dukshme. Pjesa e molekulës kundër së cilës janë të drejtuar kundërtrupat më së shpeshti është VIIIC e në këtë rast edhe pasqyra klinike i përgjigjet pasqyrës së hemofilisë A.

Shpenzimi i tepërt i faktorëve të koagulimit, ka të bëjë kryesisht me dukurinë e fibrinogjenolizës. Kjo mund të zërë fill në disa mënyra. Po që se aktivohen për së tepërmi fibrinolizina (plazmina), ajo do të zbërthejë me aktivitetin proteolitik fibrinogjenin. Shkaqet e fibrinolizës së këtillë mund të jenë insuficienca e mëlçisë (për arsye se pakësohet sinteza e faktorit, i cili e inaktivon plazminën dhe për shkak se nuk inaktivohen aktivatorët e ndryshëm të plazminogjenit) dhe tumorët e ndryshëm (prej qelizave malinje mund të lirohen enzimet proteolitike, të cilët e zbërthejnë fibrinogjenin). Duhet theksuar se në rast të inaktivimit të shtuar të fubrinolizinës, mund të zërë fill edhe zbërthimi i faktorëve tjerë të koagulimit. Shkaku tjetër i shpenzimit të tepruar të faktorëve të koagulimit është koagulimi i diseminuar intravaskular, dukuri e ndërlikuar me shkaqe dhe pasoja të ndryshme (shih kapit. e 22-të, II. B4).

4. Karakteristikat e formave të veçanta të predispozicionit për gjakderdhje

Nga pasqyrimi i sindromit hemoragjik, është e qartë se çrregullimet mund të shkaktohen në vendet e ndryshme të procesit të ndërlikuar të hemostazës. Andaj, është e kuptueshme se sëmundjet e veçanta, të cilat bëjnë pjesë në këtë sindrom, do të manifestohen me mënyrën e caktuar, karakteristike të gjakderdhjes. Gjakderdhjet sipas formës së tyre mund të ndahen në dy grupe të mëdha. Njërin e gjejmë në çrregullimet vaskulare dhe trombocitare: këto janë gjakderdhjet e imta, sipërfaqësore, në formë pikash, nga kapilarët, të quajtura petehie, të cilat shpesh lajmërohen në pjesët e poshtme të trupit, si dhe në vendet e shtypjes në lëkurë. Gjakderdhjet e tilla rëndom janë të përcjellura edhe me gjakderdhje në mukoza, të cilat mund të janë në formë petehiesh, por edhe voluminoze (gjakderdhjet nga hunda apo gingiva). Me bashkimin e më shumë petehieve, krijohet gjakder-dhja e cila quhet purpurë. Në çrregullimet e faktorëve të koagulimit janë karakteristike gjakderdhjet më volumi-noze dhe më të thella, pa lokalizim tipik. Edhe pse shihen në vendet e rënies apo ndonjë lëndimi tjetër, gjakderdhjet e tilla zënë fill edhe spontanisht; nëse janë të lokalizuara në indin nënlëkuror, quhen ekhimoza. Gjakderdhjet në nyje janë posaçërisht karakteristike për hemofilinë.

Pos formës së gjakderdhjes, edhe testet e ndryshme laboratorike, të cilët janë tregues të veprimtarisë funksionale të faktorëve të veçantë të hemostazës, në disa forma të sindromit hemoragjik do të jenë të ndryshuar në mënyrë karakteristike. Teknika e bërjes së testeve të veçanta është e përshkruar në pjesën e posaçme (VI). Këtu do të përmendim vetëm domethënien e testeve më të rëndësishme. Koha e gjakderdhjes është masë e gjendjes së enëve të gjakut, si dhe numrit dhe funksionit të trombociteve, por vetëm në bazë të zgjatjes së kohës së gjakderdhjes nuk mund të thuhet se për cilin nga këto dy çrregullime bëhet fjalë. Koha e protrombinës (PT) është e zgjatur kur ekziston deficiti i faktorëve V, VII, X, protrombinës dhe fibrinogjenit. Koha parciale tromboplastinike (PTT) dhe koha e aktivizuar parciale tromboplastinike (APTT) janë masë e funksionit të mekanizmit të brendshëm të koagulimit, si dhe pjesës së mekanizmit të përbashkët të brendshëm dhe të jashtëm. Për këtë arsye, kjo kohë do të jetë e zgjatur në rastin e mungesës së faktorit V,VIII, IX, X, XI, XII, protrombinës dhe fibrinogjenit. PT më e gjatë pranë PTT normale, shënon mungesën e faktorit VII, kurse zgjatja e njëkohshme e PT dhe PTT, mungesën e faktorit V, X, protrombinës dhe fibrinogjenit. Në rastin e fundit, për dallim të mëtejmë mund të shërbejë përcaktimi i kohës trombinike, e cila shprehë aftësinë e shndërrimit të fibrinogjenit në fibrinë.

B. PREDISPOZICIONI PËR KOAGULIMIN E GJAKUT

Përkundër sindromit hemoragjik, ekzistojnë gjendjet në të cilat është i shtuar predispozicioni për koagulimin e gjakut. Pasojat e gjendjeve të tilla mund të manifestohen si trombozë apo emboli. Për trombozë bëhet fjalë kur në një enë të gjakut ekziston koagulumi i cili, në atë vend edhe është krijuar. Nëse ky koagulum, apo një pjesë e tijë, shkëputet dhe arrinë në një vend tjetër të sistemit vaskular, bëhet fjalë për embolinë. Sipas lokalizimit, trombozat mund të ndahen në ato arteriale dhe venoze. Vendimtare për krijimin e trombozave arteriale është dëmtimi i endotelit arterial, që mund të shkaktohet me veprimin e endotoksinës bakteriale, me dëmtim mekanik për shkak të qarkullimit turbulent të gjakut apo me imunokomplekse, të cilët fundrohen dhe e dëmtojnë endotelin. Në endotelin e dëmtuar adherojnë trombocitet dhe në këtë vend fillon krijimi i koagulumit. Mekanizmi i krijimit të trombit venoz është diç më i ndryshëm. Për shkak të qarkullimit relativisht më të ngadalshëm të gjakut, në vena mund të grumbullohen faktorët e veçantë të koagulimit të gjakut dhe të fillojnë procesin e koagulimit.

1. Mekanizmat e antikoagulimit

Në procesin e koagulimit, nuk marrin pjesë vetëm faktorët e koagulimit. Rol njësoj të rëndësishëm kanë edhe disa faktorë tjerë, të cilët në mënyrë të ndryshme e pengojnë koagulimin, gjegjësisht e shkrijnë koagulumin e krijuar. Andaj, gjendja e koagulabilitetit në të vërtetë varet nga baraspesha e këtyre dy grupeve të mëdha të faktorëve. Për mekanizmin e koagulimit është bërë fjalë në pjesën paraprake. Në proceset që janë përgjegjëse për pengimin e koagulimit marrin pjesë katër mekanizmat kryesorë:

a) Prostaciklina (PGI_2) është njëri nga produktet e ciklooksigjenuara të metabolizmit të acidit arahidonik (shih

kapit. e 10-të,III) e cila përveç veprimit vazodilatator, pengon adherimin dhe agregimin e trombociteve dhe në këtë mënyrë i kundërvihet veprimeve të tromboksanit A_2. Me veprimin e PGI_2 rritet përqëndrimi i cAMP në trombocite; kjo shton aktivitetin e pompës së kalciumit, kështu që zvogëlohet përqëndrimi i tij, i cili është shumë i nevojshëm për aktivimin e trombociteve. Prostaciklina krijohet në qelizat endoteliale të enëve të gjakut, kurse efektet e saja mund të intensifikohen me plazminë.

b) Antitrombina III është antikoagulanti kryesor fiziologjik, i cili vepron në atë mënyrë që lidhet për trombinën, por edhe me proteazat tjera të sistemit të koagulimit (Xa, IXa). Heparina dukshëm nxiton krijimin e kompleksit antitrombina III dhe trombina. Mirëpo, edhe në sipërfaqen e brendshme të murit të enëve të gjakut, ekzistojnë substancat të cilat i tajojnë qelizat endoteliale, kurse veprojnë ngjashëm me heparinën (p.sh. heparan-sulfati).

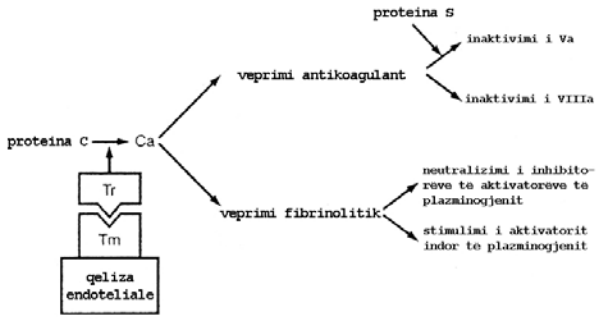


Figura 24-10. *Veprimi i proteinës C. tr = trombina; Tm = trombomodulina; Ca = forma e aktivuar e proteinës C.*

c) Proteina C është glikoproteinë, sinteza e së cilës varet nga vitamina K. Për të manifestuar veprimin antikoagulant, duhet të shndërrohet në formën aktive, Ca, gjë që ngjanë me ndërmjetësimin e trombinës. Ky shndërrim është dukshëm më i shpejtë në prezencën e trombomodulinës, e cila shërbenë si receptor për trombinën, kurse gjendet në qelizat e enëve të gjakut. Veprimi kryesor i Ca është inkibimi i faktorëve Va dhe VIIIa; inkibimi i faktorit Va ngjanë para së gjithash në sipërfaqen e trombociteve. Veprimi inkibitor i Ca mund të ndryshohet me proteinën S, e cila nxiton zbërthimin e faktorit V. Në anën tjetër, proteina e cila lidhë frakcionin C4b të komplementit, lidhet edhe për proteinan S dhe kështu e bënë të pamundshëm veprimin e përmendur. Ca vepron si antikoagulant edhe ashtu që në dy mënyra nxitë fibrinolizën: neutralizon inkibitorin e aktivatorit të plazminogjenit dhe shton aktivitetin e aktivatorit indor të plazminogjenit. Mekanizmi i veprimit të proteinës C, bëhet edhe më i ndërlikuar me zbulimin e inkibitorit të veçantë të proteinës C (fig. 24-10).

ç) Fibrinoliza është proces në të cilin shkrihet koagulumi i krijuar. Që të bëhet kjo, plazminogjeni nga plazma duhet të shndërrohet në plazminë, e cila pastaj zbërthen fibrinën në polipeptide të vogla. Shndërrimin e plazminogjenit në plazminë e mundësojnë aktivatorët e ndryshëm. Aktivatori indor i plazminogjenit, aktivatori kryesor në enët e gjakut, ka afinitet të madh për fibrinën, kështu që plazminogjeni shndërrohet në plazminë që në koagulumin e krijuar.

2. Çrregullimet e mekanizmave antikoagulante

Ekzistojnë dy forma të gjendjeve hiperkoagulante: parësore dhe dytësore. Format parësore, të cilat më së shpeshti janë të lindura dhe trashëgohen në mënyrë dominante, përfshijnë mungesat e definuara qartë të proteinave të veçanta, të cilat marrin pjesë në procesin e hemostazës. Këto mungesa mund të jenë sasiore dhe cilësore. Në gjendjet dytësore hiperkoagulabile klasifikohen çrregullimet e ndryshme klinike, të cilat e rrisin rrezikun e krijimit të tromboembolive (shtatzënia, koha postoperative) (tab. 24-9).

Tabela 24-9. *Çrregullimet kryesore të mekanizmave antikoagulante*

PARËSORË	DYTËSORË
mungesa e antitrombinës III	tumorët malinj
mungesa e proteinës C	shtatzënia dhe uerperiumi
mungesa e proteinës S	mjetet kontraceptive orale
fibrinoliza e pamjaftuar	sëmundjet mieloproliferative
- përqëndrimi i zvogëluar i plazminogjenit	sindromi nefrotik
- deficiti funksional i plazminogjenit	ngecja venoze
- mungesa e aktivatorit të plazminogjenit	
- inkibitorët e aktivatorëve të plazminogjenit	
- disfibrinogjenemitë	

Mungesa parësore e antitrombinës III, mund të jetë në dy forma kryesore. Nëse kemi të bëjmë me zvogëlimin e sintezës së antitrombinës III normale, janë të çrregulluara edhe testet imunologjike, edhe ato funksionale për përcaktimin e saj. Mungesa e tillë paraqitet te pacientët heterozigotë, kurse forma homozigote e sëmundjes duket se është inkompatibile me jetën. Në anën tjetër, mund të krijohet sasia normale e antitrombinës, e cila për shkak të ndërtimit të ndryshuar të molekulës është jofunksionale; në këtë rast, testet imunologjike për përcaktimin e përqëndrimit të antitrombinës mund të jenë normale.

Mungesat dytësore të antitrombinës mund të jenë pasojë e sindromit nefrotik, kur me urinë humben sasitë e mëdha të proteinave, pastaj te sëmundjet e përparuara të mëlçisë, si dhe në rastet kur shpenzohen sasitë më të mëdha të antitrombinës (tromboza, koagulimi i disemi-nuar intravaskular). Edhe marrja e mjeteve orale kontra-ceptive mund ta ulë përqëndrimin e antitrombinës III.

Janë përshkruar edhe mungesat parësore të proteinës C dhe S. Meqë sinteza e proteinës C varet nga vitamina K, gjendjet në të cilat është i çrregulluar furnizimi apo metabolizmi i saj, mund të shkaktojnë edhe mungesën e proteinës C.

Edhe procesi i fibrinolizës mund të çrregullohet për shkaqe të ndryshme. Shkrirja e koagulumit, nuk do të shkaktohet nëse nuk sintetizohet sa duhet plazminogjeni, nëse plazminogjeni i krijuar është funksionalisht i pamjaftuar, nëse nuk lirohet aktivatori i plazminogjenit indor në sasi të duhur, si dhe nëse janë prezent inkibitorët e aktivatorit të plazminogjenit. Çrregullimet e përmendura më së shpeshti janë të trashëguara. Në anën tjetër, edhe disa abnormalitete të fibrinogjenit (disfibrinogjenemia), mund të shkaktojnë tromboza. Kjo ndodh kur fibrina e krijuar nga fibrinogjeni, është rezistente në veprimin fibrinolitik të plazminës.

Në mesin e shkaktarëve të tromboembolive dytësore, duhet përmendur në radhë të parë tumorët malinj. Predispozicioni për trombozë është më i shprehur në rastin e disa tumorëve (tumorët e sistemit digjestiv, posaçërisht adenokarcinomat). Kjo pjesërisht mund të shpjegohet me shtypjen mekanike të tumorit në enët e gjakut dhe me ngecjen e gjakut që është pasojë e kësaj, por përmenden edhe mundësitë tjera: aktivimi i trombociteve me qelizat tumorale, pastaj prodhimi i prokoagulantëve në qelizat tumorale, si dhe në monocite dhe makrofage të ngacmuara me antigjene tumorale.

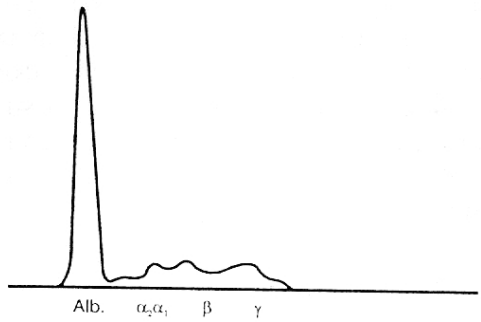


Figura 24-11. *Kurba elektroforetike e proteinave normale të serumit.*

Shtatzënia, e posaçërisht puerperiumi, po ashtu ndihmojnë në krijimin e trombozës. Shkaqet mekanike (kompresioni i enëve të gjakut), edhe në këtë rast mund të jenë të rëndësishëm; ata mund të intesifikohen me relaksimin e murit të enës së gjakut, që është pasojë e veprimeve hormonale. Predispozicionit për trombozë i konvenon viskoziteti i shtuar i gjakut, si dhe ndërrimet kuantitative të faktorëve të koagulimit: gjatë shtatzënisë dhe menjëherë pas saj rritet dukshëm përqëndrimi i fibrinogjenit dhe shtohet aktiviteti i faktorëve VII, VIII, IX, X dhe XII, si dhe bie përqëndrimi i antitrombinës III. Ndryshime të ngjashme, të cilat me gjasë janë pasojë e ndryshimeve hormonale në shtatzëni, mund të vërehen te gratë, të cilat marrin mjete kontraceptive orale.

Sëmundjet mieloproliferative po ashtu mund të shoqërohen me predispozicion për trombozë, edhe pse rritja e numrit të trombociteve, e shpeshtë te këta pacientë, rëndom nuk është shkak i trombozave. Mekanizmat e trombozave të tilla mund të jenë të ndryshëm. Rritja e hematokritit dhe viskozitetit të gjakut te pacientët me policitemi, është faktor në zhvillimin e trombozës. Mirëpo, duket se janë shumë më të rëndësishme çrregullimet sasiore të trombociteve te pacientët e tillë, për shkak të së cilave trombocitet më lehtë aktivohen. Për shkak të çrregullimit të funksionit të megakariociteve, në eritrocite dhe trombocite mund të gjenden mungesa cilësiore.

Imobilizimi i pacientëve po ashtu është faktor i rrezikut për krijimin e trombozës, Ngadalësimi i qarkullimit të gjakut në vena, për çka grumbullohen disa faktorë të koagulimit, si dhe dëmtimi lokal i endotelit për shkak të hipoksisë kontribuojnë në krijimin e trombozës te pacientët e tillë.

IV. Çrregullimi i përbërjes dhe ndërtimit të proteinave të plazmës

Proteinat e plazmës janë përzierje heterogjene me prejardhje të ndryshme dhe me funksione të ndryshme.

A. ÇRREGULLIMET SASIORE

Përqëndrimi i gjithëmbarshëm i proteinave në serum (plazmë) është 60 - 80 g/L. Ndarja e proteinave konsiston në vetitë fiziko-kimike (p.sh. lëvizshmëria elektroforetike) dhe në funksionin e tyre (p.sh. sistemin e komplementit). Ngarkesa e ndryshme elektrike e proteinave kushtëzon shpejtësinë e ndryshme të udhëtimit gjatë elektroforezës (fig. 24-11), kështu që e mundëson ndarjen dhe përcaktimin sasior të llojeve të veçanta. Ndarjen elektroforetike të proteinave të plazmës e tregon tab. 24-10.

Hiperproteinemia mund të shkaktohet me: a) sintezën e shtuar të imunoglobulineve. Më së shpeshti zë fill pranë plazma-qelizave normale, p.sh. në disa sëmundje të indit lidhor, në inflamacione kronike, posaçërisht në hepatitin kronik aktiv. Më rrallë është pasojë e gufimit malinj të plazma qelizave (mielomi); b) hemokoncentrimit, psh. dehidratimi.

Hipoproteinemia (shih kapit. e 5-të, III), mund të shkaktohet me: a) humbjen e shtuar të proteinave (djegiet, sindromi nefrotik, sëmundjet e sistemit digjestiv, si sëmundja e Crohn-it apo enteropatia me humbjen e proteinave etj.); b) katabolizmin e shtuar. Më shpesh e shkaktojnë infekcionet dhe lëndimet (duke përfshirë edhe intervenimet kirurgjike) e më rrallë tireotoksikoza dhe sindromi i Cushingut; c) sintezën e zvogëluar. Në sëmundjet e mëlçisë vërehet si hepatit kronik apo hepatit i rëndë akut, kurse në sëmundjet e sistemit digjestiv si malnutricion apo malabsorbcion; d) hipoproteinemia e rrejshme, të cilën e gjejmë psh. në rastin e hemodiluimit me rastin e zëvendësimit parenteral të lëngut, si dhe në hidremi gjatë shtatzënisë.

B. ÇRREGULLIMET CILËSIORE

1. Disproteinemitë

Disproteinemia është çrregullim i raporteve të proteinave të plazmës. Më së shpeshti është i rritur një apo më shumë frakcione me zvogëlimin relativ apo absolut të përqëndrimit të albumineve.

Tabela 24-10. *Ndarja elektroforetike e proteinave më të rëndësishme të plazmës*

	PËRQËNDRI-MI (g/L)	PROTEINA
albumina	35 – 50	albumina
α_1 globulinet	1 – 5	$\alpha_1$antitripsina α-lipoproteina orozomukoidi
α_2-globu-linet	4 – 10	α_2-makroglobulinet haptoglobinet
β-globulinet	6 – 10	transferina β-lipoproteinat komponentet C_3 dhe C_4 të komplementit fibrinogjeni
γ-globulinet	6 - 14	IgA IgM IgG

a) Disproteinemitë në sëmundjet akute

Proteinat e plazmës, përqëndrimi i të cilave ndryshohet pas lëndimit (p.sh. intervenimi kirurgjik, infarkti i miokardit), nekrozës së indeve, në infekcionin akut apo në sëmundje aktive inflamatore (p.sh. sëmundjet sistemike të indit lidhor), quhen *proteinat e fazës akute* (shih kapit. e 22-të, II. B). Edhe pse ndryshon përqëndrimi i shumë proteinave, posaçërisht të sistemit të koagulimit dhe atij fibrinolitik, rëndom si veti kryesore në mënyrë rutinore përcaktojmë 4 - 5 proteina.

Fibrinogjeni. Rritja e përqëndrimit të fibrinogjenit në plazmë është tregues i ndieshëm i sëmundjeve inflamatore të indit lidhor (psh. artritit reumatoid). Kjo nuk vlenë në rastin e zbërthimit të sforcuar të fibrinogjenit, që më së shpeshti është pasojë e aktivitetit të shtuar fibrinolitik të gjakut.

Haptoglobina. Përqëndrimi i haptoglobinës po ashtu rritet në rastin e inflamacionit. Kjo është α–globulinë, e cila në mënyrë specifike lidhet për globinën nga hemoglobina, kështu që në rastin e hemoglobinës, përqëndrimi i saj është i ulur. Në inflamim, është e shtuar sinteza e saj në mëlçi.

Proteina C-reaktive. Përqëndrimi i kësaj proteine ngritet heret në fazën akute të inflamimit dhe shprehë aktivitetin e saj. Rëndësia e saj nuk është e shpjeguar, supozohet se bënë pjesë në opsonizim.

α_1–antitripsina është proteinë e rëndësishme e fazës akute, meqë përmbanë 80 - 90% të α1–globulinës. Për shkak të aktivitetit të saj antiproteolitike ka funksion mbrojtjes. Mungesa trashëgohet në mënyrë recesive. Klinikisht mund të manifestohet me sëmundje të mëlçisë, gjegjësisht me hepatit neonatal, apo me emfizemë në rini të hershme. Hepatocitet e pacientëve me këtë mungesë mund të përmbajnë kokërza PAS-pozitive, për të cilat është vërtetuar se imunologjikisht janë të ngjashme me α1–antitripsinën. Tërësia e ndërtimit të elastinës së mushkërive dhe kolagjenit varet nga α1–antitripsina, e cila i mbron mushkëritë nga proteazat e leukociteve. Te pacientët me mungesë të α1–antitripsinës, proteazat e leukociteve dëmtojnë indin, meqë nuk janë të inkibuara (shih kapit. e 27-të, VI).

Komplementi. Aktiviteti i zvogëluar i komplementit (më së shpeshti përcaktohen komponentet C3 dhe C4), sugjeron në shpenzimin e shtuar apo në sintezën e zvogëluar të tij. Shpenzimi është i shtuar në mënyrë karakteristike në rastin e sëmundjeve të imunokom-plekseve (p.sh. në lupusin sistemik eritematoz), meqë me mesveprimin e antigjenit dhe kundërtrupit aktivohet komplementi (shih kapit. e 10-të, II.C)

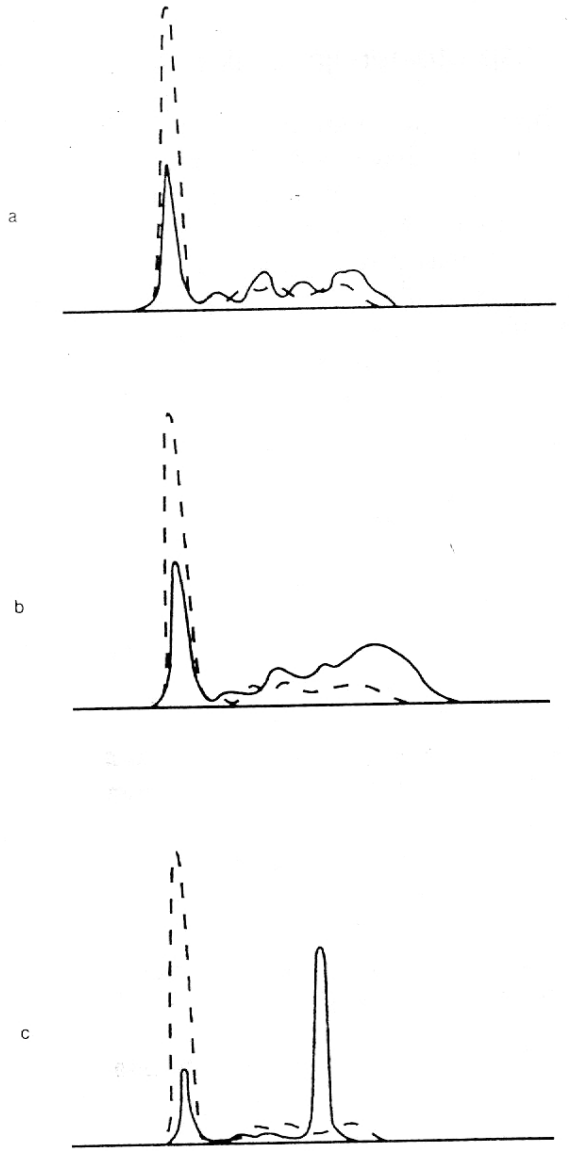


Figura 24-12. *Kurbat tipike të elektroforezës së proteinave të serumit në: a) inflamacionin kronik, b) cirozën e mëlçisë dhe c) mielomën multipe me proteinemi monoklonale. Me vizë të shkëputur është paraqitur elektroforeza e serumit normal.*

d) Disproteinemia në sëmundjet kronike

Në fazat e mëvonshme të inflamacioneve akute, apo në stadet e përparuara të tumoreve malinje, zënë fill ndryshimet në pasqyrën elektroforetike të proteinave të serumit (fig. 24-12).

Albumina. Meqë albumina përbënë pjesën më të madhe të proteinave të plazmës, çrregullimet e albuminës dukshëm ndikojnë në çrregullimet e proteinave të gjithëmbarshme.

α–globulina. Përqëndrimet e rritura të α1– dhe α2–globulineve janë të shpeshta te pacientët me nekrozë të indeve dhe shumëzimin e qelizave, p.sh. në inflamacionet kronike dhe sëmundjet e indit lidhor. Mund të jenë të rritura edhe në sindromin nefrotik për shkak të përqëndrimit të lartë të lipoproteineve, të cilat udhëtojnë në këtë rajon elektroforetik (shih kapit. e 5-të, II).

Përqëndrimet e *β–globulineve* rëndom janë të ngritura në hiperlipidemi, në verdhëzën e rënd obstruktive apo sindromin nefrotik, gjendjet me ngritjen e përqëndrimit të β–lipoproteinave, të cilat janë të përmbajtura në frakcionin β–globulinik (shih kapit. e 5-të, II).

γ–globulinet përmbajnë imunoglobuline, krijimi i shtuar i të cilave në inflamacionet kronike është përgjigje në ngacmim antigjenik. Në këto gjendje rëndom krijohen më shumë lloje të imunoglobulineve në sasi të shtuar, kështu që në rajonin e γ–globulineve në elektroforezë vërehet maja e rrumbullakësuar me bazë të gjërë, që vërteton heterogjenitetin e γ–globulineve, gjegjësisht gamapatinë poliklonike. Maja e thepisur homogjene në bazë të ngushtë është karakteristike për proteinat monoklonale apo paraproteinat.

2. Paraproteinemitë

Paraproteinemitë janë imunoglobulina monoklonale, të cilat nuk veprojnë si kundërtrupa. Në kurbën elektroforetike tregohen si majë e ngushtë (angl. M-peak, prej M = monoclonic), gjegjësisht si shirit i ngjyrosur më intensivisht i lokalizuar në elektroforezën zonale. Më së shpeshti gjendet në rajonin gama. Janë pasojë e shumëzimit të një kloni të plazma qelizave, i cili prodhon kundërtrupa homogjenë monoklonalë. Gamapatitë monoklonale rëndom i ndajmë në beninje dhe malinje.

a) Gamapatia monoklonale beninje

Shënon prezencën e IgG, IgA, IgD dhe IgE monoklonale derisa ende nuk ekzistojnë simptomet e sëmundjes. Mund të zërë fill edhe gjatë sëmundjeve me prejardhje autoimune, në infekcionin kronik dhe amiloidozë. Karakteristikat e gamapatisë monoklonale beninje janë: 1. Përqëndrimi i proteinës monoklonale është më i vogël se 20 g/L IgG apo 10 g/L IgA; 2. Palca kockore nuk përmbanë sa duhet plazma-qeliza për diagnostifikimin e plazmocitomit; 3. Është e rrallë proteinuria e Bence-Jones-it (shih pjesën C4); 4. Në fotografi të rentgenit të eshtrave, nuk ka dëmtime osteolitike.

Vlerësohet se 1% e popullatës së përgjithshme dhe 3% të njerëzve më të vjetër se 70 vjet kanë gamapati monoklonale. Mund të jetë kaluese apo të zgjatë me vite. Shkaku i saj është i panjohur.

b) Gamapatia monoklonale malinje

Mieloma multipe, besohet se është shkak i gamapatisë monoklonale nëse është: 1. I ngritur përqëndrimi i paraproteinave të serumit; 2. E ndalur sinteza e imunoglobulineve normale; 3. Proterina e dukshme e Bence-Jones-it (>100 mg/L); 4. Punkcioni karakteristik i palcës kockore me numër të rritur të plazmociteve dhe 5. Dëmtimet osteolitike në fotografitë e rentgenit. Në mielomën multipe plazma-qelizat përjetojnë gufim malinj, dëmtojnë skeletin dhe prodhojnë paraproteine të klasës G, A, D, E apo vargje të lehta të paraproteineve.

Paraproteinemia IgM zë fill kur qelizat tumorale krijojnë paraproteinën IgM. Zhvillohet pasqyra e makroglobulinemisë, e cila dallon prej mielomës me vetitë fizike të molekuleve të mëdha IgM. Në disa pacientë, simptomet i shkakton drejtpërdrejtë paraproteina. Kjo është sëmundja e Waldenströmit dhe manifestohet me sindromin e hiperviskozitetit. Mund të paraqitet anemia hemolitike, kurse disa IgM kanë aktivitet të faktorit reumatoid, kundërtrupit kundër imunoglobulineve të veta të klasës IgG. Pjesa e dytë e pacientëve kanë pasqyrë të tumorit malinj (p.sh. limfomës malinje, plazmocitomës të indeve të buta, leukemisë kronike limfocitare apo mielomit). Paraproteinemitë tjera IgM janë beninje, kështu që diagnostifikohen rëndom rastësisht.

Sëmundjet e vargjeve të rënda janë paraproteinemi të rralla që karakterizohen me krijimin e sforcuar të vargjeve të rënda imunoglobulinike të klasës IgG, IgM, rrallë IgA (gjegjësisht vargjeve të rënda γ, μ apo α).

C. VETITË E PROTEINAVE PATOLOGJIKE

Manifestimet klinike të mielomës multipe dhe makroglobulinemisë, rëndom janë shprehje e rritjes së tumorit malinj, e jo vetëm e prezencës së proteinës jonormale. Mirëpo, sasia e madhe e këtyre proteinave, prezenca e proteinave me tretshmëri jo të rëndom apo me veti të kundërtrupave, e herë-herë edhe pakësim të dukshëm të sintezës së γ–globulineve normale, te disa pacientë mund të kushtëzojë procese të caktuara patologjike.

1. Sindroma e hiperviskozitetit

Përqëndrimi i lartë i proteinave në serum, më së shpeshti i makroglobulineve, mund ta kushtëzojë rritjen e

viskozitetit, i cili ndonjëherë e pengon qarkullimin e gjakut në tru, gishtërinj, veshkë apo sy. Fundusi i syve ka dukje karakteristike: venula tejet të zgjeruara dhe shumë gjakderdhje. Për shkak të hiperviskozitetit, pacienti ndien shpesh huti të përnjëhershme, e cila mund të kalojë në çrregullime të rënda të sistemit nervor qendror. Zhvillohen shenjat e insuficiencës së zemrës dhe të enëve periferike të gjakut.

2. Krioglobulinemia

Pasqyrë e ngjashme klinike, mund të zë fill për shkak të prezencës së krioglobulinës, proteinave të cilat fundrohen në të ftohtë, kurse sërish treten në të nxehtë. Megjithëse shpesh nuk shkaktojnë simptome, herë-herë mund të shkaktojnë fenomenin e Reynaud-së (në të ftohtë gishtrinjët e dorës janë të zbehtë, pastaj cianotik dhe në fund të kuq), mavijosje të lëkurës, pra edhe gangrenën pas ekspozimit temperaturave të ulëta. Shumica e krioglobulineve klinikisht të rëndësishme janë imunoglobuline, dhe ndahen në të thjeshta, monoklonale dhe të përziera apo poliklonike.

Imunoglobulinet monoklonale rëndom janë IgG apo IgM, vetëm ndonjëherë IgA, kryesisht të një lloji të vargjeve të lehta, apo të një klase ose nënklase të vargjeve të rënda. Më së shpeshti i gjejmë te pacientët me mielomën multipe, makroglobulinemi, e herë-herë nuk mund të vërtetohet sëmundja themelore, kështu që flasim për krioglobulineminë esenciale idiopatike. Krioglobulinet e shumta, duke përfshirë edhe IgM monoklonale, mund të janë kundër–γ–globuline, të cilat reagojnë me IgG.

Krioglobulinet e përziera më së shpeshti janë IgG-IgM, kurse rrallë komplekse IgG-IgM-IgA, dobët të lidhur me lidhje jokovalente. Në të vërtetë janë këto forma të faktorit reumatoid, i cili nuk mund të tretet në të ftohtë e në të cilin IgM është kundërtrup kundër determinanteve të pjesës Fc të IgG. Krioglobulineminë e përzier rëndom e gjejmë te pacientët me sëmundje të indit lidhor, më rallë me infekcione, limfoma, kurse mund të jetë edhe esenciale. Mekanizmi i saktë i krioprecipitimit nuk është i njohur, por janë vërtetuar ndryshimet konformative në rajonin Fab të disa krioglobulineve në temperaturat e ulëta.

3. Sëmundja e aglutinineve të ftohta

Kundërtrupat, të cilat shkaktojnë hemolizën pas ekspozimit të të ftohtit rrallë i gjejmë në disa infekcione (p.sh. në mononukleozën infektive, pneumoninë atipike). Më së shpeshti në makroglobilinemi apo limfosarkomë, shkaktojnë hemolizë të rëndë. Këto janë rëndom kundërtrupa kundër antigjeneve eritrocitare dhe më së shpeshti kanë vetëm vargun e lehtë κ. Mund të gjenden edhe të lira në qarkullim.

4. Proteinuria e Bence-Jones-it

Proteinat e Bence-Jonesit janë vargje të lehta κ apo λ të lira në qarkullim, të ndërtuara nga monomeret (M_r 20.000), apo dimeret (M_r 40.000). Vargjet e lehta monomere filtrohen nëpër glomerule, reabsorbohen në kanalet proksimale të veshkëve, kurse teprica eliminohet me urinë. Pasi që kalojnë nëpër tubulat distale dhe kanalet mbledhëse, monomeret mund të krijojnë dimere dhe të fundërrohen. Atëherë vargjet e lehta i dëmtojnë mekanizmat transportuese në membranën qelizore dhe lirojnë enzimet lizozomale. Për shkak të përqëndrimit të lartë të vargjeve të lehta dhe kripërave në lumenin e tubuleve dhe ndryshimeve të pH të urinës, fundrohet mukoproteina e Tamm-Horsfall-it dhe krijohen cilindrat, të cilët së bashku me detritusin e qelizave të shkatërruara të tubuleve i mbyllin tubulet. Kjo është arsya pse për shkak të proteinurisë së vargjeve të lehta, mund të shkaktohet insuficienca kronike e veshkëve (shih kapit. e 28-të, V. C1).

Proteinuria e Bence-Jonesit mund të vërtetohet me testin e koagulimit me nxehtësi (pas ngrohjes së urinës së thartësuar në 40 °C deri në 60 °C, proteinat fundrohen, kurse treten sërish kur temperatura ngritet në 90 °C), kurse edhe më mirë, me elektroforezë dhe me imunoelektroforezë të urinës së dendësuar.

5. Amiloidoza

Amiloidi është emër i përbashkët për proteinën në formë fijesh, të cilat deponohen në inde të ndryshme (veshkë, zemër, zorrë, tru) dhe çrregullojnë funksionin e tyre. Amiloidoza është deponim i amiloidit në ind. Shpesh është i lidhur me sëmundjet e plazma-qelizave. Edhe pse ende e pashpjegueshme, është e mirënjohur edhe lidhshmëria e amiloidozës me infekcionet kronike dhe stimulimet jetëgjate me antigjene. Ekzistojnë dy komponente themelore të amiloidit: amiloid A-(AA)-proteina dhe amiloid AL, i ndërtuar nga pjesët e vargjeve të lehta të imunoglobulineve. Komponenta Al është karakteristike për amiloidozën parësore, si dhe për atë që është e lidhur për mielomën multipe, kurse komponenta AA është më e shpeshtë në amiloidozën dytësore. Paraardhësi i proteinës AA indore është proteina AA e serumit (SAA), e cila është proteinë tejet e ndjeshme e fazës akute.

6. Çrregullimet tjera

Ndonjë herë (rrallë) paraproteinat mund të reagojnë edhe me substancat tjera, psh. me kalciumin apo me ndonjë faktor të koagulimit, apo mund të mbështjellin trombocitet duke penguar koagulimin apo hemostazën normale.

V. Çrregullimet e funksionit të shpretkës

Funksioni i shpretkës mund të çrregullohet në mënyrë parësore, për shkak të pengesave në zhvillimin e shpretkës, apo dytësore, për shkak të sëmundjeve që shkaktojnë atrofinë e saj, gjegjësisht rritjen apo hipersplenizmin.

A. AGJENEZA E SHPRETKËS

Agjeneza e shpretkës është e rrallë, kurse mund ta e gjejmë së bashku me vese të lindura të zemrës dhe situs viscerum inversus. Ky grup simptomesh shënohet si sindromi Ivemark. Eritrocitet e pacientëve (fëmijëve) kanë formën e cakut (angl. target cells) dhe në citoplazmën e tyre gjenden trupëzat e Howell-Jolly-t. Rreth 80% të fëmijëve me sindromin Ivemark vdesin që në moshën një vjeçare për shkak të insuficiencës së zemrës apo infekcioneve të rënda bakteriale.

Në pozitë të njëjtë janë fëmijët të cilët kanë anemi të eritrociteve drapërore; te ata viskoziteti i gjakut është i rritur, kurse qarkullimi i gjakut është i ngadalësuar, kështu që zë fill ishemia, tromboza dhe infarcerimi i shpretkës. Shpretka me kohë atrofon. Edhe këta fëmijë janë të rrezikuar prej sepsës pneumokokcike dhe meningjitit.

B. SPLENOMEGALIA

Te njerëzit, me sëmundje infektive, shpretka mund të rritet për shkak të hiperplazionit të retikulumit, për shkak të eritropoezës (te njerëzit që lëngojnë nga talasemia, mielofibroza dhe osteoporoza) dhe te njerëzit me sëmundje limfoproliferative. Është e rritur edhe te fëmijët me tezaurizmoza (psh. sëmundjet e Gaucher-it apo Neimann-Pick-ut), si dhe te njerëzit me shtypje të rritur në qarkullimin portal. Shkaqet e splenomegalisë janë dhënë në tabelën 24-11.

C. HIPERSPLENIZMI

Me hipersplenizëm, kuptojmë splenomegalinë me funksion të rritur të shpretkës në sekuestrimin dhe shkatërrimin e qelizave të gjakut. Pasojat e hipersplenizmit, janë anemia, leukopenia dhe trombocitopenia, pastaj hiperplazioni reaktiv i indit hematopoetik në palcën kockore. Hipersplenizmi mund të jetë parësor, kur nuk mund të zbulohet sëmundja themelore e cila e shkakton, apo dytësore, kur është pasojë e ndonjë sëmundjeje e cila shkakton splenomegalinë. Simptomet e hipersplenizmit mund të gjenden edhe te njerëzit shpretka e të cilëve nuk është e rritur. Njerëzit me hipersplenizëm janë të zbehtë, gjatë angazhimit fizik lodhen lehtë dhe ndiejnë mungesë të ajrit. Këto janë simptomet e anemisë. Për shkak të leukopenisë, vuajnë nga infekcionet e shpeshta bakteriale, kurse për shkak të trombocitopenisë kanë predispozicion për gjakderdhje.

Tabela 24-11. *Shkaqet më të shpeshta të splenomegalisë*

SHKAQET IMUNOLOGJIKE DHE INFLAMATORE
infeksionet: endokarditi subakut bakterial, bruceloza, tuberkuloza, mononukleoza infektive, citomegalia, luesi, histoplazmoza, malaria, kala-azar, shistozomiaza
sëmundjet e indeve lidhëse: artriti reumatoid, sindromi i Feltyt, lupusi eritematoz visceral
sarkoidoza
SËMUNDJET E GJAKUT
tumorët: limfomet, histiocitoza, sindromi mieloproliferativ (leukemia kronike mieloide, policitemia vera, mielofibroza dhe metaplazioni mieloid) leukemia akute, leukemia kronike limfocitare
sëmundjet tjera të gjakut: anemitë hemolitike (sferocitoza kongjenitale, anemia autoimune hemolitike, hemoglobinopatitë), limfadenopatia imunoblastike
SPLENOMEGALIA KONGJESTIVE PËR SHKAK TË HIPERTENSIONIT PORTAL
Sindromi i Bantit: ciroza e mëlçisë, stenoza apo tromboza venës portale apo lienale, metaplazioni mieloid
SHKAQET METABOLIKO-INFILTRATIVE
Sëmundja e Gaucher-it apo Neimann-Pick-ut, Amiloidoza
SHKAQET TJERA
cistat dhe apsceset e shpretkës, aneurizmat e arteries lienale, hemangiomet kavernoze

Shkaqet e anemisë në hipersplenizëm janë shkatërrimi dhe sekuestrimi i sforcuar i eritrociteve në shpretkë. Ngjashëm është edhe me trombocitopeninë. Normalisht në shpretkë sekuestrohen rreth 20 - 40% të trombociteve, kurse te njerëzit me hipersplenizëm sekuenstrohen deri në 90%. Shkaqet e neutropenisë nuk janë të qarta. Supozohet se mund të janë sekuestrimi dhe shkatërrimi i leukocioteve në shpretkë. Pas splenektomisë, humbin të gjitha simptomet e hipersplenizmit.

Ç. SINDROMI I BANTI-t (SPLENOMEGALIA KONGJESTIVE KRONIKE)

Sindromi i Bantit përbëhet nga splenomegalia, anemia, leukopenia dhe trombocitopenia, shtypja e ngritur në sistemin portal të qarkullimit, si dhe gjakderdhja nga venat me ndryshime varikoze në ezofag dhe lukth. Shkaku i sëmundjes është shtypja e ngritur në sistemin e venës porta, më së shpeshti për shkak të cirozës së mëlçisë. Për këtë arsye, zë fill ngecja e gjakut në shpretkë. Venat e shpretkës janë të zgjeruara, rreth arterioleve zënë fill gjakderdhjet, kurse shpretka disa herë është më e rëndë se ajo normale. Me kohë, në të zënë fill ndryshime gjithnjë e më të mëdha fibrotike. Palca kockore është normale apo hiperplastike. Pos splenektomisë, te këta pacientë bëhet lidhja porto-kavale; prognoza e sëmundjes varet nga ndryshimet në mëlçi.

D. SPLENEKTOMIA

Splenektomia për shkak të rrezikut nga humbja e madhe e gjakut, bëhet te njerëzit me rupturë të shpretkës, pastaj te njerëzit me ciste, tumore apo anomali vaskulare në shpretkë. Bëhet te njerëzit me sferocitozën e lindur, aneminë hemolitike autoimune dhe purpurën idiopatike trombocitopenike. Splenektomia e zvogëlon shkatërrimin e qelizave të gjakut në shpretkë. Këtë e përdorim edhe në diagnostifikimin e përhapëshmërisë së sëmundjes së Hodgkinit, si dhe në mjekimin e kësaj sëmundjeje.

Pas splenektomisë, janë përshkruar infekcione të rënda bakteriale, sepsa dhe meningjiti. Këto infekcione zënë fill një deri dy vite pas splenektomisë, por te të rriturit janë përshkruar edhe 20 vjet pas saj. Rreziku nga infekcionet është aq më i madh, sa më të ri që janë personat e splenektomuar. Për këtë arsye, splenektomia te fëmijët tentohet të shtyhet bile deri në moshën e tyre prej pesë apo gjashtë vjeçare. Nëse nuk është e mundur të pritet psh. në rastin e rupturës së shpretkës, pjesët e mbetura të shpretkës tentojmë t`i mbjellim në peritoneum.

Pos moshës, në rrezikun nga infekcioni ndikon edhe gjendja funksionale e sistemit retikuloendotelial në organet tjera, psh. në mëlçi, mushkëri dhe palcën kockore. Te njerëzit, të cilët para splenektomisë për shkak të anemisë shpesh kanë marrë gjak me transfuzion, rreziku nga infekcioni mund të jetë më i madh nëse qelizat e sistemit retikuloendotelial janë të ngopura me hemosiderinë dhe për këtë arsye funksionalisht më pak të vlefshme. Në rrezik të ngjashëm janë edhe fëmijtë me tezaurizmozë, meqë qelizat e sistemit retikuloendotelial u janë të ngopura me glukozil-ceramid, gjegjësisht sfingomijelinë.

VI. Testet laboratorike hematologjike

Rezultatet e testeve laboratorike hematologjike, së pari mund të na ndihmojnë për të zbuluar sëmundjen, për t'ia përcjellë ecurinë dhe për ta mjekuar, si dhe për ta vlerësuar suksesin e mjekimit.

A. TESTET PËR ERITROCITE DHE HEMOGLOBINË

Përcaktimi i hematokritit, përqëndrimit të hemoglo-binës, numrit të eritrociteve dhe indekseve eritrocitare bëhet shpesh, me rastin e gati të gjitha ekzaminimeve klinike, kështu që nuk është lehtë të lidhen për ndonjë sëmundje të caktuar. Për shembull, numri i eritrociteve mund të jetë i ndryshuar për shkak të shkaqeve ndër më të ndryshmet, siç është dëmtimi toksik i palcës kockore, apo zbërthimi periferik i eritrociteve (prej atyre autoimune deri në ato parazitare).

Më specifik, andaj edhe më të dobishëm janë testet, siç janë numri i retikulociteve dhe siderociteve, zbulimi i trupëzave të Heinzit, përcaktimi i aktivitetit enzimatik apo llojeve të hemoglobinës.

1. Numri i retikulociteve në gjak

Retikulocitet në gjak njihen sipas asaj që përmbajnë mbeturinat e molekuleve të acidit ribonukleinik (ARN), të cilat mund të ngjyrosen p.sh. me briliant-krezil të kaltërt (rrjeta me ngjyrë vjollce në të kaltërt, apo pikat me të njëjtën ngjyrë.

Vlera normale prej rreth 1% të eritrociteve, do të rritet pas gjakderdhjeve akute, zbërthimit të eritrociteve në periferi, si dhe me rastin e mjekimit të suksesshëm të anemive dhe atë për shkak të krijimit të shtuar të eritrociteve në palcën kockore. Më mirë është që numri i retikulociteve të shprehet si indeks, sesa si përqindje duke e vendosur në raport ndaj vlerës së hemoglobinës. Kështu, më saktësisht shprehet aftësia e vërtetë krijuese e palcës kockore.

2. Numri i siderociteve në gjak

Në gjakun e njerëzve të shëndoshë ka vetëm 0,4 - 0,6% siderocite. Janë këto eritrocite me kokërzat e hekurit johemoglobinik, që mund të ngjyrosen p.sh. me të kaltrën prusiane. Numri i tyre shtohet në rastin e infekcioneve, djegieve, anemisë pernicioze, helmimit me plumb, anemive hemolitike dhe në personat e splene-ktomuar, për shkak të metabolizmit të çrregulluar të hekurit. Përqindja atëherë mund të arrijë edhe deri në 30.

3. Numri i eritrociteve me trupëza të Heinzit

Këto trupëza shihen si inkluzione në eritrocitet e pjekura, kurse kanë prejardhjen nga hemoglobina e denatyruar. Zbulohen me procedura të veçanta të ngjyrosjes, p.sh. me acetil-fenil-hidrazinën (sipas Beutlerit), ngjyrosen në ngjyrë vjollce.

Janë pasojë e mungesës së dukshme të glutationit. Gjenden te pacientët me sëmundje hemolitike enzimatike, e cila zë fill pas mjekimit me fenil-hidrazinë, sulfonamide, fenacetinë, si dhe te personat e helmuar me derivatet e benzenit. Në këto gjendje, në gjak mund të gjenden edhe 40% të eritrociteve me nga disa inkluzione ngjyrë vjollce.

4. Numri i eritrociteve me pika bazofile

Gjenden në strishon e gjakut të personave të ekspozuar plumbit apo metaleve të tjera të rënda, kurse janë pasojë e çrregullimit të zhvillimit dhe pjekjes së eritrociteve. Normalisht nuk gjenden në gjak, kurse në personat e rrezikuar gjejmë nga disa për qind eritrocite me pika të kaltërta në të mbylltë (ngjyrosja me të kaltrën metilenike). Përqindja e eritrociteve të tilla rritet paralelisht me shkallën e helmimit, kështu që kjo mund të shërbejë për përcjelljen e zhvillimit të sëmundjes.

5. Testi për rezistencën osmotike dhe mekanike

Në kushtet normale, liza fillestare osmotike e eritrociteve paraqitet në suspenzionin e tyre në tretjen e kloridit të natriumit me përqëndrim më të vogël se 77 mmol/L. Rezistenca e eritrociteve në "atakun hemolitik" në tretjen hipotonike rritet në sëmundjet siç janë talasemia, anemia për shkak të mungesës së hekurit dhe skleroza e palcës kockore. Kurse është e zvogëluar në sferocitozë dhe në anemitë hemolitike.

Rezistenca mekanike mund të matet me përzierjen e gjakut me kokërzat e qelqëta. Atëherë, në kushtet standarde të testimit prej eritrociteve, normalisht lirohen rreth 2 - 5% të hemoglobinës së gjithëmbarshme në mostër. Sasia e hemoglobinës përcaktohet me spektrofotometër. Rezistenca e zvogëlur mekanike gjendet në gjendjet e ngjashme si ajo osmotike.

6. Testi i mungesës së glukozo-6-fosfat-dehidrogjenazës (G-6-PD)

Mungesa e enzimit G-6-PD në eritrocite, shkurton jetën e tyre dhe i bënë ato më pak elastike. Andaj zë fill sëmundja hemolitike enzimopatike. Për të vërtetuar shkakun e joelasticitetit osmotik të eritrociteve, duhet të përcaktohet a ka në eritrocite G-6-PD dhe në çfarë sasie.

Përcaktimi bazohet në faktin se G-6-PD nga eritrocitet e hemolizuara liron hidrogjenin nga glukoza-6-fosfati, kurse reakcioni mund të njihet sipas asaj që humbet ngjyra e indikatorit. Si indikator, më së shpeshti përdoret briliant-krezil e kaltra.

Me marrjen e sasisë së caktuar në test, mund të përcaktohet edhe sasia e G-6-PD (normalisht ekzistojnë 6,5 - 7,9 unitete të Bücher-it/10^6 eritrocite). Në rezultatin e testit, mund të ndikojë sasia e retikulociteve, kështu që gjithëherë duhet përcaktuar edhe numrin e tyre.

7. Testi i mungesës së piruvat-kinazës (PK)

Ngjashëm, si edhe mungesa e G-6-PD, mungesa e PK mund të shkaktojë sëmundjen hemolitike. Kjo mungesë mund të zbulohet në lizatin e eritrociteve në të cilin NADH oksidohet në NAD, Pranë dritës ultraviolete, NADH fluorescon, ndërsa NAD jo. Andaj, fluoreshenca e vërteton mungesën e PK.

8. Testi për autohemolizë

Përcaktohet liza spontane e eritrociteve të inkubuara në kushtet sterile në mediumin me glikozë dhe ATP. Shkalla e hemolizës së krijuar përcaktohet me përqëndrimin e hemoglobinës në supernatant. Në personat normal, ky është i parëndësishëm. Hemoliza spontane në sëmundjet hemolitike shtohet (mungesa e enzimeve, sferocitoza e trashëguar dhe anemitë e fituara hemolitike).

9. Testet për zbulimin e hemoglobinurisë

Për zbulimin e hemoglobinurisë paroksizmale të natës (HPN), përdoret testi i thartësimit të serumit. Testi bëhet ashtu që serumi i njeriut të shëndoshë thartësohet (pH = 6,5 – 7,0) dhe në të pastaj inkubohen eritrocitet e pacientit. Hemoliza zë fill, nëse eritrocitet kanë prejardhje nga pacienti me HPN apo me sferocitozë. Për hemolizën e eritrociteve të pacientëve me HPN është i domosdoshëm komplementi. Kështu që me aktivimin paraprak të komplementit, mund të dallohen edhe këto dy sëmundje. Testi është pozitiv, kur hemolizohen 10 - 15% të eritrociteve, kurse sasia e hemoglobinës përcaktohet me spektrofotometër. Eritrocitet e personit të shëndoshë nuk do të lizohen.

Në hemoglobinurinë paroksizmale të natës eritrocitet e pacientit pëlcasin edhe kur inkubohen në tretjen me koncentrim të vogël të glukozës ("testi i ujit të sheqerosur"). Kundërtrupat janë të lidhur për sipërfaqën e eritrociteve, kështu që mjafton që të ketë komplement që të zë fill hemoliza.

Hemoglobinuria paroksizmale në të ftohtë (HPF), zë fill për shkak të hemolizës me autokundërtrupa të cilat në temperatura të ulëta lidhen për eritrocite dhe aktivojnë komplementin. Kur gjaku i pacientëve të tillë mbahet në ujin e ftohtë, në serum gjendet hemoglobina.

10. Testet për eritrocitet me hemoglobinën fetale

Testi aplikohet para së gjithash për të zbuluar në gjakun e nënës eritrocitet me hemoglobinën fetale (HbF). Bazohet në faktin se hemoglobina fetale është rezistente në thartina dhe se ngjyroset me eozinë, edhe pas ekspozimit të eritrociteve vlerave të pH prej 3.3 që shpërlanë tërë hemoglobinën "normale".

11. Testi për eritrocitet drapërore

Për shkak të kristalizimit të hemoglobinës S, eritrocitet me hemoglobinë të tillë marrin formë të drapërit. Kristalizimi mund të stimulohet në disa mënyra (p.sh. me shtimin e natrium-meta-bisulfitit), që janë baza për procedurën e njohjes së eritrociteve drapërore.

12. Ndarja elektroforetike e hemoglobinës

Shërben për dallimin dhe prezentimin e hemoglo-bineve të ndryshme. Më së shpeshti, për këtë përdoret agar-gelli.

B. TESTIMI I LEUKOCITEVE

Para të gjitha procedurave, mendojmë për ato në të cilat leukocitet kualitativisht ngjyrosen për tu dalluar mes veti apo për t`i vërtetuar dallimet e imëta në to. Në strishot mirë të ngjyrosura të gjakut (sipas Wright-it apo May-Grünwald-Giemsa) dallohen mirë eritrocitet, granulocitet neutrofile, eozinofile dhe bazofile, limfocitet, monocitet dhe trombocitet. Në mënyrë të ngjashme, mund të ngjyrosen edhe qelizat e palcës kockore, kurse procedurat mund të ndryshohen pak për të njohur llojet e veçanta të qelizave.

1. Testi për qelizat LE në gjak

Qelizat LE (qelizat e lupusit eritematoz sistemik), në të vërtetë janë bërthamat e leukociteve të dëmtuara, të cilat i kanë fagocituar leukocitet tjera. Për këtë arsye, në citoplazmën e tyre gjendet masa homogjene e cila ngjyroset ngjashëm me kromatinën e bërthamës. Kundërtrupat kundërnukleare e shkatërrojnë leukocitin, kurse neutrofili fagociton bërthamën e tij.

Edhe fagocitet tjera, mund të fagocitojnë bërthamat e ekspozuara, por atëherë ato i mbajnë vetitë e veta (kromatina e qartë, bërthamëza dhe membrana). Të gjitha këto nuk gjenden në qelizat LE, në të cilat materiali i fagocituar është i paformë dhe më i kuq se kromatina. Bërthamat e fagocitit janë të shtytura në skajin qelizor.

Në strishon, në të cilën gjenden qelizat LE shpesh gjenden edhe bërthamat e dëmtuara që nuk janë fagocituar, e ndonjëherë rreth bërthamës së tillë grumbullohen neutrofile duke krijuar "rozetë".

2. Testi i aktivitetit të fosfatazës alkaline në granulocite

Fosfataza alkaline gjendet në citoplazmën e granulociteve të pjekura. Më pak enzime ka në leukocitet e pacientëve me leukeminë kronike granulocitare, hemoglobinurinë paroksizmale të natës, mononukleozën infektive dhe leukeminë monocitare. Më shumë enzime ka në granulocitet e pacientëve me sëmundje mieloproliferative dhe leukocitozat tjera (infekcionet).

Baza e testit është në hidrolizimin e α–naftil-fosfatit dhe lirimin e aril-naftalaminës. Krijohet fundërrina e patretshme e ngjyrosur, sasia e të cilës varet nga përqëndrimi i enzimit. Rezultati lexohet në 100 granulocite kurse intensiteti i ngjyrës shënohet me plusa (kryqa). Në granulocitet normale është 20-100.

C. TESTIMI I PALCËS KOCKORE

Siç kemi thënë, qelizat e palcës kockore mund të ngjyrosen me procedurat e rëndomta për strishot e gjakut periferik. Më shumë hollësi për këto qeliza, mund të merren me metodat e veçanta citokimike siç janë njohja e sideroblasteve, prezentimi i acidit dezoksiribonukleinik (ADN), acidit ribonukleinik (ARN), glikogjenit, lipideve dhe enzimeve të veçanta.

1. Numri i sideroblasteve

Sideroblastet janë eritroblaste me hekur johemoglobinik dhe njihen sipas kokërzave të kaltra në të gjelbërt (ngjyrosja me kalium ferocianid dhe acidin klorhidrik) në citoplazmë apo përreth bërthamës. Sideroblastet normalisht kanë deri në gjashtë kokërza; të tilla janë 25-40 qeliza në 100 eritroblaste. Pranë sideroblasteve, rëndom gjejmë edhe ndonjë siderocit, por edhe kokërzat e hekurit jashtë qelizave.

Në aneminë sideropenike është i zvogëluar numri i sideroblasteve dhe kokërzave të hekurit. Përkundër kësaj, janë në numër më të madh në strishot e pacientëve me sëmundjen hemolitike. Në pacientët me anemi të cilat nuk përmirësohen, numri i sideroblasteve mund të jetë i zvogëluar apo normal, kurse shumë është i rritur numri i kokërzave jashtë qelizave apo në qelizat tjera. Forma e veçantë e sideroblasteve me kokërzat e radhitura në formë të unazës rreth bërthamës, gjendet në palcën kockore të pacientëve me aneminë sideropenike.

2. Testi për qelizat LE

Prej mostrës së qelizave të palcës kockore ndahen leukocitet, prej të cilave përgatitet strishoja dhe ngjyroset me metoda standarde. Qelizat LE kanë dukje tipike, të cilën e kemi përshkruar. Duhet theksuar se një përqindje e dukshme e pacientëve me lupusin eritematoz sistemik, kanë qeliza të tilla në palcën kockore megjithëse nuk mund t`i gjejmë në gjak. Testi in vitro për qelizat LE është përshkruar në kapit. e 3-të, V.B).

3. Testi për ADN në qelizat e gjakut

Zbulimi i ADN bazohet në krijimin e ngjyrës së kuqe nga grupi aldehid, e cila është produkt i hidrolizës së molekulës së ADN (ngjyrosja me fuksinë-acidin sulfurik). Ngjyrosen edhe leukocitet, edhe eritroblastet dhe atë në proporcion me përqëndrimin e ADN. Me këtë metodë mund të dallohen leukoblastet nga leukocitet e pjekura dhe limfocitet.

4. Testi për ARN në qelizat e gjakut

Baza e metodës është në kombinimin e ngjyrave (rëndom pironina dhe e gjelbërta metilike), prej të cilave njëra (pironina) ngjyros ARN, kurse tjetra kromatinën. ARN gjendet në citoplazmën e plazmociteve të pjekura dhe bërthamat e qelizave të papjekura (p.sh. leukoblasteve).

5. Testi për glikogjenin në qelizat e gjakut

Bazohet në oksidimin e hidrateve të karbonit në aldehide. Acidi periodik pastaj i ngjyros në të kuqe-ngjyrë vjollce.

Granulocitet neutrofile ngjyrosen në mënyrë difuze, kurse qelizat e papjekura më dobët. Ngjyroset edhe citoplazma e monociteve (kuqërrembët), kurse limfocitet e pakëta kanë kokërza të kuqe, apo të kuqërremëta. Edhe trombocitet ngjyrosen dukshëm.

Eritroblastet në palcën e personave të shëndoshë nuk ngjyrosen, por në rastin e eritroleukemisë mund të marrin ngjyrë. Ndonjëherë ngjyrosen edhe në talasemi, si dhe në aneminë sideropenike.

Limfoblastet në pacientët me leukeminë akute limfocitare, rëndom në citoplazmë kanë kokërza të vrazhda apo grumbuj të materialit të ngjyrosur, posaçërisht te fëmijët. Kokërzat e imëta të ngjyrosura mund të gjenden edhe në limfocite të pacientëve me leukeminë kronike limfocitare, limfosarkomë dhe sëmundjen e Hodgkin-it.

6. Testi për lipide në qelizat e gjakut

Ngjyra sudan e zezë B, ngjyrosë trigliceridet dhe fosfolipidet në leukocite dhe kështu mundëson dallimin midis leukociteve. Intensiteti i ngjyrës është në përpjesëtim me pjekurinë e granulociteve. Pos leukociteve, vetëm monocitet dhe megakariocitet mund të kenë kokërza të rralla të zeza.

7. Testet për aktivitetin e enzimeve në qelizat e gjakut

Peroksidaza gjendet në qelizat e brezit granulocitar (pos në mieloblaste) dhe në monocite. Liron oksigjenin, i cili mund t`i oksidojë substancat e pangjyrë dhe në këtë mënyrë t`i ngjyrosë. Në njërën prej metodave, për shkak të veprimit të peroksidazës oksidohet benzidina dhe shndërrohet në substancën me ngjyrë të mbyllët. Kështu neutrofilet dhe eozinofilet janë përplot me kokërza me ngjyrë të verdhë në të gjelbërt deri në ngjyrë të mbyllët. Bazofilet janë granulocite “më pak pozitive”.

Aktiviteti i naftol-AS-D-kloracetat-esterazës në leukocite mund të ndihmojë në dallimin e mieloblasteve (leukemik) nga leukoblastet tjera. Kur gjendet në citoplazmën e qelizave, shihen kokërzat me ngjyrë të kuqe të qelët.

Sipas aktivitetit të alfa-naftil-acetat-esterazës, dallohen monoblastet (leukemike) nga leukoblastet tjera. Reakcioni pozitiv karakterizohet me kokërzat e kuqe të mbyllta në citoplazmën e qelizës.

Me testin e njëjtë esterazat paraqiten si kokërza të murme. Janë prezente në qelizat e brezit granulocitar (duke përfshirë

edhe mieloblastet). Në qelizat monocitare (dhe monoblastet), këto kokërza janë të kuqe të mbyllta.

Zbulimi i aktivitetit të bromoindoksil-acetat-esterazës, në leukocite shërben për ngjyrosjen e plazmociteve patologjike. Në plazmocitet normale rëndom gjenden vetëm disa kokërza të murme të mbyllta, por në qelizat e sëmura janë në sasi shumë më të madhe apo janë në grumbuj.

Fosfatazat e tharta në qelizat e gjakut paraqitet si fundrinë me ngjyrë të kuqe të mbyllët në citoplazmën e qelizave të leukemisë me qeliza leshatuke.

Ç. TESTIMI I HEMOSTAZËS

1. Testimi i kohëzgjatjes së gjakderdhjes

Kohëzgjatja e gjakderdhjes është koha e nevojshme që të ndalet dalja e gjakut nga ena. Ajo varet nga gjendja e murit të enës dhe nga trombocitet. Koha parësore (menjëherë pas lëndimit) e gjakderdhjes është 3-11 min, kurse ajo dytësore (pas 24 orësh) 0-9 min.

Pacientë me trombocitopeni kanë kohë të zgjatur parësore dhe dytësore të gjakderdhjes. Koha parësore është normale, por ajo dytësore e zgjatur në rastet e pacientëve me çrregullimet e mekanizmit të brendshëm të koagulimit (p.sh. hemofilia).

2. Testi i kohës së koagulimit

Baza e metodës qendron në atë se gjaku lihet të koagulohet në 37 °C, Posaçërisht mund të përcaktohet koha e koagulimit të plazmës së rekalcifikuar (koha e Howellit). Ky test mund të zbulojë zvogëlimin e përqëndrimit të globulinës antihemofilike A dhe B apo ekzistimin e inkibitorit të tyre. Kryesisht përdoret për vlerësimin e rolit tromboplastinik të trombociteve.

3. Testi i retrahimit të koagulumit

Retrahimi i koagulumit varet nga më shumë faktorë (numri dhe funksioni i trombociteve, numri i eritrociteve, përqëndrimi i fibrinogjenit, por edhe nga sipërfaqja e qelqit të epruvetës). Megjithatë, para së gjithash është tregues i funksionit dhe numrit të trombociteve. Më së shpeshti përdoret metoda, në të cilën retrakcioni i koagulumit matet sipas sasisë së serumit të nxjerrë nga koagulumi. Retrakcioni është i çrregulluar kur në një litër gjak ka më pak se 1 x 10^{11} trombocite.

4. Testi i kohës së protrombinës

Nëse plazmës së dekalcifikuar i shtohen tromboplastina indore dhe kalciumi, koha e koagulimit të saj varet nga protrombina. Në plazmën e personit të shëndoshë, ajo është 11-15 sekonda. Kjo kohë varet nga faktorët, të cilët marrin pjesë në fazën e dytë dhe të tretë të koagulimit.

5. Testi i kohës trombinike

Përcaktohet titri i trombinës ndaj shpejtësisë së krijimit të fibrinës nga fibrinogjeni (normalisht është 10 - 20 sekonda). Koha e zgjatur nënkupton mungesën e fibrinogjenit (më pak se 1 g/L) apo se ekzistojnë inkibitorët e shndërrimit të fibrinogjenit në fibrinë (p.sh. heparina apo produktet e zbërthimit të fibrinës apo fibrinogjenit).

6. Testi i përqëndrimit të fibrinogjenit

Përqëndrimi i fibrinogjenit mund të përcaktohet me dy metoda të thjeshta. Principi i njërës është plazma të turbullohet me shtimin e reagensit, kurse turbullimi para së gjithash varet nga përqëndrimi i fibrinogjenit që mund të matet (normalisht është 2-4 g/L). Metoda e dytë bazohet në matjen e koagulumit, i cili krijohet pas shtimit të kloridit të kalciumit plazmës së dekalcifikuar.

7. Testi i faktorit III trombocitar

Ky faktor lirohet nga trombocitet dhe është i nevojshëm për krijimin e protrombinës. Përcaktohet pas shtimit të koalinës në plazmën e begatshme me trombocite. Koha e nevojshme për koagulimin e plazmës është shprehje e veprimit të faktorit III. Nëse koha e koagulimit të mostrës së gjakut të pacientit është më e gjatë për 5 sekonda se kontrolli, konsiderohet se mungon faktori III.

8. Testi i adhezivitetit të trombociteve

Trombocitet në vendin e lëndimit ngjiten për murin e enës së gjakut, e mbyllin atë dhe në këtë mënyrë marrin pjesë në ndaljen e gjakderdhjes. Ky adhezivitet i tyre është i zvogëluar në sindromet hemoragjike, siç është sëmundja e Willebrandit apo në çrregullimet funksionale të trombociteve. Është i shtuar te njerëzit me predispozicion për trombozat.

Adheziviteti i trombociteve, mund të përcaktohet in vivo në bazë të dallimit midis numrit të trombociteve në gjakun venoz dhe kapilar. Në personat e shëndoshë në kapilare ka 30% më pak trombocite sesa në vena.

9. Testi i agregimit të trombociteve

Agregimi është ngjitje e trombociteve midis veti. E nxitojnë shumë substanca të shtuara plazmës me trombocite (p.sh. adrenalina, kolagjeni, trombina). Aftësia e agregimit të trombociteve varet nga gjendja e trombociteve, përqëndrimi i kalciumit dhe substancës agreguese. Mund të matet me spektrofotometër. Pas shtimit të substancës agreguese, mund të krahasohen kurbat e agregimit të trombociteve të personit të ekzaminuar dhe atij të shëndoshë. Adrenalina rëndom përdoret si njëra nga substancat agreguese.

10. Testi i krijimit të tromboplastinës aktive

Bëhet në atë mënyrë, që plazmës i shtohen të gjithë përbërësit e nevojshëm për krijimin e tromboplastinës e pastaj përcaktohet koha e protrombinës. Në këtë mënyrë, mund të përcaktohet mungesa e tromboplastinës trombocitare, globulineve antihemofilike A dhe B, si dhe faktorëve V, X dhe XI të koagulimit.

Nëse koha normale protrombinike arrihet me shtimin e trombociteve të personit të shëndoshë, kjo sugjeron mungesën e

tromboplastinë trombocitare. Nëse arrihet me shtimin e plazmës së deprotrombinizuar të personit të shëndoshë, fjala është për mungesën e globulinës antihemofilike A (faktorit VIII) apo faktoprit V të koagulimit. Serumi i personit të shëndoshë, plotëson mungesën e globulinës antihemofilike B (faktorit IX) apo faktorit X. Normalizimi i krijimit të tromboplastinës me serum dhe me plazmën e deprotrombinizuar të personit të shëndoshë, si dhe mossuksesi pas shtimit të trombociteve të personit të shëndosh sugjeron në mungesën e faktorit XI të koagulimit.

11. Testi i kohës parciale tromboplastinike

Procedura bazohet në përcaktimin e kohës protrombinike pas shtimit të "tromboplastinës parciale" dhe Ca^{++}. Tromboplastina parciale është preparat i fosfolipideve të trurit, i cili në test-sistem i zëvendëson trombocitet. Testi është i përshtatshëm për zbulimin e mungesës së faktorit VIII. Koha më e gjatë për më tepër se 20 sekonda mund të konsiderohet jonormale.

12. Testi i kohës së aktivuar tromboplastinike parciale

Testi është më i ndieshëm se testi paraprak. Në sistem shtohet kaolina, e cila me sipërfaqen e vet i aktivon faktorët XII dhe XI.

Plazma normale jep vlera prej 30 - 40 sekonda. Mungesa e cilitdo faktor të koagulimit (pos faktorit VIII), do të shkaktojë rezultate jonormale.

13. Testet e mungesës së faktorëve Xl, XII dhe XIII të koagulimit

Shtimi i kaolinës plazmës normale, shkurton kohën e koagulimit të saj. Mungesa e veprimit të tillë sugjeron në mungesën e faktorëve XI dhe XII të koagulimit.

Koagulimi nuk mund të shkrihet në plazmën normale me tretjen 5 molare të karbamidës e as me tretjen 1%-she të acidit monoklor-octen. Nëse me rastin e testimit ngjanë kjo, mendojmë në mungesën e faktorit XIII të koagulimit.

14. Wellcome-trombotesti për produktet e zbërthimit të fibrinës dhe fibrinogjenit

Kokërzat e lateksit janë të mbështjellura me kundërtrupa, kundër produkteve të zbërthimit të fibrinës dhe fibrinogjenit. Nëse ka mjaftueshëm produkte të tilla, për shkak të lidhjes së kundërtrupave për kokërza, këto do të aglutinohen, që do të thotë se testi është pozitiv. Sasinë e produkteve të zbërthimit mund ta përcaktojmë në bazë të mostrës së testuar.

15. Testet parakoagulative për vërtetimin e monomereve fibrinike

a) Përcaktimi në plazmë

Me shtimin e protaminës, do të fundërrohen komple-kset e papolimerizuara të monomereve fibrinike. Ky test është pozitiv në gjakderdhjet e brendshme të diseminuara, kurse është negativ në rastin e fibrinolizës parësore.

b) Përcaktimi në serum

Nëse gjaku përmban produkte të zbërthimit të fibrinës, për ta mund të lidhen monomeret fibrinike, të cilat atëherë mund të gjenden në serum, në të cilin mund t`i fundërrojmë me shtimin e protaminës. Lajmërimi i fundrinës zbulon ekzistimin e monomereve fibrinike, por edhe produktet e zbërthimit të fibrinës për të cilat ato lidhen. Testi është pozitiv në rastin e fibrinolizës parësore apo dytësore.

16. Testi i agregateve trombocitare

Nëse janë prezent në gjak, agregatet e trombociteve mund të fiksohen me formalinë dhe të fundrohen me centrifugim. Për këtë arsye, numri i trombociteve në plazmë do të jetë më i vogël sesa që kishte për të qenë sikur të mos kishte agregate. Mungesa e numrit të trombociteve është masë e sasisë së agregateve. Agregatet mund t`i zbërthejë EDTA.

Numër të zvogëluar të agregateve gjejmë në pacientët me infarkt të freskët të zemrës, apo me trombozë arteriale.

17. Testi i aktivitetit fibrinolitik

Së pari euglobulinet në plazmë fundërrohen me acidin acetik. Pastaj, shtohen fibrinogjeni dhe trombina dhe plazma koagulohet. Pas kësaj shikojmë se sa zgjatë fibrinoliza e plotë e koagulumit. Në plazmën normale ajo zgjatë më shumë se katër orë, kurse do të jetë më e shkurtër nëse në gjak ka fibrinolizinë.

Metoda tjetër bazohet në përcaktimin e kohës së nevojshme për shkrirjen e koagulumeve të euglobulineve (koha euglobulinike). Koagulumi fitohet me ndarjen e euglobulineve prej plazmës me shtimin e acidit acetik. Vlerat normale janë dy apo më shumë orë. Koha më e shkurtër nënkupton se në plazmë ka më shumë fibrinolizinë.

25

Çrregullimet e punës së zemrës

Përmbajtja

I. Çrregullimet e punës së miokardit (S. Gamulin e Z. Popoviq) 652
A. FAKTORËT QË NDIKOJNË NË PUNËN E MIOKARDIT 652
1. Mbikëqyrja tonike e kontraktilitetit të miokardit 652
2. Mbikëqyrja fazike e kontraktilitetit të miokardit 653
3. Faktorët tjerë që ndikojnë në kontraktilitetin e miokardit 655
a) Acidoza 655
b) Mungesa e ATP 655
B. PASOJAT BIOFIZIKE TË ÇRREGULLIMIT TË PUNËS SË MIOKARDIT 655
1. Çrregullimi i funksionit sistolik të miokardit 655
2. Çrregullimet e funksionit diastolik të miokardit 657
II. Dëmtimet e valvulave të zemrës (D. Planinc) 658
A. PASOJAT THEMELORE HEMODINAMIKE TË DËMTIMEVE TË VALVULAVE TË ZEMRËS 658
B. PASOJAT FISPATOLOGJIKE TË DËMTIMEVE TË VALVULAVE TË VEÇANTA 659
1. Stenoza mitrale 659
2. Insuficienca e valvulës mitrale 660
3. Stenoza aortale 661
4. Insuficienca aortale 662
III. Çrregullimet e mbushjes së zemrës (D. Pllaninc) 662
A. SËMUNDJET E PERIKARDIT 663
1. Tamponada e zemrës 663
2. Perikarditi konstriktiv 664
3. Perikadriti efuzivo-konstriktiv 665
B. SËMUNDJET E MIOKARDIT 665
IV. Çrregullimet e ritmit të zemrës (Z. Rumboldt) 665
A. PATOGJENEZA E ARITMIVE 665
1. Çrregullimet e krijimit të impulseve 666
2. Çrregullimet e përhapjes së impulseve 668
3. Çrregullimet e ndërlikuara të krijimit dhe përhapjes së impulsit 671
B. PASOJAT HEMODINAMIKE TË ARITMIVE 672
V. Çrregullimet e qarkullimit koronar (A. Shmallcel e Z. Durakoviq) 673
A. RREGULLIMI I QARKULLIMIT KORONAR 674
B. ISKEMIA E MIOKARDIT 675
1. Angina pectoris 676
2. Infarkti i miookardit 676
C. HEMODINAMIKA NË MIOKARDIN ISKEMIK 676
1. Qarkullimi koronar dhe perfuzioni i miokardit 676
2. Shpenzimi i oksigjenit në miokard 677
Ç. NDRYSHIMET METABOLIKE NË MIOKARDIN ISKEMIK 677
D. PASOJAT E ISKEMISË SË MIOKARDIT 679
1. Çrregullimet e funksionit të miokardit iskemik dhe pasojat e tyre hemodinamike 679
a) Çrregullimet sistolike 679
b) Çrregullimet diastolike 680
2. Pasojat elektrofiziologjike të ishemisë 680
a) Çrregullimet e ritmit të zemrës dhe përçuarjes së potencialit aksional në zemër 681
b) Ndryshimet në elektrokardiogram 681
VI. Veset e lindura të zemrës (M. Rudar) 682
A. ÇRREGULLIMET FUNKSIONALE NË VESET E LINDURA TË ZEMRËS 682
B. PASOJAT FISPATOLOGJIKE TË VESET TË LINDURA TË ZEMRËS 682
1. Anomalitë pa lidhje patologjike 683
2. Anomalitë me devijim majtë-djathtë 683
3. Anomalitë me devijim djathtë-majtë 684
VII. Adaptimi i zemrës ngarkimit (Z. Popoviq) 684
A. LLOJET E NGARKIMIT TË ZEMRËS 685
1. Ngarkimi vëllimor i zemrës 686
2. Ngarkimi me shtypje i zemrës 687
B. DINAMIKA E HIPERTROFISË SË ZEMRËS 687
1. Ndryshimet makromolekulare 688
2. Ndryshimet gjatë ngarkimit të zemrës së shëndoshë 688
3. Ndryshimet gjatë ngarkimit të zemrës së sëmurë 688
a) Stadi i shkurtër i dëmtimit të miokardit 688
b) Stadi i gjatë i hiperfunksionit të miokardit 689
c) Stadi i gjatë i shterrjes së miokardit 689
C. FUNKSIONI I ZEMRËS HIPERTROFIKE 689
VIII. Insuficienca e zemrës (Z. Durakoviq e S. Gamulin) 690
A. FAKTORËT PATOGJEN TË INSUFICIENCËS SË ZEMRËS 690
B. MEKANIZMAT KOMPENZATORË NË INSUFUCIENCËN E ZEMRËS 691
1. Mekanizmat kompenzator të zemrës 691
a) Mekanizmi i Frank-Starling-ut 691
b) Hipertrofia dhe dilatimi 692
2. Mekanizmat kompemuzatorë jashtë zemrës 692
a) Intensifikimi i aktivitetit simpatik 692
b) Mbajtja e natriumit dhe ujit 692
c) Adaptimet në hipoksi 693
C. ÇRREGULLIMET METABOLIKE NË MIOKARDIN INSUFICIENT 693
Ç. ZHVILLIMI I DEKOMPENZIMIT TË ZEMRËS 694
D. ÇRREGULLIMET E PËRGJITHSHME NË DEKOMPENZIMIN E ZEMRËS 695
1. Truri 695
2. Mushkëritë 695
3. Veshkët 695
4. Sistemi digjestiv 695
5. Mëlçia 695
6. Muskujt 695
IX. Testet për vlerësimin e funksionit të zemrës (M. Rudar) 696
A. PERIUDHAT SISTOLIKE TË BARKUSHES TË MAJTË 696
B. TESTI I NGARKIMIT FIZIK (ERGOMETRIA) 696
1. Ngarkimi statik 696
2. Ngarkimi dinamiko-fizik 697
a) Testi në shkallë 697
b) Testi në bicikletë-ergometër 698
c) Testi në shiritin e pafund 698
C. EHOKARDIOGRAFIA 698
Ç. TESTET RADIOIZOTOPIKE 699
D. KATETERIZIMI I ZEMRËS 699

I. Çrregullimet e punës së miokardit

Puna e miokardit gjatë një revolucionit të zemrës varet nga relaksimi i miokardit, i cili mundëson mbushjen diastolike dhe kontrakcionin i cili hudhë vëllimin goditës.

Njësia funskionale e kontraktilitetit muskular është sarkomera. Ajo përmbanë sistemin kontraktil prej katër proteinave, dy kontraktile (miozina dhe aktina) dhe dy rregullatorë (tropomiozina dhe troponina). Kontrakcioni pason si pasojë e reakcionit ciklik midis këtyre proteinave. Në këtë interakcion veprojnë shumë faktorë, psh. raportet strukturale midis proteinave të përmendura, përmbajtja e ATP-së, si dhe raportet jonike më ambientin molekular përreth. Këta faktorë mund të ndryshojnë veprimin e sistemit kontraktil në kuptimin fiziologjik dhe patologjik.

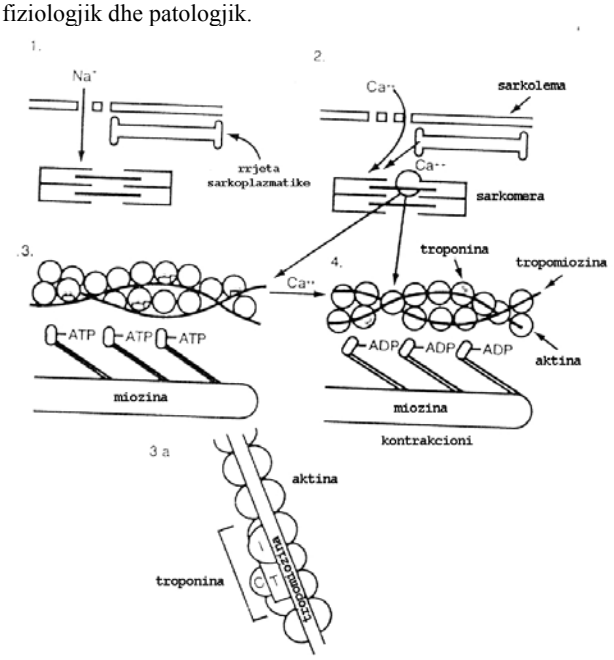


Figura 25-1. *Shema e mekanizmit molekular të kontrakcionit të miokardit. (1) Na^+ hyn në sarkolemë (depolarizimi). (2) Ca^{++} hynë në qelizë dhe kalimi i Ca^{++} nga rrjetëza sarkoplazmatike në sarkoplazmë. (3) Ca^{++} lidhet për nënnjësinë troponina C (3a). (4) Ndryshimi konformativ i troponinës I, troponinës T dhe tropomiozinës, interakcioni i miozinës dhe aktinës: aktivimi i ATP-azës miozine, hidroliza e ATP në ADP, lakimi i kokëzës miozine, krijimi i urrave të tërthorta me molekulën aktine dhe zhvendosja e molekulës aktinike kah qendra e sarkomerës. Kontrakcioni përparon me përsëritjen ciklike të këtij procesi (fig. 25-2).*

Kontrakcionin e muskulit të zemrës (fig. 25-1) e fillon vala e depolarizimit. Na^+ përnjëherë hynë në sarkoplazmë, çka shkakton lëvizjen dhe hyrjen e Ca^{++} nëpër sarkolemë, e kjo nisë edhe kalimin e Ca^{++} nga rrjetëza sarkoplazmatike në sarkoplazmë. Ca^{++} lidhet për troponinën C, një nënnjësi troponinike. Me këtë ndryshon konformacioni i kësaj nënnjësie. Ndryshimi bartet në nënnjësitë tjera troponinike, troponinën T dhe troponinën I. Kështu zvogëlohet ndikimi inkibitor i troponinës I në interakcionin e aktinës dhe miozinës, kurse ndryshimi i konformacionit të troponinës T bartet në tropomiozinë, kështu që aktinës i zbulohen vendet reaktive për interakcion me miozinën (lidhja ekscituese-kontraktile). Në këtë mënyrë, ngacmimet (depolarizimet) lidhen me kontrakcionet. Aktina aktivon ATP-azën miozinike, e cila hidrolizon ATP-në e lidhur për "kokë-zat" e molekulës miozinike; kjo shkakton ndryshime konformative në molekulën miozinike. "Kokëzat" e molekulës së miozinës, në të cilat atëherë është i lidhur ATP lakohen dhe krijojnë lidhje të tërthorta me vendet reaktive lidhëse në molekulën aktine. Molekula e aktinës futet në molekulën e miozinës dhe kështu shkurton sarkomerën. Me lidhjen e molekulës së re të ATP-së për "kokëzat" e miozinës lidhjet me aktinën shkëputen dhe fillon cikli i ri (fig. 25-2) i kontrakcionit. Ciklet përsëriten përderisa përqëndrimi i lartë i Ca^{++} frenon veprimin inkibitor të troponinës dhe tropomiozinës në interakcionin e aktinës dhe miozinës. Relaksimi i miokardit prej të cilit varet mbushja e zemrës gjatë diastolës, nuk është proces pasiv i zgjerimit të miokardit por është po ashtu edhe proces aktiv në të cilin shpenzohet edhe më shumë ATP sesa për kontrakcion. Relaksimi zë fill kur pompa e kalciumit, për të cilën është e nevojshme energjia nga ATP, zhvendos Ca^{++} prej sarkoplazmës në rrjetëzën sarkoplazmatike. Me këtë fillojnë ndryshimet konformative të troponinës dhe tropomiozinës, gjë që këtyre molekulave ua kthen veprimin inkibitor. Më këtë rast, ATP duhet të lidhet për "kokëzat" e molekulës miozine për të ndërprerë lidhjet me aktinën.

A. FAKTORËT TË CILËT NDIKOJNË NË PUNËN E MIOKARDIT

Veprimet në mekanizmin molekular të kontrakcionit dhe relaksimit, vijojnë përmes ndryshimeve të proteinave të sistemit kontraktil dhe ndryshimeve në ambientin përreth tyre. Veprim të drejtpërdrejtë kanë ndryshimet e përqëndrimit të Ca^{++}, ATP dhe H^+. Veprimet më së shpeshti kombinohen, ndërsa mund të jenë *afatgjatë*, kur vijojnë në një periudhë më të gjatë kohore dhe përbëjnë bazën e mbikëqyrjes tonike të kontraktilitetit të miokardit, si dhe *afatshkurtër*, të cilët janë bazë e mbikëqyrjes fazike të kontraktilitetit të miokardit, atij që me secilin kontrakcion mund të ndryshohet.

1. Mbikëqyrja tonike e kontraktilitetit të miokardit

Ndryshimet e aktivitetit të ATP-azës miozine, të cilat ngjajnë në periudhë më të gjatë kohore, janë bazë e kontrollit tonik të kontraktilitetit të miokardit. Në princip, ndryshimi i aktivitetit të këtij enzimi ndikon në *shpejtësinë* e interakcionit të aktinës dhe miozinës. Më rastin e hipertrofisë së miokardit të shkaktuar me

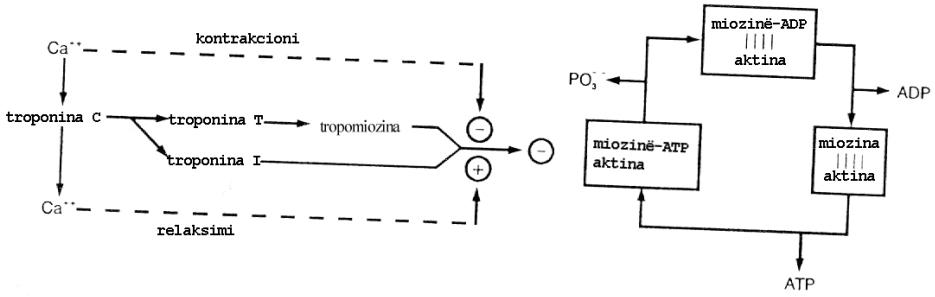


Figura 25-2. *Shema e ciklit të interakcionit të miozinës dhe aktinës gjatë kontrakcionit. Me lidhjen e Ca^{++} për troponinën C, zvogëlohet veprimi inkibitor i troponinës I dhe tropomiozinës në interakcionin e miozinës dhe aktinës. Me aktivimin e ATP-azës miozine hidrolizohet ATP dhe midis miozinës dhe aktinës krijohen urrat e tërthorta. Me hudhjen e ADP midis miozinës dhe aktinës zë fill "kompleksi i shtangimit" (rigor-kompleks), i cili ndahet kur në miozinë lidhet ATP. Nëse interakcioni i miozinës dhe aktinës nuk është i inkibuar, pason cikli i mëtejmë i kontrakcionit. Mirëpo, nëse përqëndrimi i Ca^{++} zvogëlohet, intensifikohet veprimi inkibitor i troponinës I dhe tropomiozinës kështu që zë fill relaksimi.*

ngarkimin me shtypje apo me vëllim (shih pjesën VII), në zemrën e pleqërisë dhe në hipotireozë, në miokard sintetizohet izoenzimi i ATP-azës muskulore me aktivitet të zvogëluar. Përkundër kësaj, hormonet e tireoidesë dhe aktiviteti fizik stimulojnë sintezën e ezoenzimit me aktivitet më të lartë. Këto ndryshime të sintezës së izoenzimit të ATP-azës muskulare pjesërisht janë adaptim, meqë i mundësojnë zemrës së dobësuar që me kontrakcion më të ngadalshëm të arrijë punë të njëjtë pranë shpenzimit të njëjtë të ATP-së (energjisë) si edhe zemra normale.

Në të vërtetë, meqë forca (P), puna (w) në njësinë kohore (t) është:

$$P = \frac{W}{t}$$

gjegjësisht zemra e dobësuar pranë forcës së zvogëluar në kohë më të gjatë kryen punë të njëjtë si zemra e shëndoshë. Me keqësimin e dobësimit të zemrës, zvogëlimi i aktivitetit të ATP-azës miozine bëhet një nga faktorët biokimik, i cili drejtpërdrejtë e zvogëlon kontraktilitetin e miokardit.

2. Mbikëqyrja fazike e kontraktilitetit të miokardit

Ndryshimi i *numrit* të vendeve reaktive për interakcionin e aktinës dhe miozinës janë bazë e kontrollit fazik të kontraktilitetit të miokardit, të cilën e përshkruan ligji i Frank-Starling-ut (shih pjesën B). Në këtë mbikëqyrje afatshkurtër, në mënyrë të drejtpërdrejtë ndikon përqëndrimi momental i Ca^{++} në sarkoplazmë dhe mekanizmat të cilët ndryshojnë interakcionin e Ca^{++} me troponinën C. Ky është, para së gjithash, afiniteti i troponinës C për Ca^{++} që rritet me rritjen e gjatësisë së sarkomerës, kështu që me rritjen e gjatësisë fillestare rritet veprimi inotrop i Ca^{++}.

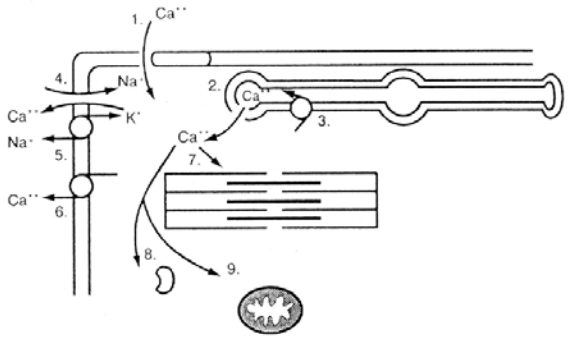


Figura 25-3. *Faktorët të cilët marrin pjesë në kinetikën e Ca^{++} në miokard dhe përcaktojnë përqëndrimin e tij në sarkoplazmë. (1) Kanalet-Ca në sarkolemë, (2) kanalet-Ca në membranën e rrjetëzës sarkoplazmatike, (3) pompa-Ca e membranës sarkoplazmatike, (4) këmbimi Na^+/Ca^{++}, i cili është i varshëm nga përqëndrimi i Na^+, andaj edhe nga puna e (5) pompës Na/K. (6) Pompa-Ca në sarkolemë. Lidhja e Ca^{++} për proteina, psh. (7) troponinën C dhe (8) kalmodulinën, dhe hyrja e Ca^{++} në mitohondrie (9).*

Përqëndrimi momental i Ca^{++} drejtpërdrejtë, pos sarkomerës varet nga kinetika e Ca^{++}, gjegjësisht nga mekanizmat bartës për Ca^{++} dhe nga lidhja e Ca^{++} për proteinat e ndryshme. Mekanizmat transportues të Ca^{++} (fig. 25-3) janë kanalet e kalciumit në sarkolemë dhe membranat e rrjetëzës sarkoplazmatike me të cilët Ca^{++} hyn në sarkoplazmë, këmbimi Na^+/Ca^{++} nëpër sarkolemë, kahja e të cilit varet nga përqëndrimi i Na^+, pompa-Ca në sarkolemë e cila hudhë Ca^{++} nga qeliza dhe pompa-Ca në membranën e rrjetëzës sarkoplazmatike e cila lëkund Ca^{++} prej sarkoplazmës në rrjetëzën sarkoplazmatike.

Me punën e këtyre pompave mbahet përqëndrimi i vogël i Ca^{++} në sarkoplazmë (10^{-7} mol/L) përkundër përqëndrimit 10^4 herë më të madh në lëngun jashtëqelizor (10^{-3} mol/L). Puna e pompave përkundër gradientit kaq të madh të përqëndrimit (10^4) shpenzon shumë energji nga ATP.

Faktorët e shumtë ndikojnë në punën e miokardit përmes ndryshimeve në kinetikën e Ca^{++}. Njëri nga më të rëndësishmit është cAMP, i cili ndryshon kinetikën e kalciumit në pikat e shumëta të përfshira. Përqëndrimi i cAMP varet nga raporti i shpejtësive të sintezës së tij dhe inaktivimit të enzimit me adenilat-ciklazën, gjegjësisht me fosfodiesterazën. Aktivitetin e adenil-ciklazës e stimulojnë kateholaminet kur të lidhen për receptorët β; në mekanizmin molekular të veprimit të tyre cAMP është lajmëtari i dytë. Hormonet e tireoidesë e intensifikojnë veprimin e kateholamineve, meqë rrisin numrin e receptorëve β-adrenergjikë në zemër.

Në miokard, ekziston lidhja e ngushtë midis përqëndrimit të Ca^{++} dhe cAMP. Duke u lidhur me proteinën rregullatore kalmodulinën, kalciumi me gjasë ndikon shumë në aktivitetin e adenilat-ciklazës dhe në përqëndrime më të larta, në fosfodiesterazën. Andaj përqëndrimi i cAMP gjatë revolucionit të zemrës luhatet ngjashëm me përqëndrimin e kalciumit në sarkoplazmë (fig. 25-4). cAMP vepron në kinetikën e Ca^{++} (fig. 25-5) ashtu që stimulon aktivitetin e proteinë-kinazave, enzimeve të cilët fosforilizojnë proteinat e ndryshme dhe kështu ndryshojnë funksionin e tyre. Fosforilimi i proteinave membranore rritë hyrjen e Ca^{++} nëpër sarkolemë, me çka rritet përqëndrimi i Ca^{++} në fazën e dytë (rafshit, platosë) të potencialit akcional të miofibrileve. Fosforilimi i fosfolambanës, proteinës së rrjetës sarkoplazmatike e cila lidhë Ca^{++}, nxiton largimin e Ca^{++} nga sarkoplazma në rrjetën sarkoplazmatike, kurse fosforilimi i troponinës I zvogëlon afinitetin e troponinës C për Ca^{++}, kështu që Ca^{++} më shpejtë lirohet nga kompleksi i troponinës. Veprimi i gjithëmbarshëm i cAMP është rritja e kontraktilitetit për shkak të rritjes së përqëndrimit të Ca^{++} gjatë kohës së lidhjes ekscituese-mekanike dhe relaksimi më i shpejtë për shkak të largimit më të shpejtë të Ca^{++} nga kompleksi troponinik i sarkoplazmës. Andaj cAMP është rregullator shumë i rëndësishëm i punës së miokardit. Me ndihmen e cAMP dhe receptorëve β-adrenergjikë, kateholamina ka veprim pozitiv inotrop. Në miokardin e zemrës insuficiente (shih pjesën VIII.C), ky mekanizëm është i dëmtuar për shkak të sintezës së zvogëluar të kateholamineve në miokard, zvogëlimit të numrit dhe ndieshmërisë së receptorëve β-adrenergjikë dhe përqëndrimit të zvogëluar të cAMP-së.

Shumë medikamente veprojnë në zemër duke ndikuar në kinetikën e Ca^{++}. Për shembull, glikozidët e digitalisit bllokojnë pompëm e Na/K dhe ngrisin përqëndrimin brendaqelizor të Na^+. Me këtë ndryshohet kahja e këmbimit Na^+/Ca^{++}, me të cilën përndryshe Ca^{++}, i shtyer nga gradienti i përqëndrimit të Na^+, del nga qeliza përkundër gradientit të vet të përqëndrimit. Kur të ngritet përqëndrimi brendaqelizor i Na^+, në sarkoplazmë mbetet

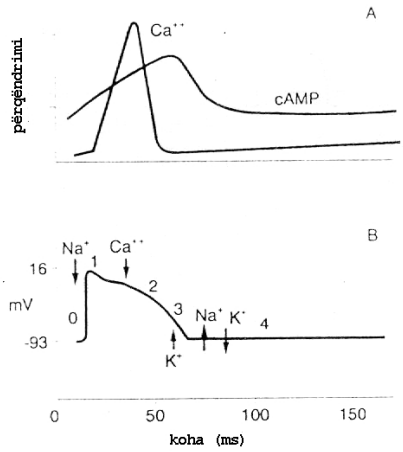


Figura 25-4. *(A) Lëkundjet e përqëndrimit të Ca^{++} dhe cAMP në miokard gjatë revolucionit të zemrës. Përqëndrimi i Ca^{++} në sarkoplazmë lëkundet midis 10^{-7} në diastolë dhe 10^{-6} mol/ pas depolarizimit, ndërsa përqëndrimi i cAMP është midis 10 dhe 35 nmol për gram të peshës së thatë të miokardit. (B) Potenciali membranor akcional. Numrat shënojnë fazën, ndërsa me shigjeta janë shënuar kahjet kryesore të rrjedhës së joneve në fazën e veçantë.*

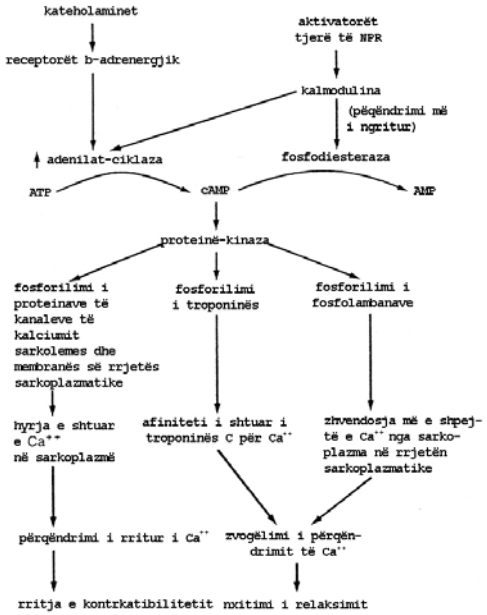


Figura 25-5. *Veprimi i cAMP në punën e miokardit. cAMP aktivon proteinë-kinazat, të cilat fosforilizojnë proteinat e ndryshme dhe kështu ndryshojnë funksionin e tyre. Në mesin e tyre janë edhe proteinat të cilat e rregullojnë kinetikën e Ca^{++}. Mirëpo, edhe Ca^{++} përmes kalmodulinës ndikon në fosfodiesterazën dhe kështu ndryshon përqëndrimin e cAMP-së. Pos veprimit në kontrakcion përmes modulimit të kinetikës së Ca^{++}, cAMP me ndërmjetësimin e proteinë-kinazës aktivon edhe fosforilazën e glikogjenit dhe rritë glukolizën dhe prodhimin energjetik në miokard.*

më shumë Ca^{++}, e me këtë realizohet veprimi inotrop i glikozideve të digitalisit.

Rritja e përqëndrimit të Ca^{++} në sarkoplazmë, vështirëson relaksimin e miokardit kështu që mund të jetë shumë e dëmshme në gjendjet kur relaksimi i vështirësuar është shkaku kryesor i dobësisë së zemrës. Në gjendjet e tilla duhet evituar dhënien e glikozideve të digitalisit dhe në vend të tyre duhet dhënë medikamentet, të cilat e ulin përqëndrimin brendaqelizor të Ca^{++} (bllokatorët e kanaleve të kalciumit, inkibitorët e enzimit konvertues që shndërron angiotenzinën I në angiotenzinën II).

3. Faktorët tjerë që ndikojnë në kontraktilitetin e miokardit

Shumë faktorë në ambientin e ngushtë molekular të sistemit kontraktil mund të ndikojnë në kontraktilitet, para së gjithash ndryshimet e përqëndrimit të joneve të ndryshme, posaçërisht Na^+, K^+, H^+ si dhe ATP. Për kuptimin e çrregullimeve në pacientët, më të rëndësishmit janë veprimet e acidozës dhe mungesës së ATP-së.

a) Acidoza

Ngritja e përqëndrimit të H^+ në mënyra të ndryshme ndikon në kontraktilitetin e miokardit. H^+ është në kompeticion me Ca^{++} për lidhje me troponinën C. Acidoza zvogëlon aktivitetin e ATP-azës së miozinës dhe ngadalëson bartjen e Ca^{++} prej sarkoplazmës në rrjetën sarkoplazmatike. Me këto mekaniza acidoza (e përgjithshme apo lokale, në miokard që ka zënë fill për shkak të metabolizmit anaerob në hipoksi), e zvogëlon kontraktilitetin e miokardit.

b) Mungesa e ATP-së

Në miokardin e zemrës insuficiente, sasia e ATP-së nuk është e zvogëluar meqë është zvogëluar shfrytëzimi i tij për shkak të aktivitetit të zvogëluar të ATP-azës muskulore. Mirëpo, për shkak të metabolizmit të zvogëluar energjetik në miokardin iskemik zvogëlohet sasia e ATP-së. Kur përqëndrimi i tij zvogëlohet në 20-40% të vlerave normale, ulë funksionin e miociteve meqë ulë përqëndrimin e ATP-së në sarkoplazmë në mënyra të ndryshme goditë punën e miokardit. Së pari, ATP është i domosdoshëm për mbajtjen e kinetikës së Ca^{++} në miocite, meqë është burim i energjisë për pompën e kalciumit në rrjetën sarkoplazmatike, pompën e kalciumit në sarkolemë dhe pompën Na/K. Ai po ashtu jep grupet fosfate për fosforilimin e proteinave të cilat rregullojnë kinetikën e Ca^{++} në miocite. Përveç kësaj, shkëputja e urrave midis miozinës dhe aktinës kërkon ATP për miozinë. Andaj më rastin e mungesës së ATP-së, para së gjithash është i vështirësuar relaksimi i miokardit, pranë ngritjes konsekutive të tendosjes diastolike, e vetëm pastaj mekanizmi i kontrakcionit për shkak të mungesës së ATP të domosdoshëm për aktivimin e miozinës dhe aktinës (shih pjesën V.D).

B. PASOJAT BIOFIZIKE TË ÇRREGULLIMIT TË PUNËS SË MIOKARDIT

Në një revolucion, veprimi i zemrës si pompë varet nga katër grupe faktorësh. Mund t`i klasifikojmë në parangarkim, ngarkim plotësues, kontraktilitet dhe luzitropi.

Parangarkimi është tendosje e miokardit në fund të diastolës. Meqë varet nga vëllimi diastolik, quhet edhe *ngarkesë diastolike* apo *vëllimore. Ngarkimi plotësues* është forca kundër së cilës vijon kontrakcioni, pasi të fillojë shkurtimi i miofibrileve (gjegjësisht ky është ngarkimi pas përfundimit të kontrakcionit izometrik). Në praktikë, për barkushën e majtë është shtypja në aortë, kurse për të djathtën shtypja në arterien mushkërore. Andaj ngarkimi plotësues quhet edhe *ngarkimi sistolik* apo *shtypës. Kontraktiliteti* apo gjendja inotrope e miokardit është aftësia e kontrakcionit, e pavarshme nga parangarkimi dhe ngarkimi plotësues. *Luzitropia* është aftësia e relaksimit të miokardit, ndërsa varet nga elasticiteti i miokardit.

Me elasticitet të miokardit e kuptojmë ndryshimin e vëllimit (ΔV) sipas ndryshimit të shtypjes (ΔP) në barkushën e majtë gjatë diastolës, duke supozuar se vetitë elastike të perikardit janë normale:

$$\text{elasticiteti} = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Analiza e raporteve midis faktorëve të përmendur bëhet me eksperimentin në pjesën e ndarë të miokardit apo në zemrën e izoluar. Mirëpo, përfundimet e arritura për shkak të ndërlikueshmërisë së sistemeve rregullatore dhe tërësisë së qarkullimit është shumë vështirë të barten në zemrën në organizëm. Andaj shqyrtimet janë të idealizuara dhe japin ligjshmëri të përgjithshme, kështu që në kurbat, të cilat i ilustrojnë nuk gjenden parametrat konkrete por vetëm raportet e tyre kuantitative (fig. 25-6, deri 10).

1. Çrregullimet e funksionit sistolik të miokardit

Raporti midis parangarkimit dhe vëllimit goditës është treguar me ligjin e Starlingut për zemrën: *energjia mekanike e cila lirohet me rastin e kontrakcionit është funksion i gjatësisë së miofibrilës.* Andaj, puna e zemrës më rastin e kontrakcionit të zemrës rritet, me rritjen e vëllimit në fund të diastolës, meqë ky vëllim përcakton gjatësinë e miofibrilës (fig. 25-6). Meqë kjo punë (w) më rastin e kontrakcionit të zemrës është:

$$w = P \times VG,$$

ligji i Starlingut (apo raporti Frank-Starlingut), përcakton edhe raportin e vëllimit në fund të diastolës dhe vëllimit goditës (VG), i cili me shtypje të caktuar (P), hudhet me këtë kontrakcion. Kurba e Frank-Starlingut e cila përshkruan raportin midis vëllimit në fund të diastolës dhe punës së zemrës, vlenë vetëm derisa kontraktiliteti është konstant. Ndryshimi i kontraktilitetit ndryshon pozitën dhe formën e kurbës. Ngritja e kontraktilitetit, psh. stimulimi me kateholamine, ngritë (zhvendos) kurbën në të majtë dhe e bënë më të pjertë, ndërsa e zvogëlimi i kontraktilitetit, p.sh. dëmtimi i miokardit, e ulë (zhvendos) në të djathtë dhe e bënë më të shtrirë. Duke vëzhguar ndryshimet e kontraktilitetit, fitojmë "familjen" e kurbave të Frank-Starlingut. Nga këto kurba shihet qartas se zemra me kontraktilitetin e dobësuar duhet të përdorë vëllimin më të madh në fund të diastolës që të hudhë në organizëm vëllimin e nevojshëm. Kjo njëkohësisht kupton se frakcioni hudhës [(vëllimi goditës x 100)/vëllimi telediastolik] i zemrës së tillë është i zvogëluar. Kurba më e shtrirë tregon se rritjen e njëjtë të vëllimit goditës zemra me kontraktilitet më të vogël, duhet ta rritë më shumë vëllimin në fund të diastolës sesa zemra normale. Rritja e vëllimit në barkushe në fund të diastolës domosdo shkakton rritje të shtypjes në fund të diastolës në këtë hapësirë të zemrës.

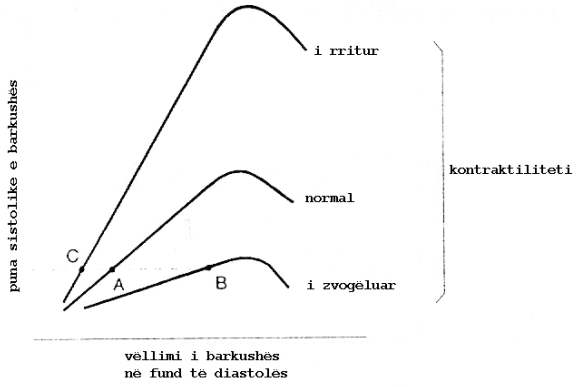


Figura 25-6. *Familja e kurbave të Frank-Sterlingut për zemër me kontraktilitet normal, të zvogëluar dhe të rritur. Puna sistolike e zemrës normale shënohet me pikën (A). Për të kryer punë të njëjtë, zemra me kontraktilitet të zvogëluar (B) kontrakcioni duhet të fillojë me vëllim më të madh në fund të diastolës. Mirëpo, pranë kontraktilitetit të rritur, (C) zemra kryen punë më të madhe në sistolë, pa rritje të vëllimit në fund të diastolës.*

Baza molekulare e raporteve të Frank-Starlingut është largimi i molekulës së aktinës dhe miozinës gjatë rritjes së gjatësisë së miofibrilës gjegjësisht sarkomerës. Kështu zvogëlohet mbulueshmëria e miozinës dhe aktinës dhe rritet numri i vendeve për interakcionin e tyre gjatë kontrakcionit. Ky mekanizëm funksionon gjatë ndryshimit të gjatësisë së sarkomerës prej 1,9 deri 2,2 μm. Më rastin e zgjatjes më të madhe se 2,2 μm zvogëlohet forca e cila zhvillohet gjatë kontrakcionit. Kur sarkomeret janë më të gjata se 3,65 μm, kontrakcioni sërish ndërpritet meqë molekulet e miozinës dhe aktinës largohen aq sa që nuk është i mundur interakcioni i tyre. Zgjatja e sarkomeres më shumë se 2,3 μm, do t'i përgjigjej punës së zemrës në krahun descendent të kurbës së Frank-Starlingut (fig. 25-6), kur me rritjen e vëllimit në fund të diastolës zvogëlohet puna e barkushës. Gjendja e tillë në organizëm është e rrallë, meqë do të rritej për së tepërmi shtypja në fund të diastolës. Më rastin e insuficiencës së miokardit, puna e zemrës lëvizë nëpër kurbën e Frank-Starlingut sipas gjendjes kur rritja e vëllimit goditës mbetet pas rritjës së vëllimit dhe shtypjes diastolike (shih pjesën VIII).

Pos zgjatjes së sarkomerës, edhe një mekanizëm rritë forcën e cila zhvillohet gjatë kontrakcionit me gjatësinë më të madhe të sarkomerës. Kjo rritje e përshkruar e afinitetit të troponinës për Ca^{++}, bënë që aktivimi i sistemit kontraktil të rritet me rritjen e gjatësisë së sarkomerës.

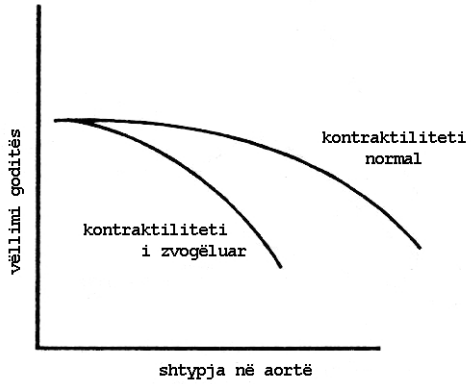


Figura 25-7. *Raporti i vëllimit goditës dhe ngarkimit plotësues (të shtypjes). Për barkushën e majtë, ngarkimi plotësues është shtypja e aortës. Më rastin e ngritjes së shtypjes në aortë zvogëlohet vëllimi goditës nëse mekanizmat kompenzatorë nuk e rrisin veprimin e sistolës. Andaj ngarkimi plotësues i zemrës me kontraktilitet të zvogëluar, dukshëm më tepër e zvogëlon vëllimin goditës sesa që është rasti me zemrën e shëndoshë.*

Rritja e ngarkimit plotësues (në praktikë rritja e rezistencës periferike gjegjësisht shtypjes në aortë), e zvogëlon vëllimin goditës. Mirëpo, zemra i adaptohet ngarkesës së rritur plotësuese, duke rritur tendosjen sistolike e cila rritet për shkak të rritjes së vëllimit diastolik dhe rritjes së kontraktilitetit (autorregullimi homeometrik), me gjasë për shkak të adaptimeve metabolike. Raporti i ngarkimit plotësues dhe vëllimit

goditës është treguar në fig. 25-7. Shohim se ngarkimi plotësues zvogëlon më shumë vëllimin goditës të zemrës me kontraktilitet të zvogëluar sesa të asaj normale.

Analiza e diagramit punues të zemrës (fig. 25-8), tregon raportet e faktorëve të veçantë, të cilët përcaktojnë punën e zemrës.

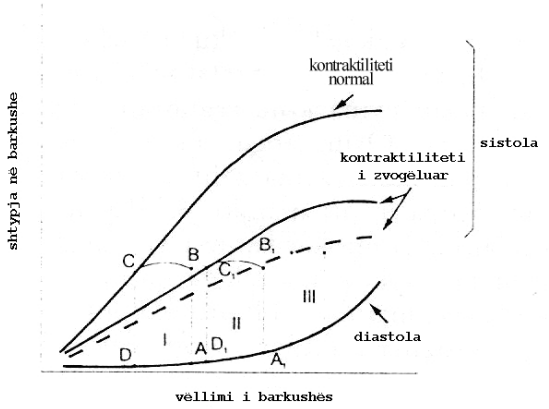


Figura 25-8. *Diagrami punues i zemrës me kontraktilitet normal (I) dhe të zvogëluar (II). Për të përballuar njësoj ngarkimin me shtypje sikur atë normal, zemra me kontraktilitet të zvogëluar punon pran vëllimit dhe shtypjes së rritur në fund të diastolës. A dhe A_1, fillimi i kontrakcionit izometrik, B dhe B_1, fillimi i kontrakcionit izotonik, C dhe C_1 fillimi i relaksimit izometrik, D dhe D_1 fillimi i relaksimit izotonik për zemrën e shëndoshë gjegjësisht për zemrën me kontraktilitet të zvogëluar. Kur dëmtimi i kontraktilitetit përparon, kurba e shtypjes në fund të sistolës zhvendoset poshtë, kurse diagrami punues në të djathtë (III). Frakcioni hudhës është vëllimi (A-C) x 100/vëllimi A; vërehet se ai me kontraktilitet të zvogëluar gjithnjë e më tepër zvogëlohet.*

Pikat në diagramin I (A, B, C, D) tregojnë diagramin punues të zemrës me kontraktilitet normal. A-B është faza e kontrakcionit izometrik, e cila fillon me vëllimin diastolik dhe me shtypje (A), pra parametrat e pikës (A) paraqesin parangarkimin. Kur shtypja në barkushe, e zhvilluar me kontrakcionin izometrik, bëhet më e lartë sesa shtypja në aortë (B), hapen valvulat semilunare dhe fillon faza e hudhjes (B-C), kurse kur shtypja në aortë arrinë maksimumin sistolik, zemra me kontrakcion ka mposhtur ngarkesën plotësuese. Pra, me ngarkimin plotësues është përcaktuar tendosja maksimale sistolike e cila në miokard zhvillohet gjatë kontrakcionit të veçantë. Me përfundimin e fazës së hudhjes dhe me mbylljen e valvulave semilunare, zemra ka hudhur vëllimin goditës (A-C). Pason relaksimi izometrik C-D, e pastaj relaksimi izotonik D-A. Zemra me kontraktilitet të zvogëluar është treguar në diagramin II (A_1, B_1, C_1, D_1). Zemra e tillë është e aftë të hudhë vëllimin e mjaftuar goditës vetëm pranë vëllimit të lartë diastolik dhe shtypjes së lartë dhe pran frakcionit të zvogëluar hudhës. Më rastin e dëmtimit më të rëndë, as pranë adaptimeve të tilla (ngritja e mëtejme e vëllimit diastolik dhe shtypjes), zemra nuk mund të hudhë vëllimin e mjaftuar goditës dhe hynë në gjendjen e dekompenzimit (shih pjesën VIII.B). Procedurat terapeutike, të cilat mund të ndihmojnë në situatë të tillë janë rritja e kontraktilitetit me glikozidet e digitalisit, zvogëlimi i ngarkimit plotësues me medikamentet vazodilatatorë, të cilët veprojnë në arteriole, si dhe zvogëlimi i parangarkimit (që shkakton ngecje venoze) me aplikimin e vazodilatatorëve, të cilët zgjerojnë venulat dhe diuretikëve, të cilët e rrisin ekskretimin veshkor të Na^+ dhe ujit.

2. Çrregullimet e funksionit diastolik të miokardit

Elasticiteti i miokardit varet nga vetitë elastike të përbërësve ndërtimor të miokardit dhe nga efikasiteti (shpejtësia dhe tërësia) i relaksimit të sarkomerave. Rritja e numrit të fijeve kolagjene në miokardin e hipertrofuar apo iskemik si dhe në miokardiopatitë restriktive zvogëlohet elasticiteti i miokardit për shkak të ndryshimeve të ndërtimit të tij. Proceset të cilët rrisin përqëndrimin brendaqelizor të Ca^{++} pengojnë relaksimin e miokardit. Këtu para së gjithash është mungesa e ATP-së dhe ngecja pasuese e pompave të kalciumit në miokardin hipoksik.

Elasticiteti i zvogëluar i miokardit e ngritë shtypjen diastolike me rritje të vëllimit, kështu që kurba e cila përshkruan raportin e vëllimit dhe shtypjes në barkushën e majtë gjatë diastolës bëhet më e pjerrtë dhe zhvendoset në të majtë dhe lartë (fig. 25-9).

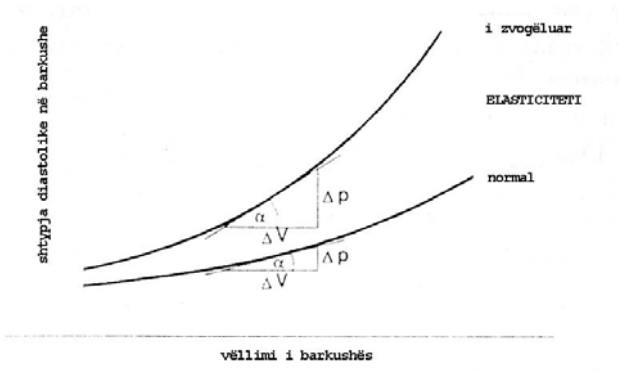


Figura 25-9. *Raporti midis vëllimit dhe shtypjes gjatë mbushjes diastolike të barkushës. Elasticiteti është pjertësia e tangentës në pjesën e mesme të kurbës (ctg = ΔV/ΔP). Zvogëlimi i elasticitetit të murit të barkushës e zhvendos kurbën vëllim-shtypje majtas dhe lartë. Vërej se atëherë shtimi i presionit (ΔP) është më i madh pranë shtimit të njëjtë të vëllimit (ΔV).*

Pasojë e elasticitetit të zvogëluar e miokardit është çrregullimi i funksionit diastolik (mbushjes) së barkushes

së majtë. Në formën fillestare të këtij çrregullimi, në barkushën e majtë hyn vëllimi normal diastolik, por pranë shtypjes së rritur diastolike. Në gjendje të tillë diagrami punues i zemrës është i zhvendosur nga lartë, por jo në të djathtë si në rastin e uljes së kontraktilitetit (çrregullimi sistolik).

Me krahasimin e fig. 25-8 dhe 25-10, qartas shihen pasojat biofizike të çrregullimit sistolik dhe diastolik të punës së miokardit. Në çrregullimin sistolik (kontraktiliteti i zvogëluar i miokardit) zemra hudhë vëllimin normal goditës, apo në rast më të rëndë vëllim të zvogëluar goditës pranë zvogëlimit të frakcionit hudhës dhe shtypjes së rritur telediastolike, kurse në çrregullimin e pastër diastolik (elasticiteti i zvogëluar i miokardit), zemra hudhë vëllim normal goditës pranë frakcionit normal hudhës dhe shtypjes së rritur diastolike. Rritja e shtypjes diastolike të barkushës së majtë, bartet në parabarkushe dhe venat mushkërore. Andaj, te pacientët me çrregullim diastolik të punës së miokardit, përnjëherë mund të lajmërohet ngecja në mushkëri dhe edema mushkërore. Vlerësohet se rreth 40% të pacientëve me dobësinë fillestare të zemrës para së gjithash kanë çrregullim diastolik të punës së zemrës. Këta janë pacientët, të cilët pranë frakcionit normal hudhës, tregojnë shenja të ngecjes në mushkëri dhe përnjëherë fitojnë edemën e mushkërive. Me keqësimin e çrregullimit, edhe te këta pacientë bashkangjitet çrregullimi sistolik i funksionit të zemrës, kështu që zvogëlohet frakcioni hudhës. Është me shumë rëndësi të dallohet dobësimi i zemrës i shkaktuar me çrregullimin diastolik nga ai për shkak të çrregullimit sistolik.

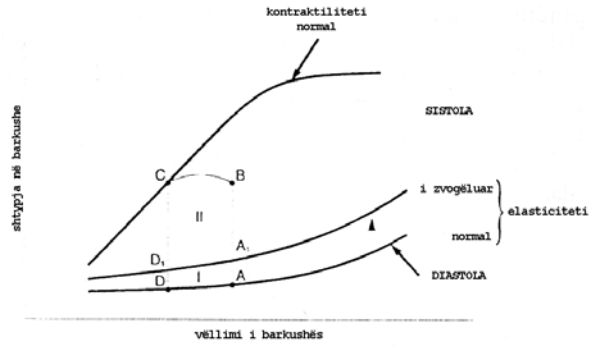


Figura 25-10. *Diagrami punues i zemrës normale (I-A, B, C, D) dhe zemrës me elasticitet të zvogëluar të miokardit (II-A_1, B, C, D_1). A dhe A_1 fillimi i kontrakcionit izometrik, B fillimi i kontrakcionit izotonik, C fillimi i relaksimit izometrik, D dhe D_1 fillimi i relaksimit izotonik. Vërej se relaksimi izometrik për zemër me elasticitet të zvogëluar (C-D_1) është jo i plotë, relaksimi izotonik (D_1-A_1) kryhet pranë shtypjes më të madhe diastolike (diagrami punues i zhvendosur nga lartë), vëllimi goditës (B-C) është normal, por hudhen pranë shtypjes më të lartë telediastolike (A_1). Frakcioni hedhës i zemrës së tillë është normal.*

Për shembull, për dallim prej pacientëve me çrregullim sistolik të punës së zemrës, aplikimi glikozideve të digitalisit, të cilët e rrisin kontraktilitetin te pacientët me çrregullim diastolik, mund të jetë shumë i dëmshëm. Në të vërtetë këta medikamente e rrisin përqëndrimin brendaqelizor të Ca^{++} dhe kështu e vështirësojnë relaksimin. Për këtë arsye, te këta pacientë duhet aplikuar medikamentet të cilët zvogëlojnë përqëndrimin brendaqelizor të Ca^{++}.

II. Dëmtimet e valvulave të zemrës

Ndryshimet morfologjike hemodinamikisht të rëndësishme të valvulave të zemrës për shkak të së cilave zënë fill veset e zemrës (vitia cordis), mund të jenë pasojë e çrregullimit të lindur (shih pjesën VI) apo të dëmtimit të fituar (procesit akut apo kronik reumatik, endokarditit infektiv, ndryshimeve degjenerative). Për shkak të hemodinamikës së çrregulluar, aktivohen mekanizmat kompenzatorë, të cilët tentojnë të mbajnë qarkullimin e gjakut të përshtatshëm nevojave metabolike të organizmit. Dëmtimet e valvulave të zemrës më së shpeshti janë pasojë e inflamacionit kronik reumatik, i cili shpesh pas periudhës shumë të gjatë të latencës (ndonjëherë edhe 20 deri 30 vite), manifestohet me vesin e zemrës dhe me simptome klinike.

A. PASOJAT THEMELORE HEMODINAMIKE TË DËMTIMEVE TË VALVULAVE TË ZEMRËS

Varësisht nga lloji dhe forma e ndryshimit të shkaktuar me procesin patologjik, valvula e dëmtuar dështon në mbajtjen e qarkullimit të njëkahshëm të gjakut, apo zë fill ngushtimi në rrugën e ecurisë natyrale të gjakut. Në procesin reumatik shpesh përfshihen më shumë valvula, ndërsa valvula e veçantë njëkohësisht mund të jetë stenotike dhe insuficiente; megjithatë, stenoza dhe insuficienca e rëndë nuk paraqiten së bashku. Stenoza e valvulave shkakton ngarkim me shtypje ndërsa insuficienca ngarkim vëllimor. Ngarkimi me shtypje shkakton hipertrofi koncentrike, ndërsa ai vëllimor dilatim dhe hipertrofi ekscentrike të barkushës, dy mekanizma kryesorë kompenzatorë. Hipertrofia e miokardit mundëson kontrakcion më të fortë dhe tejkalim të pengesës në hyrje, ndërsa njëkohësisht, për shkak të trashësisë së rritur të murit të barkushës, sipas ligjit të Laplasit (shih pjesën VII.A), shtypja në njësinë e veçantë kontraktile një kohë të gjatë mbetet në kufijt e normales (fig. 25-11). Mekanizmat kompenzatorë mbajnë për një kohë të gjatë vëllimin minutor në vlerat normale, por është e rritur nevoja e miokardit për oksigjen dhe është e rritur shtypja e mbushjes së barkusheve. Kjo përfundimisht çon deri te dobësimi (dekompenzimi) i zemrës (shih pjesën VIII).

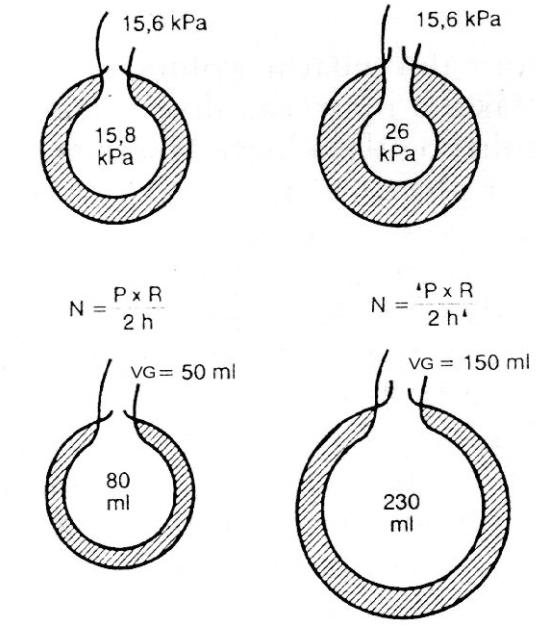


Figura 25-11. *Figura e sipërme. Hipertrofia koncentrike e barkushës së majtë. Gradienti në hyrje të aortës normalisht është 0,13 - 0,39 kPa (figura e majtë). Në stenozën e aortës zë fill ngarkesa me shtypje, të cilën barkushja e majtë e kompenzon me hipertrofinë koncentrike, e kjo shihet nga ekuacioni i thjeshtuar i Laplace-it (figura e djathtë). N = tendosja e murit të barkushës së majtë; P = shtypja, R = rrezja e barkushës së majtë; h = trashësia e murit të barkushës së majtë. Figura e poshtme. Barkushja e majtë normalisht arrinë vëllimin goditës me shkurtimin e diametrit të brendshëm për 25% (figura majtas). Në rastin e dilatimit për shkak të ngarkimit vëllimor, shkurtimi prej 25% do të shkaktojë vëllim goditës gati tri herë më të madh (figura djathtas). VG = vëllimi goditës.*

B. PASOJAT FISPATOLOGJIKE TË DËMTIMIT TË VALVULAVE TË VEÇANTA

1. Stenoza mitrale

Stenozën mitrale më së shpeshti e shkaktojnë ethet reumatike, ndërsa shumë më të rralla janë deformitetet kongjenitale, miksomi i parabarkushës së majtë, apo ndryshimet degjenerative fibrotike të unazës mitrale. Ethet reumatike shkaktojnë trashje, fibrozë dhe më vonë, kalcifikim të fletëzave (kuspiseve) të valvulave, trashje dhe kalcifikime në komisurat të cilat ngjiten, ndërsa kordet tendine shkurtohen dhe trashen. Për shkak të shkurtimit të kordeve, fletëzat ngjiten dhe kthehen kah poshtë dhe zë fill gryka mitrale në formë të hinkës, me majë në hapësirën e barkushës së majtë. Kjo zvogëlon diametrin e grykës mitrale dhe bënë që valvula në diastolë të hapet pamjaftueshëm. Pas inflamacionit akut reumatik, gryka mitrale ngushtohet në mënyrë progresive gjatë 20 deri 30 viteve; më rrallë sëmundja manifestohet në afat prej 5 deri 10 vjetësh. Zvogëlimi i sipërfaqes së grykës mitrale në 2,1 deri 2,5 cm^2 (gryka normale mesatarisht ka sipërfaqe prej 4,5 cm^2), shkakton simptome vetëm me rastin e angazhimit më të madh fizik; nëse prerja zvogëlohet në 1,5 cm^2, simptomet manifestohen edhe në qetësi. Sipërfaqja minimale e grykës mitrale e nevojshme për jetë është 0,3 deri 0,4 cm^2.

Dy pasoja themelore hemodinamike të stenozës mitrale janë: a) dallimi i shtypjes (gradienti) nëpër grykën mitrale në diastolë rritet. Kur hapja e grykës është rreth 1 cm^2, shtypja mesatare në parabarkushën e majtë arrinë 3,3 - 3,9 kPa (normalisht është rreth 1,2 kPa), kurse shtypja mesatare e mbushjes së barkushës së majtë është rreth 0,65 kPa (normalisht është rreth 0,8 kPa) (fig. 25-12); b) për shkak të ngushtimit të grykës mitrale zvogëlohet qarkullimi i gjakut, kështu që zvogëlohet edhe vëllimi minutor.

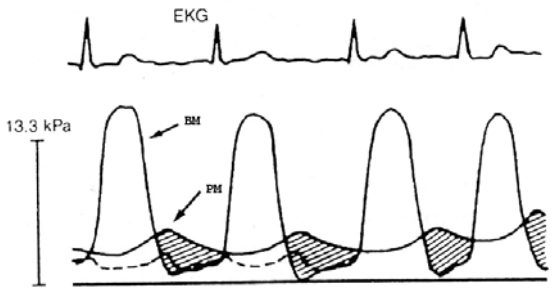


Figura 25-12. *Gradienti pandiastolik i shtypjes midis parabarkushës së majtë dhe barkushës së majtë te pacientët me stenozë mitrale (sipërfaqja e vijëzuar). Viza e këputur tregon shtypjen në parabarkushën normale të majtë. BM = barkushja e majtë; PM = parabarkushja e majtë.*

Ngritja e shtypjes në parabarkushën e majtë bartet në venat mushkërore (nuk kanë valvule) dhe në kapilaret mushkërore. Nëse shtypja kapilare mushkërore, gjegjësisht ajo mesatare në parabarkushën e majtë është 3,2 deri 4,0 kPa, atëherë është më e lartë se shtypja onkotike e plazmës, kështu që zë fill transudimi në intersticiumin mushkëror. Me ngritjen e mëtejme të shtypjes fillon transudimi në alveole, dhe zë fill edema mushkërore. Vëllimi i rritur intersticial, gjegjësisht intravaskular i lëngut në mushkëri shkakton fibrozë intersticiale dhe trashje të murit të alveolave, kështu që mushkëritë bëhen abnormalisht të forta. Në murin alveolar paraqiten gjakderdhje të vogla, kështu që me shndërrimin e hemoglobinës në hemosiderinë, zë fill indurimi i murmë i mushkërive. Ngritja e shtypjes

venoze dhe kapilare të mushkërive në mënyrë pasive bartet në sistemin arterial mushkëror. Zhvillohet vazokonstrikcioni i arterioleve mushkërore, kryesisht në pjesët e poshtme të mushkërive, për çka qarkullimi mushkëror i gjakut shpërndahet. Me kohë zënë fill ndryshimet reaktive (ireverzibile) të arterieve të vogla mushkërore dhe arterioleve (hipertrofia e medies dhe fibroza e intimes), të cilat e pengojnë qarkullimin e gjakut nëpër mushkëri. Vazokonstrikcioni dhe ndryshimet strukturale të arterioleve dhe arterieve bëhen mekanizëm mbrojtës, i cili pengon që kapilarët të "shpërthejnë" vëllimin minutor të barkushës së djathtë. Me paraqitjen e obstrukcionit vaskular mushkëror, edhe më tepër ngritet shtypja në arterien mushkërore, kështu që ndonjëherë arrinë vlerat e shtypjes sistemike arteriale (12,4 - 15,9 kPa). Rezistenca vaskulare mushkërore mund të rritet 10 deri 20 herë; atëherë në pacientët me stenozë mitrale zhvillohet e ashtuquajtura stenoza dytësore, gjegjësisht ngushtimi i arteriolave mushkërore.

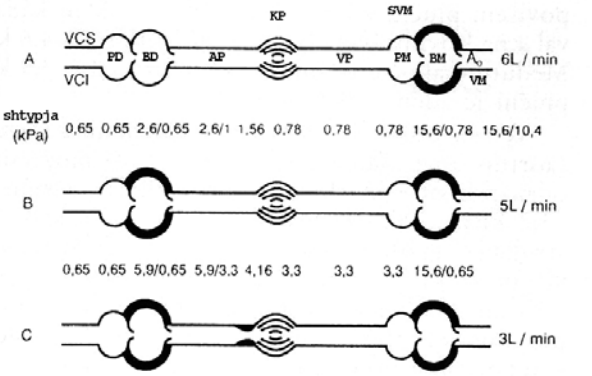


Figura 25-13. *(A) Shema e qarkullimit të gjakut të njeriut të shëndoshë. (B) Qarkullimi i gjakut i pacientit me stenozë mitrale pa obstrukcion në qarkullimin mushkëror. (C) Qarkullimi i pacientit me stenozë mitrale dhe me obstrukcion të fortë (stenoza dytësore) në qarkullimin mushkëror. Gradienti mesatar i shtypjes nëpër qarkullimin e gjakut mushkëror është rreth 9,1 kPa. VCS = vena cava superior; VCI = vena cava inferior; AD = atriumi i djathtë; VD = ventrikuli i djathtë; AP = arteria pulmonare; KP = kapilarët pulmonarë; VP = venat pulmonare; AM = atriumi i majtë; VM ventrikuli i majtë; AO = aorta; VMS = valvula mitrale sipërfaqësore; VM = vëllimi minutor.*

Me ngritjen e shtypjes në arterien mushkërore dhe me rritjen e rezistencës enore mushkërore, zë fill hipertrofia, dilatimi dhe dobësimi i barkushës së djathtë, insuficienca trikuspidale, dilatimi i parabarkushës së djathtë dhe hipertensioni sistemik venoz me kongjestionin e mëlçisë dhe me edeme periferike. Edhe pse shtypja në parabarkushën e majtë është dukshëm e ngritur, në ecurin e mëtejme të sëmundjes edema e mushkërive zhvillohet shumë rrallë, meqë janë trashur arteriolet dhe muret alveolare, si dhe fibroza e zhvilluar intersticiale. Atëherë simptomet janë pasojë e vëllimit të vogël minutor dhe kongjestionit sistemik venoz. Për shkak të vëllimit të vogël minutor është i intensifikuar shfrytëzimi periferik i oksigjenit nga gjaku, është i zvogëluar afiniteti i hemoglobinës për oksigjen, përfshihet metabolizmi anaerob dhe fillon dalja e gjakut në organet vitale (fig. 25-13; shih pjesën VIII, si dhe kapit. e 4-të, II. G).

2. Insuficienca e valvulës mitrale

Karakteristika themelore hemodinamike e insuficiencës mitrale është hudhja e gjakut në sistole në dy hapësira - në parabarkushën e majtë dhe aortë. Madhësia e çurgut kthyes varet nga: a) madhësia e hapjes së grykës mitrale, b) shkalla e dilatimit të parabarkushës, c) dallimi mesatar i shtypjeve midis barkushes së majtë dhe parabarkushës së majtë, ç) kohëzgjatja e sistolës. Në insuficiencat e lehta gjaku nga barkushja e majtë kthehet në parabarkushën e majtë vetëm në sistolen e vonshme, kur mjaftueshëm ngritet shtypja në barkushën e majtë. Nëse valvula lëshon bollshëm gjakun, kthimi (regurgitimi) i gjakut fillon gati menjëherë si të fillojë të rritet shtypja në barkushën e majtë, kështu që paraqitet zhurma holosistolike. Atëherë shtypja në parabarkushën e majtë abnormalisht ngritet, posaçërisht në sistolën e vonshme (vala e lartë "v" në kurbën e shtypjes së parabarkushes, shih kapit. e 26-të, III.B). Kur vala "v" është 2 deri 3 herë më e madhe sesa shtypja mesatare në parabarkushën e majtë, insuficienca mitrale rëndom është e madhe (fig. 25-14). Meqë vëllimi i gjakut të kthyer rritet gradualisht, ngritja e shtypjes në parabarkushën e majtë varet nga shkalla e dilatimit të arritur. Parabarkushja e majtë dukshëm e rritur mund të pranojë vëllim të madh të gjakut të kthyer, bile edhe pa ngritjen e shtypjes mesatare. Simptomet dramatike në insuficiencën akute mitrale (ruptura e kordës apo muskulit papilar), rëndom zënë fill për shkak të pamundësisë së zgjerimit të shpejtë të parabarkushës së majtë pas rritjes së papritur të vëllimit. Atëherë ngritja e përnjëhershme e shtypjes mesatare në parabarkushën e majtë shpejtë shkakton kongjestion të mushkërive.

Në insuficiencën e lehtë, vëllimi goditës dhe minutor të barkushës së majtë janë normal, kurse në atë të rëndën janë të zvogëluara, meqë atëherë më shumë se 50% të vëllimit të gjithëmbarshëm goditës kthehet në parabarkushën e majtë. Ngarkimi i rritur shtypës i barkushës së majtë (stenoza e aortës, hipertensioni arterial), e rritë sasinë relative të gjakut të kthyer, ndërsa medikamentet apo procedurat me të cilët zvogëlohet rezistenca periferike zvogëlojnë vëllimin e gjakut kthyes duke përmirësuar funksionin e barkushës së majtë. Pikërisht për shkak të zvogëlimit të rezistencës periferike e cila paraqitet gjatë angazhimit fizik, pacientët me insuficiencën e lehtë dhe mesatare mitrale i tolerojnë relativisht gjatë angazhimet fizike. Me zvogëlimin e vëllimit minutor, zvogëlohet qarkullimi i veshkëve, mbahen kripërat dhe uji dhe zhvillohet insuficienca

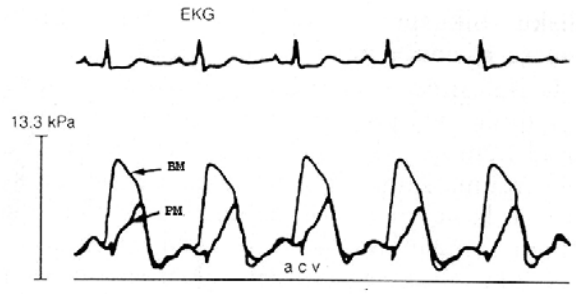


Figura 25-14. *Kurba e shtypjes së barkushës dhe parabarkushës së majtë në pacientët me insuficiencën mitrale. Shihet vala e lartë v (vala e regurgitimit). VM = ventrikuli i majtë; AM = atriumi i majtë.*

kongjestive e zemrës. Në krahasim me pacientët me stenozën mitrale, pacientët me insuficiencë mitrale rëndom nuk kanë shtypje të lartë mesatare në parabarkushën e majtë, shtypje të ngritur në arterien pulmonale, as rezistencë aq të lartë enore, kështu që hipertrofia e barkushës së majtë është më e vogël. Hipertensioni mushkëror i pacientëve me insuficiencë nuk është mes-stad i rëndësishëm në vijimin e ngjarjeve fispatologjike siç është në stenozën e pastër mitrale apo në kombinimin e stenozës dhe insuficiencës.

3. Stenoza e aortës

Obstrukcioni i pjesës dalëse të barkushës së majtë mund të zërë fill në vet valvulën, nën dhe mbi të (stenoza valvulare, subvalvulare dhe supravalvulare e aortës). Më e shpeshta është stenoza e fituar valvulare, ndërsa është pasojë e etheve reumatike, procesit degjenerativ kalcifikues në valvulën e deformuar që në lindje (valvula bikuspidale) apo të procesit aterosklerotik në valvulën përndryshe normale.

Në pacientët me stenozë aortale, simptomet paraqiten kur sipërfaqja e grykës aortale bëhet më e vogël se 1 cm^2 (te të rriturit normalisht është 2,6 deri 3,5 cm^2). Për shkak të procesit reumatik ngjiten fletëzat në komisura; fletëzat bëhen më të trasha, fibrotike dhe të kalcifikuara. Shkalla e obstrukcionit varet nga numri i komisurave të ngjitura, për çka valvula në sistolë nuk mund të hapet mjaftueshëm, kurse hapja e grykës është e përcaktuar me shkallën e tkurrjes së fletëzës, gjë që e bënë të pamundshme mbylljen e tyre të plotë në diastolë. Kur të gjitha komisurat ngjiten, hapja është e shtanguar e me këtë edhe stenotike dhe insuficiente.

Vetia themelore hemodinamike e stenozës aortale, është krijimi i dallimit të shtypjes midis barkushës së majtë dhe aortës (gradienti i shtypjes në grykën aortale) në sistolë (fig. 25-15). Gradienti sistolik zhvillohet ngadalë dhe nuk është i rrezikshëm derisa sipërfaqja e grykës nuk zvogëlohet në 1 cm^2 apo më pak. Stenoza hemodinamikisht efikase aortale (gradienti 6,5 kPa), shkakton ngarkim me shtypje, i cili më tej shkakton hipertrofi koncentrike të barkushës së majtë. Rritja e masës kontraktile mundëson që ngarkimi shtypës të shpërndahet në shumë njësi kontraktile, me çka tendosja e murit të barkushës së majtë mbahet normale, kështu që edhe vëllimi minutor gjatë mbetet në kufijtë e normales. Për shkak të rritjes së masës muskulare, elasticiteti i barkushës së majtë zvogëlohet, kështu që ngritet shtypja e mbushjes, por kjo nuk përfshinë dobësimin e barkushës së majtë.

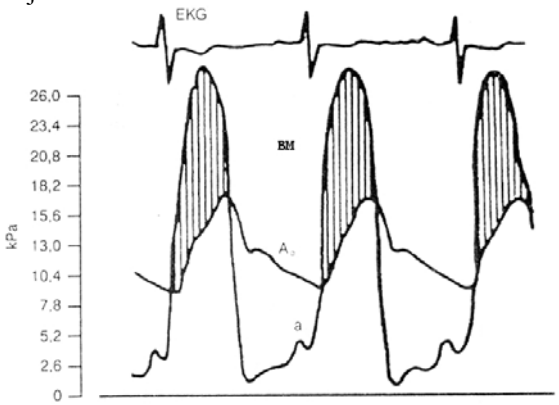


Figura 25-15. *Gradienti sistolik në grykën aortale te pacientët me stenozën e ngushtë të kalcifikuar të aortës (sipërfaqja e vijëzuar). Amplituda e rritur e valës* a *sygjeron elasticitetin e zvogëluar të barkushës së majtë të hipertrofuar. VM = ventrikulumi i majtë; Ao = aorta.*

Për mbajtjen e vëllimit minutor në stenozën e rëndë aortale, është shumë i rëndësishëm kontributi i atriumit. Kontrakcioni i fortë i parabarkushës (amplituda e rritur e valës *a* në kurbën e shtypjes kapilare mushkërore), shton mbushjen e parabarkushës së majtë, gjegjësisht gjatësinë e fijeve muskulare në fund të diastolës dhe kështu me mekanizmin e Frank-Starlingut ndihmon zbrazjen e saj. Fibrilimi atrial te pacientët, me stenozën e rëndë për shkak të humbjes së kontributit të atriumeve mbushjes së barkushës së majtë mund të çojë shpejtë deri te edema mushkërore. Meqë shtypja në parabarkushën e majtë është vetëm shkurt e ngritur, edema mushkërore nuk zhvillohet bile as atëherë kur vala *a* në kurbën e shtypjes së parabarkushës së majtë është 3,9 - 4,6 kPa. Mirëpo, nëse shtypja e mesme ngritet në 3,3 - 3,9 kPa, edema mushkërore është e pashmangshme.

Shumica e pacientëve me stenozën e rëndë aortale (gryka aortale më e vogël se 1 cm^2), rrallë mund të mbanë më gjatë shtypjen sistolike në barkushën e majtë më të madhe se 33,2 kPa, sa është e nevojshme për t'u tejkaluar obstrukcioni (gradienti në grykën e aortës atëherë është shpesh më i lartë se 13 kPa). Rezerva e zemrës është e vogël apo e shterrur, frakcioni mbushës dhe vëllimi minutor zvogëlohen, ngritet shtypja në parabarkushën e majtë dhe shtypja kapilare mushkërore dhe paraqiten shenjat e dobësimit të barkushës së majtë. Pastaj zhvillohet edhe hipertensioni mushkëror, krahas ngritjes së shtypjes në barkushën e djathtë dhe dekompenzimit të zemrës së djathtë.

Për shkak të pengesës në grykën e aortës, shtypja sistemike arteriale është e ulët, ndërsa vala e pulsit ka amplitudë të vogël (*parvus et tardus*). Për shkak të nevojës së rritur të miokardit hipertrofik për oksigjen dhe zvogëlimit të qarkullimit koronar (i zvogëluar vëllimi goditës, shtypja diastolike më e ulët) te pacientët me stenozë më të rëndë zhvillohet angina pektoris edhe pse nuk ekziston sëmundja koronare. Simptomet (dispnea në angazhim, sinkopat, angina pectoris), rëndom paraqiten vetëm 20 deri 50 vjet pas etheve të përjetuara reumatike. Kur të zhvillohen shenjat e dobësimit të barkushës së majtë, prognoza është e pavolitshme dhe mbijetimi mesatar është 2 deri 3 vjet.

Një pacient mund të ketë njëkohësisht stenozën hemodinamikisht efikase mitrale dhe aortale dhe atëherë vëllimi minutor është i përcaktuar me shkallën e stenozës mitrale. Barkushja e majtë është "e mbrojtur" nga puna e tepruar dhe hipertrofia për shkak të qarkullimit të vogël. Gradienti në grykën aortale mund të jetë vetëm 2,6 - 3,3 kPa, ndërsa stenoza megjithatë të jetë e fortë.

4. Insuficienca aortale

Insuficienca aortale zë fill për shkak të dëmtimit të fletëzës së valvulës aortale, apo për shkak të zgjerimit të rënjës së aortës. Insuficienca kronike valvulare e aortës më së shpeshti është e shkaktuar me ethet reumatike, endokarditin infektiv, degjenerimin miksomatoz, apo është pasojë e deformitetit të lindur. Dilatimi i rrënjës së aortës zë fill në aortitin luetik. Medionekrozën cistike të murit të aortës, në çregullimet e lindura të indit lidhor (s. Marfan, shih kapit. e 23-të, A1a), si dhe në hipertensionin e gjatë arterial. Insuficienca akute aortale, zë fill në endokarditin infektiv, në rupturën e fletëzave të valvulës apo në rupturë të sinusit të Valsalvit, si dhe në aneurizmën disekante.

Inflamacioni reumatik shkakton trashjen, cikatrizimin dhe tkurrjen e fletëzave të valvulës aortale. Shkurtimi i fletëzave, më së shpeshti është në pjesën e mesme kështu që krijohet valvula me hapjen trekëndëshe në mesin e grykës.

Çrregullimi themelor hemodinamik është ngarkimi vëllimor i barkushës së majtë, i cili zë fill për shkak të kthimit diastolik të gjakut nga aorta në barkushën e majtë. Gjaku i kthyer shpesh është më voluminoz sesa 50% të vëllimit goditës. Vëllimi i gjakut të kthyer varet nga: a) madhësia e grykës insuficiente, b) dallimi i shtypjes diastolike midis aortës dhe barkushës së majtë (gradienti diastolik) dhe c) kohëzgjatja e diastolës. Sasia më e madhe e gjakut rëndom kthehet kur vrima e valvulës së dëmtuar është më e madhe se 0,5 cm^2, por varësisht nga gradienti i shtypjes, edhe nëpër vrimën më të vogël mund të kthehet sasia më e madhe e gjakut.

Në ngarkimin e rritur vëllimor barkushja e majtë adaptohet me dilatim, kurse pastaj edhe me hipertrofinë ekscentrike, kështu që shtypja e mbushjes gjatë mbahet normale. Hudhja e vëllimit plotësues arrihet me rritjen e vëllimit të barkushës së majtë në fund të diastolës, e jo me rritjen e pjesës së vëllimit diastolik, i cili hudhet në aortë. Vëllimi i madh goditës (vëllimi i nevojshëm për furnizimin e organizmit së bashku me vëllimin e regurgituar), shkakton ngritje të shtypjes sistolike; për shkak të kthimit të gjakut në diastolë, shtypja diastolike në aortë zvogëlohet dhe për këtë arsye zënë fill shtypja dhe pulsi divergjent sistemik arterial (*pulsus altus et celer*). Insuficienca aortale mund të shkaktojë dilatim shumë të madh të zemrës (*cor bovinum*).

Me kohë zënë fill ndryshimet submikroskopike të njësive kontraktile (iskemia subendokardiale), pranë dobësimit të kontraktilitetit të miokardit. Dilatimi i barkushës së majtë rritet, ngritet shtypja e mbushjes, por pa rritje plotësuese të vëllimit goditës. Frakcioni hudhës zvogëlohet, rritet vëllimi në fund të sistolës dhe paraqiten shenjat e dobësimit të barkushës së majtë. Ngritja e shtypjes në fund të diastolës e zvogëlon dallimin diastolik të shtypjes midis aortës dhe barkushës së majtë, me çka kthimi i gjakut në të vërtetë zvogëlohet (zhurma e insuficiencës aortale zvogëlohet, për më tepër, mund të humbet) (fig. 25-16).

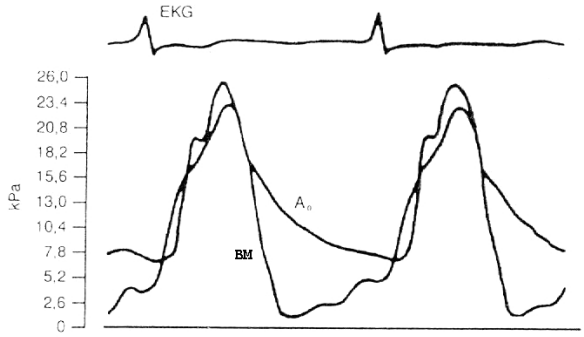


Figura 25-16. *Kurba e shtypjes së barkushës së majtë dhe aortes te pacientët me insuficiencën e fortë aortale për shkak të etheve reumatike. Në diastolën e vonshme, shtypjet e barkushës së majtë dhe aortës gati që janë barazuar. VM = ventrikuli i majtë; Ao = aorta.*

Kur barkushja e majtë është e dilatuar shumë, për shkak të dilatimit të unazës mitrale, zë fill edhe kthimi funksional mitral i gjakut. Ky edhe më shumë e keqëson hemodinamikën.

III. Çrregullimet e mbushjes së zemrës

Mbushja e zemrës është e çrregulluar në sëmundjet e perikardit (perikarditi konstriktiv, perikarditi efuzivo-konstriktiv), në tamponadën e zemrës dhe në sëmundjet e miokardit (miokardiopatia restriktive, sëmundjet infiltrative të miokardit, hipertrofia e miokardit), të cilat e zvogëlojnë elasticitetin (angl. compliance) e barkusheve, si dhe në gjendjet me relaksimin e vështirësuar të

miokardit (hipoksia, hipertrofia). Kompresioni i zemrës mund të jetë shkaktuar me shkaqe të jashtme, me tumor apo me hematom.

A. SËMUNDJET E PERIKARDIT

Për shkak të joelasticitetit relativ, perikardi pamundëson zgjerimin e zemrës në hipervolemi, angazhim fizik apo në miokarditin akut, mbron nga regurgitimi i madh ventrikulo-atrial, mbanë elasticitetin normal të barkusheve, ndikon në raportin mes tyre dhe mbanë formën funksionalisht optimale të zemrës. Perikardi e zvogëlon fërkimin midis zemrës dhe indeve përreth dhe parandalon zgjerimin e inflamacionit, apo metastazave tumorale nga organet dhe indet përreth. Në lëngun intraperikardial gjenden faktorët mbrojtës imunologjik, ndërsa shtresa mezoteliale e perikardit ka edhe aktivitet fibrinolitik. Perikardi si "ligament" i kufizon lëvizjet e tepërta të zemrës.

Shtypja intraperikardiale, normalisht është subatmosferike dhe është e afërt me atë intrapleurale, gjegjësisht në ekspirium është negative, midis -0,13 dhe -0,26 kPa, ndërsa më tej bie në - 0,26 deri në - 0,65 kPa në inspirium. Pran shtypjeve normale në hapësirat e zemrës, shtypja transmurale është baras me zero. Shtypja transmurale miokardiale është baras me shtypjen në barkushe, prej të cilës është hequr shtypja (negative) perikardiale, kështu që shtypja transmurale e barkushës së majtë, në të vërtetë është baras me shumën e shtypjes në hapësirën e barkushës dhe shtypjes perikardiale. Shtypja intraperikardiale ndryshon me ciklin e zemrës: më e madhe është kur është edhe vëllimi brenda zemrës maksimal, kurse ulet në sistolen atriale dhe pranë kontrakcionit të barkushës. Perikardi parësisht ndikon në funkcionin diastolik, ndërsa dytësisht edhe në funksionin sistolik të zemrës.

1. Tamponada e zemrës

Tamponada e zemrës, zë fill kur për shkak të grumbullimit të lëngut në qesen intraperikardiale (transudati, eksudati, gjaku), ngritja e shtypjes intraperikardiale shkakton shtypjen hemodinamikisht të manifestuar të zemrës (fig. 25-17). Pasojat hemodinamike varen nga shpejtësia e mbushjes së qeses perikardiale. Më rastin e mbushjes së shpejtë të lëngut (ruptura e zemrës apo aortës) vetëm 100 - 200 ml lëng, mund të shkakton tamponadën; nëse lëngu grumbullohet ngadalë, edhe sasia prej 1 deri 2 litrave nuk mund të shkaktojë tamponadën.

Veti e rëndësishme e tamponadës së zemrës është barazimi i shtypjes venoze, shtypjeve diastolike në barkushe dhe shtypjes intraperikardiale (fig. 25-18). Rritja e shtypjes intraperikardiale (në tamponadën e rëndë, shtypja ngritet deri në 2,6 kPa e më tepër) zvogëlon vëllimin e barkusheve, pranë ngritjes së shpejtë të shtypjes diastolike e cila pengon mbushjen e tyre. Shtypja perikardiale së shpejti bëhet më e lartë se shtypja e hershme diastolike (humbja e valës *y* në kurbën e shtypjes së atriumeve) dhe kështu e mundëson zbrazjen e atriumeve. Mungesa e valës *y* me paraqitjen e valës së shprehur *x* (shih kapit. e 26-të, III. B) është karakteristikë e tamponadës së pastër e cila sugjeron se atriumet mbushen vetëm gjatë kontrakcioneve të barkusheve, meqë atëherë zvogëlohet lehtë kompresioni për shkak të zvogëlimit sistolik të vëllimit të zemrës. Barkushet mund të mbushen vetëm gjatë sistolës së atriumeve.

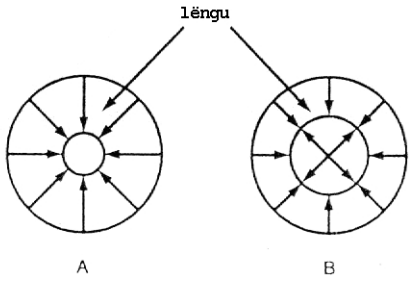


Figura 25-17. *Prezentimi shematik i ndryshimeve hemodinamike në tamponadën e zemrës: (A) fundi i sistolës, (B) fundi i diastolës. Zemra në tamponadë është e shtypur gjatë tërë ciklit të zemrës, e kjo shkakton zvogëlim gjithnjë e më të vogël të vëllimit të barkusheve.*

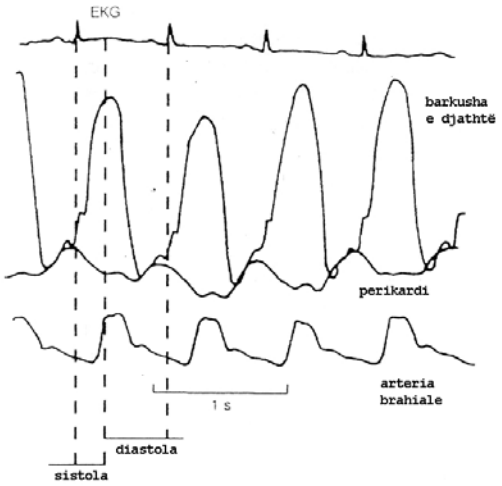


Figura 25-18. *Kurba e shtypjes në barkushën e djathtë, shtypjes intraperikardiale dhe arteriale (arteria brahiale) te pacientët me tamponadën fillestare të zemrës. Shtypja e barkushës së djathtë dhe shtypjes intraperikardiale në mënyrë karakteristike janë të barabarta në diastolë, kurse shtypja e mbushjes së barkushës së djathtë është e ngritur. Shtypja perikardiale në sistolë zvogëlohet.*

Për shkak të zvogëlimit serioz të vëllimit të zemrës, zvogëlohet vëllimi goditës, gjegjësisht minutor dhe shtypja sistemike arteriale, kështu që paraqitet pulsi

paradoksal (fig. 25-19). Vëllimi i vogël minutor në fillim kompensohet me paraqitjen e tahikardisë dhe me rritjen e frakcionit hudhës për shkak të aktivitetit të intensifikuar adrenergjik. Mirëpo, me ngritjen e mëtejme të shtypjes intraperikardiale, as frakcioni shumë i mirë hudhës nuk mund të eliminojë pasojat e zvogëlimit kritik të vëllimit goditës. Vëllimi i vogël minutor dhe ngecja venoze japin pasqyrën klinike, e cila lehtë mund të zëvendësohet me insuficiencën kongjestive të zemrës, megjithëse funksioni i barkusheve në të vërtetë është në rregull.

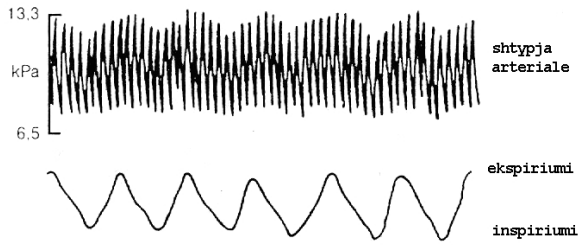


Figura 25-19. *Pulsi paradoksal në tamponadën e zemrës: rënia inspirative e shtypjes sistemike sistolike arteriale për 1,3 - 1,9 kPa.*

Ndryshimi karakteristik, i cili zë fill për shkak të pasojave hemodinamike të tamponadës është i ashtuquajturi puls paradoksal (rënia e shtypjes sistolike arteriale në inspirium për më se 1,3 kPa), që në të vërtetë është intensifikim i zvogëlimit fiziologjik të shtypjes sistolike sistemike arteriale në inspirium (fig. 25-19).

Paraqitja e pulsit paradoksal shënon zvogëlim shumë të madh të vëllimit të barkusheve. Për të zënë fill pulsi paradoksal, që të dyja barkushet duhet të mbushen kundër rigjiditetit të përbashkët të perikardit, pranë ndryshimeve respiratore të cilat njëra pas tjetrës e ndihmojnë mbushjen e barkushës së djathtë, gjegjësisht të majtë. Inspiriumi nxiton qarkullimin e gjakut në venat e zgavërta të mëdha dhe kështu e rritë mbushjen e barkushës së djathtë, për çka septumi gungëzohet në barkushen e majtë. Mbushja e barkushes së majtë zvogëlohet, kurse shtypja intraperikardiale rritet njëkohësisht kur të zvogëlohet ardhja venoze mushkërore. Andaj vëllimi goditës i barkushës së majtë zvogëlohet, e me këtë edhe shtypja sistolike arteriale gjatë inspiriumit. Kur është e ngritur shtypja diastolike e barkushës së majtë, gjegjësisht kur elasticiteti është i zvogëluar për shkak të ndonjë sëmundjeje tjetër të zemrës, pulsi paradoksal në tamponadë nuk do të paraqitet meqë nuk ekziston më gjendja në të cilën që të dyja barkushet mbushen përkundër rezistencës së njëjtë.

Tamponadën vetëm të zemrës së djathtë e gjejmë në rastin e elasticitetit shumë të zvogëluar të barkushës së majtë (hipertrofia, dilatimi dhe fibroza e fortë) dhe atëherë nuk ka puls paradoksal.

2. Perikarditi konstriktiv

Në perikarditin konstriktiv, zemra është e mbështjellë me indin e dendur fibroz (sikur pancir), i cili shpesh është i kalcifikuar. Është pasojë e inflamacionit kronik (deri vonë më së shpeshti tuberkulozës, sot është kryesisht "idiopatik"), dëmtimit me rrezatim, sëmundjeve sistemike apo insuficiencës kronike të veshkëve gjegjësisht hemodializës. Sot, forma më e shpeshtë e sëmundjes është perikarditi subakut konstriktiv.

Me konstrikcion, rëndom janë të përfshira njësoj që të katër hapësirat e zemrës. Perikardi joelastik dhe i trashur fibroz e pamundëson mbushjen normale diastolike të zemrës, për çka ngritet shtypja venoze e gjakut. Barkushet në perikarditin konstriktiv mbushen shpejtë në diastolën e hershme, shtypja venoze padukshëm

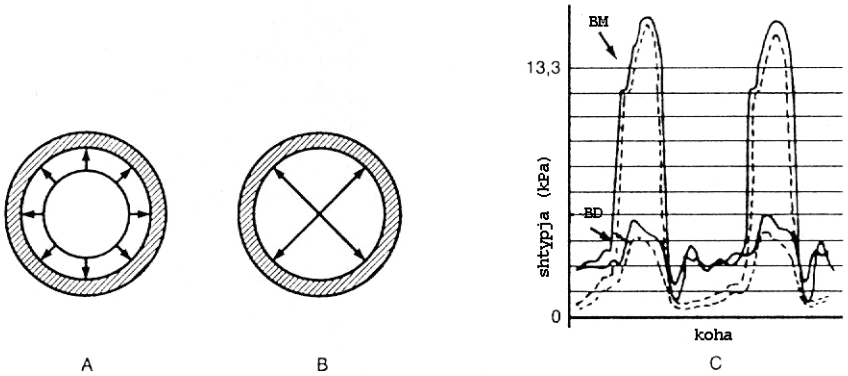


Figura 25-20. *Prezentimi shematik i hemodinamikës së perikarditit konstriktiv; (A) fundi i sistolës, (B) dy të tretat e fundit të diastolës, (C) kurba e shtypjes së ventrikulit të djathtë (VD) dhe të majtë (VM). Në perikarditin konstriktiv, zemra në fund të sistolës nuk është e shtypur dhe barkushet gjatë të tretës së parë të diastolës mbushen shpejtë, për çka zë fill thellimi i hershëm diastolik në kurbën e shtypjes së barkushës. Për shkak të trashjes së perikardit, mbushja pastaj përnjëherë ndërpritet ndërsa në dy të tretat e fundit të diastolës paraqitet rrafshi në kurbën e shtypjes diastolike (shenja e "rënies së dytë"). Me vijën e ndërprerë janë paraqitur kurbat normale.*

zvogëlohet e pastaj mbushja përnjëherë ndërpritet për shkak të perikardit të trashur, i cili nuk lejon zgjerimin e mëtejmë të barkusheve. Kjo është e shënuar me thellimin e hershëm karakteristik diastolik në kurbën e shtypjes ventrikulare diastolike, në të cilën pason rrafshi ("shenja e rrënjës së dytë", fig. 25-20), si dhe me valën e shprehur *y* në kurbën e shtypjes atriale (shih kapit. e 26-të, III. B.5). Paraqitjen e valës *y* e përcjell toni në diastolë, i cili zë fill për shkak të tendosjes së perikardit. Mbushja e zemrës posaçërisht është e çrregulluar në inspirim, kur tendosja e perikardit rritet dhe shtypja venoze ngritet. Në tamponadë mbushja është e kufizuar gjatë tërë diastolës, ndërsa në perikarditin konstriktiv gjatë dy të tretave të saja të fundit. Kjo njëherësh është edhe dallimi kryesor hemodinamik midis këtyre dy gjendjeve. Lëkundje respiratore të shtypjes venoze nuk ka, ndërsa në gjendjet më të rënda shtypja venoze ngritet gjatë inspiriumit (shenja e Küssmaul-it). Andaj kurba e pulsit venoz në perikarditin konstriktiv ka formën e shkronjës M, gjegjësisht W (fig. 25-20). Në diagnostikim është i rëndësishëm kateterizimi i zemrës, meqë pa të shpesh është e pamundshme të dallohet sëmundja restriktive e miokardit nga perikarditi i pakalcifikuar kontriktiv.

Nëse nuk ekziston më asnjë sëmundje e zemrës, nuk paraqitet hipertensioni më i lartë (shtypja sistolike në barkushën e djathtë dhe arterien mushkërore rëndom janë 4,6-5,9 kPa). Vëllimi goditës gati gjithëherë është i zvogëluar dhe ekziston tahikardia kompensatore. Pulsi paradoksal është prezent përafërsisht në vetëm një të treten e pacientëve, dhe atë në perikarditin konstriktiv subakut.

3. Perikarditi efuzivo-konstriktiv

Konstrikcioni i perikardit visceral apo epikardial, ekziston njëkohësisht me derdhjen (efuzionin) në qesen perikardiale. Rëndom mbizotëron hemodinamika e tamponadës. Largimi i lëngut nga qesja e perikardit, shpejtë e mundëson diagnozën e konstrikcionit. Shkaqet më të shpeshta të sëmundjes janë tuberkuloza, rrezatimi apo metastazat tumorale.

B. SËMUNDJET E MIOKARDIT

Sëmundjet e miokardit e zvogëlojnë elasticitetin e miokardit për shkak të çrregullimit në strukturën apo relaksimin e tij (shih pjesën I. B2).

Miokardiopatia restriktive është formë e sëmundjes së miokardit, pasqyra klinike e së cilës është shumë e ngjashme me perikarditin kontriktiv. Elementet restriktive gjenden në vet miokardin, i cili është i fortë dhe i trashur për shkak të fibrozës dhe infiltrimit. Me sëmundje, më së shpeshti janë përfshirë që të dy barkushet (parësisht në rastin e fibrozës endokardiale, e cila është e rrallë, ndërsa shumë më shpesh është dytësore në amiloidozë, sarkoidozë, hemokromatozë, apo në fibrozën më të fortë pas miokarditit të përjetuar).

Muri i barkusheve në diastolën e hershme zgjerohet lehtë, por pastaj bëhet joelastike, andaj paraqitet rezistenca diastolike e mbushjes, kështu që shtypja në diastolën e hershme bie shpejtë e pastaj shpejtë ngritet deri në rrafsh (shenjën e rëniës së dytë) (fig. 25-21). Shtypjet diastolike në barkushe janë të ngritura, por nuk barazohen. Gjatë angazhimit fizik, shtypja në barkushën e majtë ngritet më shumë sesa në atë të djathtën, ndërsa në perikarditin konstriktiv shtypjet diastolike ngriten njësoj. Hipertensioni mushkëror në miokardiopatinë restriktive, rëndom është shumë më i lartë (shpesh mbi 6,5 kPa). Funksioni sitolik i barkushës kryesisht është në kufijt e normales.

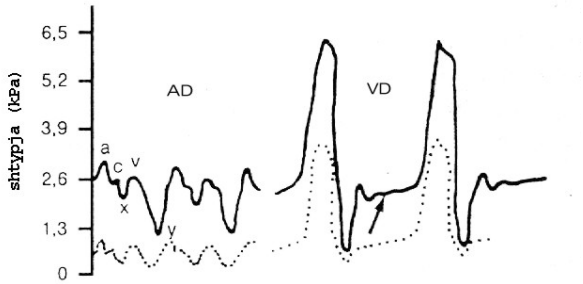


Figura 25-21. *Kurba e shtypjes së atriumit (AD) dhe ventrikulit të djathtë (VD) te pacienti me miokardiopatinë restriktive. Në kurbën e atriumit shihet vala e thellë* y *dhe rafshi i ngritur i shtypjes në dy të tretat e fundit të diastolës në kurbën e shtypjes së barkushës (shënuar me shigjetë). Vala* x *e shtypjes atriale është e theposur, por jo edhe e thellë. Me vijën e këputur është shënuar kurba normale e shtypjes së parabarkushës dhe barkushës së djathtë (shih kapit. e 26-të, III. B).*

Çrregullimet e funksionit diastolik në miokardin hipoksik dhe hipertrofik janë përshkruar në pjesët përkatëse të këtij kapitulli.

IV. Çrregullimet e ritmit të zemrës

Me nocionin aritmia, shënojmë secilin çrregullim të frekuencës, ritmit, vendit të krijimit apo përçimit të impulsit të zemrës. Aritmitë e shumta rëndom i ndajmë në dy grupe themelore: në çrregullimet e ritmit, të cilët kryesisht janë më të shpejtë se ata normal, gjegjësisht *tahiaritmitë* (dhe ritmet ektopikë) dhe në aritmitë me më së shpeshti ritëm më të ngadalshëm se ai normal, gjegjësisht *bradiaritmitë* (dhe pengesat e përçuarjes).

A. PATOGJENEZA E ARITMIVE

Qelizat e muskulaturës punuese dhe përçuese të zemrës, të cilat kanë aftësi të krijimit të impulseve i nënshtrohen *depolarizimit spontan diastolik*, deri në

potencialin e pragut (rëndom deri te zvogëlimi i elektronegativitetit endocelular prej përafërsisht -80 në përafërsisht -60 mV). Kjo ngjanë për shkak të zvogëlimit të përshkueshmërisë së membranës qelizore për K^+ gjatë fazës së katërt (shih fig. 25-22), të potencialit akcional dhe zvogëlimit konsekutiv të daljes së K^+ nga qeliza dhe hyrjes së ngadalshme të Ca^{++} në të. Atëherë, për shkak të rritjes së përnjëhershme të përshkueshmërisë së membranës qelizore për natrium, zë fill depolarizimi i shpejtë. Qelizat e miokardit, të cilat nuk krijojnë impulse i nënshtrohen vetëm formës së fundit, të shpejtë të depolarizimit që është pasive, e stimuluar me potencialin e ardhur akcional. Procesi i repolarizimit në fillim është i shënuar me hyrjen e Ca^{++} në qelizë e pastaj me daljen e K^+ dhe më në fund, futjen aktive të K^+ si zëvendësim për Na^+ (pompa Na/K). Pas kësaj, qeliza i vendos raportet elektrofiziologjike. Kështu, ajo bëhet sërish e aftë për krijimin apo përçuarjen e impulseve. Kohëzgjatja e potencialit të akcionit në zemrën e shëndoshë të njeriut është 150 - 200 ms, ndërsa periudha midis dy cikleve të zemrës në qetësi 600 - 1.000 ms. Frekuencat më të mëdha se 100 të rrahura në minutë i quajmë *tahikardi*, ndërsa më të vogla se 60 të rrahura në minutë, *bradikardi*, megjithëse në kushtet fiziologjike mund të sillet prej 40 deri në 200 të rrahura.

Kur akcioni i zemrës është joadekuat, jo vetëm për nga frekuenca, por edhe për nga ritmi, flasim për tahiaritmitë apo bradiaritmitë. Nëse ekziston rregullsi e dukshme e aritmisë, flasim për *aloaritminë*. Të tilla janë për shembull bigeminia, apo trigeminia (varg i impulseve të parakohshme të cilat paraqiten në intervale të rregullta).

Një varg faktorësh mund t`i çrregullojë vetitë elektrofiziologjike dhe metabolike të miokardit dhe të shkaktojë pengesa në *krijimin* apo *përçuarjen* e impulseve. Më të rëndësishmit janë lëkundjet e baraspeshës acidobazike (shih kapit. e 8-të, IV. B) dhe baraspeshës elektrolite (shih kapit. e 7-të, III, IV), kushteve të hipoksisë, gjegjësisht iskemike, ndryshimet e tonusit të sistemit vegjetativ, përqëndrimi i katekolamineve, si dhe medikamentet e caktuara, duke përfshirë edhe ato të cilat jepen për parandalimin e aritmive (p.sh. amiodaroni, kinidina, sotaloli, verapamili).

1. Çrregullimet e krijimit të impulseve

Krijimi i impulseve në zemrën e shëndoshë është i kufizuar në grupet e specializuara të qelizave të afta për depolarizimin spontan diastolik. Qelizat me ritmin më të shpejtë të automatizmit të tillë normalisht gjenden në nyjën sinoatriale (SA). Potenciali i tyre akcional, depolarizon indet më të ulëta automatike para se ato të arrijnë spontanisht të depolarizohen deri në potencialin e pragut. Për këtë arsye, nyja SA është qendër udhëheqëse natyrore, kurse grupet e caktuara të qelizave në muskujt e valvulave mitrale dhe trikuspidale me disa pjesë të parabarkusheve, me pjesët distale të nyjës atrioventrikulare (AV), tufës së Hisit, si dhe në fijet e Purkinjeut, janë udhëheqësit latentë, apo potencial të ritmit të zemrës.

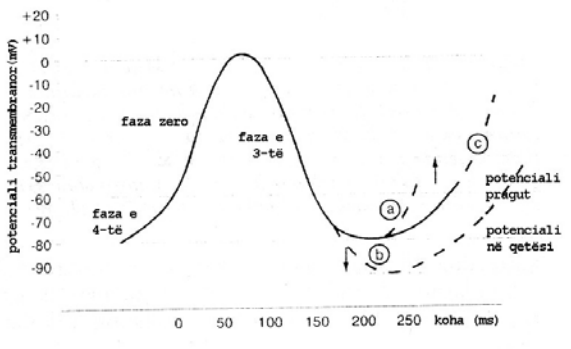


Figura 25-22. *Prezentimi shematik i potencialit akcional në një qelizë të nyjës sinusale: depolarizimi spontan në diastolë (faza e 4-të), deri te potenciali i pragut (rreth -60 mV), ngritja relativisht e ngadalshme e fazës zero, kalimi i padukshëm në pozitivitet, mungesa praktike e fazës së parë dhe të dytë, ndërsa faza e tretë është e ngjashme me atë pranë potencialit klasik akcional, të krijuar në muskulaturën punuese. Potenciali në qetësi në nyjën SA, jo rrallë është më i vogël (gjegjësisht -60 deri -70 mV). Atëherë, potenciali i pragut është rreth -50 mV.*
Në vazhdim janë prezentuar tri mundësi të çrregullimeve të krijimit të impulseve në këtë nivel:
a) Me rritjen e pjerrtësisë së fazës së katërt, gjegjësisht me nxitimin e depolarizimit spontan diastolik (p.sh. me ndikimin e kateholamineve), ritmi i krijimit të impulseve nxitohet, ndërsa me zvogëlimin e pjerrtësisë së fazës së katërt (p.sh. me ndikimin e bllokatorëve β-adrenergjik), ritmi ngadalësohet.
b) Me rritjen e potencialit të qetësisë (hiperpolarizimi, p.sh. me acetilholinë), zgjatë kohëzgjatjen e fazës së katërt kurse ritmi i krijimit të impulseve ngadalësohet, ndërsa me uljen e potencialit të qetësisë (hipopolarizimi p.sh. në miokardin iskemik), ritmi shpejtohet.
c) Me zvogëlimin e potencialit të pragut (p.sh. me hiperkalciemi), zgjatet zanafilla e potencialit aksional, ndërsa me rritjen (p.sh., me hipokalciemi), kjo periudhë shkurtohet dhe ritmi shpejtohet.
Rritja dhe zvogëlimi kanë të bëjnë me ndryshimet e vlerës absolute të potencialit membranor.

Krijimi spontan i impulseve në qelizat automatike, më së shpeshti çrregullohet në njërën nga këto tri mënyra: a) me ndryshimin e shpejtësisë së depolarizimit spontan diastolik, b) me ndryshimin e potencialit të qetësisë, gjegjësisht të ngarkesës negative në qelizë dhe c) me ndryshimet e potencialit të pragut, gjegjësisht më uljen apo ngritjen e kufirit, mbi të cilin fillon faza zero e potencialit akcional (fig. 25-22).

Me nxitimin e automatizimit të qendrës udhëheqëse shkaktohet tahikardia sinusale. Në rastin e suprimimit të saj, apo të stimulimit të qendrave latente, njëra nga këto

qendra mund të merr mbi veti udhëheqjen e akcionit të zemrës (p.sh. tahikardia nodale), apo mund të çrregullohet ritmi themelor (p.sh. ekstrasistolat). Kështu vepron në mënyrë aritmogjene p.sh. vagotomia. Në të vërtetë, acetilkolina e rritë përshkueshmërinë membranore për jonet e kaliumit (tab. 25-1), hiperpolarizon membranën qelizore dhe zgjatë depolarizimin spontan diastolik, kështu që e ngadalëson automatizimin e nyjës SA. Me këtë mundëson "zgjimin" e qendrave më të ulëta në kuptimin e "ikjes nga vagusi" apo dukurin e të ashtuquajturave ekstrasistolave të ikura (angl. escape).

Tabela 25-1. *Disa faktorë që ndikojnë në shpejtësinë e depolarizimit spontan diastolik*

NXITIMI	NGADALËSIMI
atropina	acetilkolina
digoksina dhe glikozidet tjerë të digitalisit	edrofoniumi dhe inkibitorët e ngjashëm të ko linesterazës
hipokalciemia	fenitoina, kinidina, lidokaina dhe
hipokaliemia	antiaritmikët e ngjashëm
katekolaminet	hiperkaliemia
kontuzioni, iskemia, tërh-jekja e miokardit	propranololi dhe β-blokatorët tjerë
acidoza respiratore	të ftohtit
nxehtësia	

Pos kësaj, iskemia e miokardit, acidoza metabolike apo përqëndrimi i rritur i kateholamineve, drejtpërdrejtë e lehtësojnë krijimin e impulseve në fokuset ektopike. Kështu, në zemrën iskemike të qenit është vërejtur dukuria e *automatizimit abnormal*. Fjala është për pjesët e sistemit përçues të cilat në kushtet iskemike nuk mund të repolarizohen plotësisht (fjala është para së gjithash për dështimin metabolik të pompës Na/K), kështu që pranë potencialit të qetësisë rreth -50 mV, shumë shpejtë dhe në mënyrë të parregullt depolarizohen. Tahiaritmitë e tilla, rëndom nuk mund të ndërpriten me stimulimin e jashtëm, siç është elektrostimulimi i shpejtë. Mekanizmi i dhënë i aritmogjenezës është shumë i mundshëm edhe te njerëzit me sëmundje koronare të zemrës.

Në kushtet patologjike, ekziston edhe një mënyrë e krijimit ritmik të ngacmimit. Fjala është për *depolarizimet plotësuese apo dytësore* (fig. 25-23). Nëse e tejkalojnë potencialin e pragut, depolarizimet plotësuese mund të shkaktojnë dhe të mbështesin aktivitetin abnormal ritmik, të pavarshëm nga depolarizimi diastolik. Depolarizimet plotësuese janë pasojë e potencialit paraprak akcional, shpesh në kuadër të hiperpolarizimit. Mekanizmi i zanafillës së tyre, ende nuk është i shpjeguar mirë. Rëndom ndahen në dy grupe. *Të hershmet* (angl. early afterdepolarizations), vërehen në kohën e fazës së tretë të potencialit akcional, ndërsa i shkakton në të shumtën e rasteve hipoksia, lëndimi apo alkaloidi akonitina. *Të vonshmet* (delayed afterdepolarizations), paraqiten gjatë fazës së katërt, ndërsa më së shpeshti i shkaktojnë kateholaminet dhe glikozidet kardiotonike. Sot, konsiderohet se shumica e tahiaritmive të shkaktuara me digitalis, janë pasojë e formës së vonshme të depolarizimit plotësues. Aritmitë, të cilat janë pasojë e depolarizimeve plotësuese janë të rregullta, me 200 - 300 të rrahura në minutë. Pas kohës së shkurtër (disa sekonda deri në disa minuta), ndërpriten spontanisht dhe kalojnë në tahikardi, apo bile edhe në fibrilim të barkusheve.

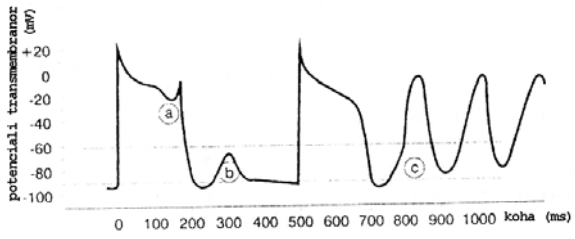


Figura 25-23. *Prezentimi shematik i depolarizimeve plotësuese dhe veprimeve të tyre aritmogjen në muskulaturën e barkushës së majtë. Potenciali normal akcional, pranë hiperpolarizimit të shënuar (fillimi i kurbës), gjatë fazës së tretë tregon depolarizimin e hershëm plotësues (a), potenciali i të cilit për shkak të refraktaritetit nuk arrinë të përhapet. Depolarizimi i vonshëm plotësues (p.sh. për shkak të predozimit të digitalisit), paraqitet në fillimin e fazës së katërt (b), por nuk arrinë potencialin e pragut. Depolarizimi i ardhshëm i llojit të njëjtë (c) përhapet dhe përsëritet me frekuencë përafërsisht prej 300 impulseve në minutë.*

Çrregullimet e krijimit të impulseve, pos ekstrasistoleve dhe tahiaritmive, mund të shkaktojnë edhe *bradiaritmi* të ndryshme. Dështimin e qendrës-udhëheqëse natyrore në zemrën përndryshe të shëndoshë, kryesisht nuk shkakton simptome meqë rolin e saj, me ritëm pak më të ngadalshëm, menjëherë e merr njëra nga qendrat latente. Mirëpo, i tërë sistemi përçues, mund të frenohet me doza të mëdha të bllokatorëve të receptorëve β-adrenergjik apo antagonistëve të kalciumit, gjegjësisht me stimulimin e fortë parasimpatik. Për këtë në sinkopën vazovagusale, vërehet bradikardia e rëndë sinusale, pa zgjimin e strukturave më të ulëta.

Dështimi i qendrës-udhëheqëse nuk është e domosdoshme të jetë pasojë e mungesës së krijimit të impulseve, por edhe e përçuarjes së vështirësuar, apo të pamundësuar të impulsit nga indi fqinj. *"Blloqet dalëse"* të tilla në të shumtën e rasteve, nuk mund të vërtetohet me elektrokardiogram. Përjashtim është i ashtuquajturi blloku dalës i nyjës sinusale i shkallës së dytë, i cili ndonjëherë zbulohet me ndaljet e kohëpaskohshme të aktivitetit të parabarkusheve.

Depolarizimi spontan diastolik i nyjës sinusale mund të jetë "i fjetur", edhe për shkak të aritmive të gjata. Për këtë, pas ndërprerjes së tahikardisë paroksizmale apo pas elektrokardioverzionit të suksesshëm (shndërrimi i aritmisë, p.sh. fibrilimit të atriumeve, në ritmin sinusal), jo rrallë shihen ndalje më të gjata asistolike.

Forma të ndryshme të bradikardisë me aktivitet të ndryshueshëm të atriumeve (paraqitja e ngadalshme apo

mungesa, jo rrallë polimorfia e valëve P) së bashku janë quajtur *sindromi i sinusit të sëmurë*. Nga rreshtat paraprak, është e kuptueshme se shprehja e tillë në të vërtetë është e gabuar: nëse mbetja e sistemit përçues është e shëndoshë, atëherë nyja e sëmurë sinusale nuk mund të shkaktojë bradikardi më të shprehur, meqë bartjen e impulsit e merr shpejtë qendra më e afërt latente. Meqë në këtë gjendje, pos bradikardisë me sinkopa paraqiten edhe format e ndryshme të tahiaritmive, duket se, në mungesë të shpjegimit më të sigurt fispatologjik (sëmundja ishemike e sistemit përçues me asinkroni?), më përshtatshëm është të përshkruhet sindrom i bradikardisë apo tahikardisë.

2. Çrregullimet e përhapjes së impulseve

Shpejtësia e përçuarjes së impulsit është funksion i amplitudës së potencialit akcional dhe kërcimit të tij në kohën e fazës zero (dV/dt). Sa më i ulët që është potenciali membranor i indit përçues në fazën e katërt (gjegjësisht më pak negativ), aq më e vogël do të jetë amplituda e potencialit të fituar akcional, pjertësia e fazës zero më e lehtë, ndërsa përhapja e impulsit më e ngadalshme (fig. 25-24). Është e kuptueshme se në indin e tillë paraqiten lehtë pengesat e ndryshme të përçuarjes me bradikardi, por edhe një varg të tahiaritmive për shkak të mundësive të hyrjes së sërishme të impulsit (shih më vonë). Matja e potencialit në qetësi në parabarkushet e pacientit me veset e lindura apo reumatike të zemrës dhe te pacientët me kardiomiotatitë parësore, kanë treguar vlerë shumë më të vogël prej atyre në qelizat e zemrës së shëndoshë. Të dhëna të njëjta janë fituar edhe në miofibrilet e barkusheve hipoksike, apo të përfshira me infarkt. Në elektrokardiogramin standard, çrregullimet e përhapjes së impulseve manifestohen me zgjatjen e intervalit PQ nëse është vështirësuar përçuarja atrioventrikulare, gjegjësisht me zgjerimin e kompleksit QRS nëse është vështirësuar përçuarja intraventrikulare.

Kur impulsi kalon nëpër indin me rezistencë relativisht të lartë, atëherë vërehet zvogëlimi gjithnjë e më i madh i amplitudës së potencialit akcional. Kështu, përhapja e impulsit mund të ndalet plotësisht. Kjo dukuri quhet *përçuarja dekremente*. Normalisht vërehet në nyjën AV, posaçërisht në pjesët e saja të larta. Shpejtësia e përçuarjes, e cila në atriume është 0,3 - 0,45 m/s, në nyjen AV zvogëlohet në 0,01 - 0,1 m/s, kurse në fijet e Purkinjeut rritet në 1,5 - 4 m/s. Përçuarja dekremente mund të intensifikohet (p.sh. në nyjen AV), apo të shkaktohet (në pjesët tjera të sistemit përçues) me gjendje të ndryshme patologjike, p.sh. me ndryshime inflamatore apo iskemike. Atëherë mund të zënë fill *blloqet atrioventrikular të zemrës* apo të tjerë.

Në rastin e bifurkimit apo të ndarjes së sistemit përçues, posaçërisht në rrethanat e përçuarjes dekremente, mund të zë fill *hyrja e sërishme e impulsit* në indin e repolarizuar (angl. reentry). Për shkak të pengesës funksionale të përçimit (p.sh. ndryshimet iskemike), në njërin krah të impulsit nuk përçohet në drejtim anterograd por pas kohës së shkurtër, të mjaftueshme për përhapjen e tij nëpër krahun tjetër, arrinë të futet prapa (i ashtuquajturi blloku njëkahësh). Kështu, mund të zërë fill lëvizja në rreth e impulsit (fig. 25-25) e cila e mbanë vetëvetën. Kjo është bazë për një varg të të ashtuquajturave *aritmive qarkore*, çrregullimeve të ritmit për shkak të hyrjes së përsëritur të impulsit. Që të realizohet lëvizja e tillë vorbullore e impulsit, pangacmueshmëria e indit, i cili i shërbenë si bazë anatomike duhet të jetë e shkurtuar, ndërsa përçueshmëria e zvogëluar. Impulsi duhet të lëvizë relativisht ngadalë, ndërsa indi në të cilin hyn, duhet të jetë i aftësuar për depolarizim dhe përhapje të potencialit akcional. Andaj, për paraqitjen e aritmive qarkore, përçuarja dekremente është e domosdoshme vetëm në pjesët e zemrës, në të cilat rrathët potencialë për hyrjen e sërishme të impulsit janë me dimension të vogël, p.sh. në fijet e Purkinjeut apo në nivelin e nyjës AV. Mirëpo, çrregullimet e tilla të ritmit mund të paraqiten edhe pranë pengesave më të vogla të përçuarjes, atje ku rajonet e lëvizjes së mundshme qarkore janë shumë më të mëdha. Kjo vlenë për indin e atriumeve, zonën rreth infarktit apo për rastin e ekzistimit të tufës së Kentit, gjegjësisht të ndonjë rruge tjetër plotësuese prej parabarkushës në barkushe në sindromin e paraekscitimit (krah. tab. 25-2).

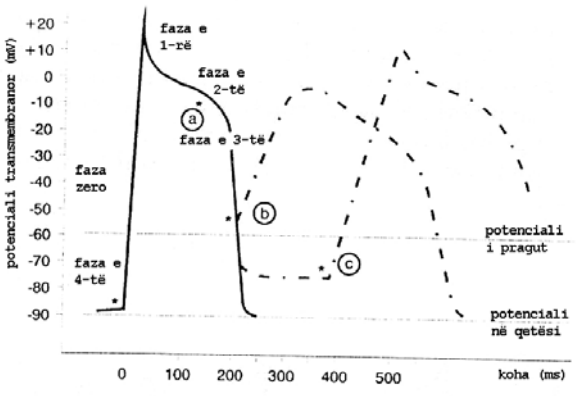


Figura 25-24. *Prezentimi shematik i potencialit normal akcional në fijen e Purkinjeut dhe muskulaturën punuese: potenciali stabil në qetësi, mirë të shprehura që të katër fazat, kalimi i dukshëm në pozitivitet në fund të fazës zero.*
Në vazhdim janë prezentuar disa mundësi të përçuarjes joadekuate të impulsit.
a) Impulsi, i cili arrinë në periudhën e refraktaritetit absolut nuk mund të shkaktojë potencial akcional.
b) Impulsi i cili arrinë para repolarizimit të plotë në të ashtuquajturën periudhën relative refraktare, shkakton potencial akcional me amplitudë të zvogëluar dhe me pjertësi më të vogël të fazës zero.
c) Ndryshimi i ngjashëm i potencialit akcional, shihet edhe me rastin e zvogëlimit të potencialit në qetësi. Potencialet e tilla abnormale akcionale përçohen më dobët sesa ata normalë.
Me yje është shënuar koha e ngacmimit.

Tabela 25-2. *Gjatësia e rrugëve të mundshme qarkore në parabarkushet e zemrës*

përreth venës së sipërme dhe të poshtme të zgavërt, si dhe që të dy venave mushkërore	26 cm
përreth venave të zgavërta dhe venës së djathtë mushkërore	23 cm
përreth venës së poshtme të zgavërt dhe venës së djathtë mushkërore	20 cm
përreth venës së sipërme zgavrore dhe venës së djathtë mushkërore	18 cm
përreth të dy venave mushkërore	18 cm
përreth grykës trikuspidale dhe mitrale	12 cm
përreth njërës venë zgavrore	9 cm

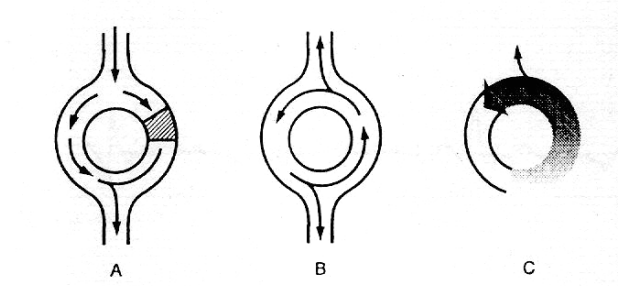


Figura 25-25. *Mekanizmi i hyrjes së sërishme të impulsit dhe të aritmive qarkore. Impulsi (shigjeta) me rrugë normale vjen deri në ind me dy kahje të mundshme të përçuarjes. Kur në njërin krah zë fill blloku përçues anterograd (psh. refraktariteti pas impulsit paraprak, përçuarja dekremente, repolarizimi i ngadalësuar, siç është prezentuar në fig. (A), impulsi do të përçohet në mënyrë anterograde vetëm nëpër krahun tjetër. Nëse rruga e bllokuar në ndërkohë përmirësohet, është e mundur përçuarja retrograde e impulsit nëpër këtë vend (blloku njëkahor), siç është prezentuar në figurën (B). Raportet e volitshme të refraktaritetit dhe shpejtësisë së përçuarjës mundësojnë që impulsi i tillë të qarkullojë përhershëm, duke depolarizuar në çdo sjellje pjesët proksimale dhe distale të zemrës. Maja e shigjetës në figurën (C), tregon valën depërtuese e cila hyn pandërprerë në indin e repolarizuar (zona e shëndritshme në rreth).*

Nëse shpejtësia e përçuarjes në parabarkushe është 0,4 m/s, ndërsa periudha refraktare është 170 ms, madhësia e bazës funksionale apo anatomike për lëvizjen qarkore të impulsit, nuk duhet të jetë më e madhe se 7 (në të vërtetë 6,8) cm. Shpeshtësia e impulseve të krijuara në këtë mënyrë (p.sh. në rastin e fibrilimit të parabarkusheve), do të jetë rreth 5,7 në sekondë apo rreth 340 në minutë. Frekuenca e ritmit të tillë të rregullt llogaritet lehtë nga shpejtësia e përçuarjes dhe madhësia e rrugëtimit të impulsit:

$$\text{frekuenca e impulsit} = \frac{\text{shpejtësia e përçuarjes (m/s)}}{\text{gjatësia e rrugës qarkore(m)}}$$

Meqë shpejtësitë e përçuarjes dhe madhësitë e rrathëve janë praktikisht konstante, impulset qarkore janë në raport të përhershëm të ndërsjellë (p.sh. në tahikardinë paroksizmale supraventrikulare me çka edhe e përcakton rregullësinë), apo i përgjigjen ngacmimit normal paraprak (p.sh. në ekstrasistolat me interval të njëjtë kohor).

Veçoritë e përçuarjes së ndryshuar aberante i paraqet mirë dukuria e aritmive në *sindromin e paraekscitimit* (antesistoliet). Në këtë gjendje, stimulimi mund të përhapet prej parabarkushes në barkushe, jo vetëm me rrugë normale me përçuarje, por edhe me rrugët e caktuara plotësuese (p.sh. me tufën antrioventrikulare të Kentit, në fijet atriofascikulare të James-it, apo me fijet nodoventrikulare të Mahaim-it). Me këtë evitohet ngadalësimi në nyjen atrioventrikulare, gjë që shkakton aktivimin e hershëm të barkushes. Në elektrokardiogramin standard rëndom vërehet intervali i shkurtuar PQ dhe krahu nyjëzor ascendent i kompleksit QRS. Për shkak të mundësisë jo të vogël të krijimit të rrathëve kthyes (fig. 25-26), në numër të madh të pacientëve të tillë zhvillohen tahiaritmi të ndryshme, prej të cilave më e shpeshta është tahiaritmia paroksizmale supraventrikulare.

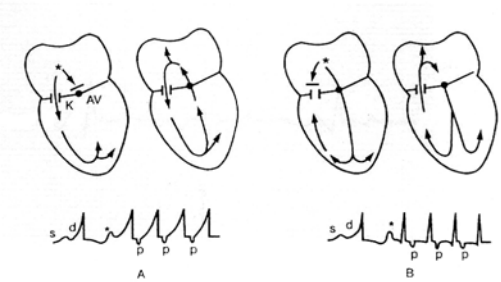


Figura 25-26. *Mekanizmi i aritmive qarkore në antesistoli me (ngacmimin e parakohshëm të barkusheve) në të ashtuquajturin sindromin e Wolf-Parkinson-White-it.*
Figura (A) tregon përçuarjen anterograde të impulsit me rrugën plotësuese (me tufëzën e Kentit). Nëse në nyjën AV paraqitet blloku njëkahor, realizohet qarkorja e impulsit, kështu që edhe në atakun e tahikardive shihen ventrikulogramet e gjera për shkak të aktivimit të parakohshëm të barkusheve. Meqë impulset në këtë rast shkojnë nëpër nyjen AV në mënyrë antidromale, tahikardia nuk mund të ndërpritet me zgjatjen e refraktaritetit të nyjës AV, por të rrugës plotësuese.
Figura (B) tregon mundësinë alternative të qarkores së impulsit: blloku njëkahësh zë fill në rrugën plotësuese, kështu që impulsi rrjedh me rrugë normale për përhapjen anterograde, ndërsa me atë plotësuese për përhapjen retrograde (në rastin e prezentuar lëvizë në kahjen e tregueses së orës). Ventrikulogramet në këtë rast janë normalisht të gjëra ("të ngushta"), ndërsa lëvizja qarkore mund të ndërpritet me zgjatjen e refraktaritetit të nyjës AV.
Në të dy shembujt, parabarkushet aktivohen nga prapa, kështu që valët P janë inverte dhe pasojnë pas ventrikulogrameve.
K = tufëza e Kentit, AV = nyja AV. Me yll është shënuar shkrepsi i impulsit të aritmisë.



Figura 25-27. *Pengesat më të shpeshta të përçuarjes atrioventrikulare. Shiriti i parë: blloku AV i shkallës I (intervali PQ 0,26 s).*
Shiriti i dytë: blloku AV i shkallës II (Mobitz I apo periodika e Wenckebach-ut me zgjatjen graduale të intervalit PQ dhe rënien e përçuarjes së impulsit të pestë).
Shiriti i tretë: blloku AV i shkallës II, lloji II (Mobitz II), blloku 3:1. Në të vërtetë përçohet çdo i treti impuls pran intervalit të rregullt PQ (0,15 s).
Shiriti i katërt: blloku AV i shkallës III (aktiviteti i pavarur i atriumit me frekuencë të rregullt prej 85/min dhe ventrikujve me frekuencë prej 35/min).

Impulsi edhe në atakun e aritmisë (posaçërisht në fibrilimin e atriumeve), mund të përhapet me rrugën aberante në barkushe, ndërsa lëvizja qarkore mbyllet me kthimin nëpër nyjen AV (fig. 25-26,A). Meqë impulsi përhapet nëpër muskulaturën e barkushës, kompleksi QRS është i gjerë. Në rastet tjera (posaçërisht në tahikardinë paroksizmale supraventrikulare), impulsi lëshohet me rrugë normale, ndërsa kthehet me atë

Tabela 25-3. *Karakteristikat e blloqeve atrioventrikulare me pikënisje të ndryshme*

				E T I O L O G J I A				
NIVELI	SHKALLA	TIPI	QRS	vagusi	digitalisi	infarkti i poshtëm i miokardit	infarkti i përparmë i miokardit	fibroza, inflamacioni
nyja A-V	I, II (III)	I	normal	+	+	+	-	+
tufa e Hisit	(I), II,III	II	normal	-	-	-	-	+
degët e tufës së Hisit	(II), III	II	më i gjërë se 0,12 s	-	-	-	+	+

aberante (fig. 25-26, B). Për këtë arsye, tahikarditë e tilla karakterizohen me kompleksin e ngushtë QRS (fig. 25-26, B).

Çrregullimet e përçuarjes së impulsit, mund të shkaktojnë *bradiaritmi* të ndryshme. Tashmë kemi përmendur bllokun dalës të qendrës-udhëheqëse, që në të vërtetë i përket çrregullimeve të përhapjes së impulsit. Mirëpo, shumë më të rëndësishëm janë *blloqet atrioventrikulare dhe blloqet e degëve* të tufave të Hisit, gjegjësisht pengesat në përçuarjen e impulsit prej parabarkushës në barkushe, apo nëpër barkushe (fig. 25-27). Pos nyjës AV, për këto pengesa të përhapjes së impulseve janë përgjegjëse edhe degët e tufës së Hisit, e ndonjëherë edhe degëzat e tyre. Blloqet atrioventrikulare dallohen për kah *shkalla* dhe *lloji*. *Shkalla e parë* e bllokut AV shënon kohën e zgjatur të përçuarjes (në elektrokardiogramin standard shihet zgjatja e intervalit PQ më shumë se 0,20 s). Në çrregullimet e *shkallës së dytë* përçohen vetëm disa impulse, ndërsa *shkalla e tretë* shënon mungesën e plotë të impulsit.

Lloji i bllokut varet nga lokalizimi i dëmtimit. Blloku i llojit I (i ashtuquajturi Mobitz I), është pasojë e ndryshimeve në nyjen AV, ndërsa lloji II është pasojë e dëmtimit të tufës së Hisit dhe degëve të saj. Blloku AV i shkallës II i tipit I në EKG, manifestohet me zgjatjet e njëpasnjëshme të intervaleve PQ, deri në mungesën e përçuarjes së impulsit në barkushe (periodika e Wenckebach-ut). Në të vërtetë, meqë qelizat e nyjës AV kanë periudhën relativisht të gjatë të pangacmueshmërisë, impulsi i cili në këtë kohë i përfshinë përçohet ngadalë, dhe atë aq më ngadalë, sa më afër pangac-mueshmërisë absolute që është krijuar. Mirëpo, tufa e Hisit dhe degët e saj kanë periudhë shumë të shkurtër të pangacmueshmërisë relative, kështu që impulsi nëpër to rëndom përçohet ose plotësisht në rregull, ose kursesi: për këtë arsye, në bllokun e llojit II ekziston intervali i përhershëm PQ, por impulset e veçantë nga parabar-kushja nuk mund të përçohen në barkushe (p.sh. blloku 3:2 apo 3:1). Karakteristikat e caktuara të këtyre blloqeve janë prezentuar në tabelen 25-3.

Në rastin e përçuarjes së çrregulluar nëpër njërën nga degët e tufës së Hisit, apo degëzës saj, flasim për *bllokun pjesërishëm* (kohëzgjatja e kompleksit QRS më e gjatë se 0,09 por më e shkurtër se 0,12 s), apo atë të plotë (QRS prej 0,12 dhe më shumë) të degës së majtë (BDM) apo djathtë (BDD), gjegjësisht për hemiblloqet, apo blloqet e tufave të degës së majtë; hemibllokun anterior të majtë (HBAM) dhe hemibllokun posterior të majtë (HBPM). Rëndësia klinike e këtyre blloqeve është proporcionale me probabilitetin e zhvillimit të tyre në bllokun total atrioventrikular dhe arestin e zemrës. Tabela 25-4 tregon këto probabilitete në infarktin akut të miokardit.

Tabela 25-4. *Rreziku nga blloku total atrioventrikular në infarktin akut të miokardit*

Lloji i bllokut të degës	PQ më i shkurtër se 0,20s	PQ më i gjatë se 0,20 s
BDM apo BDD i vjetër	9%	13%
blloku i vjetër bifascikular[a]	10%	20%
BDM apo BDD i freskët	11%	19%
Bllok i fresktë bifascikular	31%	38%

[a] Blloku bifascikular, rëndom është kombinim i BDM dhe një hemiblloku (HBAM apo HBPM).

NB. Probabiliteti 20% apo më i madh, është indikacion për vendosjen profilaktike të elektrostimulatorit, për shkak të rrezikut papranueshëm të lartë të bllokut të plotë dhe mundësisë së arestit të zemrës (asistolisë)

3. Çrregullimet e ndërlikuara të krijimit dhe përhapjes së impulsit

Në zemrën e sëmurë, shpesh paraqiten çrregullimet e ndërlikuara të ritmit, kombinimet e automatizimit patologjik dhe përçuarjes së çrregulluar. Iskemia e miokardit apo përqëndrimi i rritur i kateholamineve e favorizojnë paraqitjen e impulseve ektopike të cilët në indin pamjaftueshëm të repolarizuar të indit të zemrës, përhapen në mënyrë joadekuate dhe kalojnë në lëvizje çarkore. Afërsia e madhe e indeve të cilat depolarizohen dhe repolarizohen në mënyrë të parregullt shkakton dallime në tensionin dhe potencialin akcional të fijeve fqinje. Për këtë arsye, mund të zënë fill të ashtuquajturat *degët e rrymës* (p.sh. rrymës së lëndimit në infarktin akut të miokardit). *Asinkronia* e tillë në krijimin dhe përçuarjen e impulsit, si dhe të vendosjes së sërishme të kushteve themelore elektrofiziologjike, shkakton jostabilitetin elektrik të zemrës dhe lehtë shkakton një varg të aritmive të ndërlikuara, posaçërisht nëse ritmi themelor është i ngadalësuar.

Vlenë për t`u theksuar se edhe *ekstrasistola**, njëri nga çrregullimet më të shpeshta të ritmit të zemrës, mund të jetë e shkaktuar me automatizimin e çrregulluar, si dhe me hyrjen e sërishme të impulsit. Mu për shkak të parakohshmërisë, ajo hasë në blloqe të njëkahshme më lehtë sesa impulsi normal (për shkak të refraltaritetit të impulsit paraprak, shih mëparë).

Eksperienca ka treguar se ekstrasistolet atriale rëndom janë hemodinamikisht të parrezikshme. Për këtë arsye, me rastin e përcjelljes së pacientëve koronarë gjatë regjistrimit 24-orësh të elektrokardiogramit (i ashtu-quajturi monitoringu sipas Holter-

it), shpesh shërbehemi me klasifikimin e përshkruar të ekstrasistoleve ventrikulare (ESV) sipas kësaj shkalle:

0 = nuk ka ESV.
1A = më pak se 30 ESV/h dhe më pak se 1 ESV/min,
1B = më pak se 30 ESV/h, ndonjëherë më shumë se 1 ESV/min,
2 = mbi 30 ESV/h,
3 = ESV multiforme,
4A = ESV repetitive, kryesisht në qifte,
4B = ESV repetitive, dhe më shumë në grupe (mikrokrizat e tahikardive ventrikulare),
5 = ESV shumë të hershme me të ashtuquajturat fenomene "R në T" (ESV bienë në krahun descendent të valës T, në të ashtuquajturën "fazë vulnerabile" të impulsit paraprak dhe posaçërisht janë të prira për të shkaktuar tahiaritmi të rrezikshme të barkusheve).

Formë të veçantë të ekstrasistolave paraqesin *parasistolat*. Fjala është për impulset, të cilat i dërgon fokusi kompetitiv, ektopik, pavarësisht nga qendra-udhëheqëse me depolarizimin vetanak spontan diastolik, i cili është kryesisht më i ngadalshëm nga ai në nyjën SA. Elektrokardiogrami e zbulon ndryshueshmërinë e dukshme të raporteve kohore midis impulseve normale dhe "ekstrasistolave", ndërsa intervalet midis "ekstrasis-toleve" të veçanta, mund të kenë një emërtim të përbashkët (kemi të bëjmë me shumëzimin e ritmit të njëjtë bazal, i cili tregohet vetëm kur impulsi i tij bie në periudhën refraktare të zemrës, të udhëhequr me nyjën SA), ndërsa ndonjëherë shihen edhe komplekse "fuzionale" (gjegjësisht ventrikulograme, të cilat përngjajnë pjesërisht në standarde ndërsa pjesërisht në "ekstrasistole", për shkak të bashkimit kohor të dy impulseve). Gjithsesi, qendra e till kompetitive, mund të jetë në parabarkushe apo në barkushe, e për të ardhur deri në shprehje duhet të jetë i mbrojtur me bllokun "protektiv" prej depolarizimit me impulset normale.

Valëvitja apo *undulimi* dhe dridhja apo *fibrilimi* i atriumeve në shumicën e madhe të rasteve, është pasojë e qarkullimit patologjik të impulsit, e shumë më rrallë i shkaktojnë zbrazjet e paharmonizuara të një apo më shumë fokuseve ektopike (janë të mundshëm, natyrisht edhe çrregullimet e shoqëruara). Undulimi, rëndom shkakton vetëm një vorbull të impulseve (rëndom me dimensione më të mëdha), ndërsa fibrilimin kryesisht e shkaktojnë dy, tri apo shumë rrethe më të vogla. Sa më të mëdhenj janë vorbujt e impulseve çarkore, fibrilimi është më "i vrazhdë" (gjegjësisht në elektrokardiogram tregon oscilime më të mëdha). Sa më të vogla janë rrugëtimet, fibrilimet janë më "të hajthme". Në bazë të asaj që u tha, është e kuptueshme se këto aritmi më së shpeshti paraqiten te parabarkushet e zgjeruara, të cilat po ashtu janë të dëmtuara me iskemi, fibrozë apo janë të ngacmuara me kateholamine (vesi mitral, kardiomiopatitë, sëmundja iskemike apo tireotoksike e zemrës. Këto dy lloje të aritmive, mund të kalojnë në njëra-tjetrën. Megjithatë, undulacioni shumë më lehtë kalon në fibrilim, sesa e kundërta. Në të vërtetë, pak ka gjasa që rrugëtimi i madh çarkor i impulsit të përsëritet gjatë, posaçërisht nëse bazë nuk është çrregullimi i qartë anatomik, por vetëm funksional. Përveç kësaj, vështirë se njëkohësisht do të shuhen më shumë vorbuj të vegjël të cilët kalojnë në njëri-tjetrin dhe stimulohen ndërsjelltas. Këto aritmi, janë të përcjella edhe me shkallë të ndryshme të bllokut atrioventrikular, gjë që kontribuon në ndërlikueshmërinë e tyre. Nyja atrioventrikulare, në të vërtetë nuk mund të përcjell në barkushe një numër të madh impulsesh me të cilët "i bombardon" atriumi (në rastin e undulimit 250-300, kurse të fibrilimit 300 - 600 në minutë). Për shkak të refraktaritetit të tij, lëshohet çdo i dyti apo i treti impuls (blloku 2:1, 3:1 apo ngj.). Vlenë të theksohet se për shkak të ndikimit të kateholamineve, refraktariteti i nyjës atrioventrikulare mund të shkurtohet dukshëm. Për këtë, me rastin e ngarkimit fiziologjik apo dhënies së agonistëve β-adrenergjik, lehtë mund të arrihet tahikardia sinusale prej 200 e më shumë të rrahura në minutë, pa pengimin e përçuarjes.

Tabela 25-5 jep ndarjen shematike të tahiaritmive të rëndësishme të zemrës sipas mekanizmit më të mundshëm të zënafillës, kurse figura 25-28 tregon elektrokardiogramet tipike të disa prej aritmive të përmendura.

B. PASOJAT HEMODINAMIKE TË ARITMIVE

Aritmitë nuk janë gjithëherë shenjë e sëmundjes së zemrës. Edhe te personat e shëndoshë paraqiten ekstrasistole të ndryshme, bile edhe tahikardi paroksizmale supraventrikulare. Megjithatë, çrregullimet e ritmit janë shumë më të shpeshtë te njerëzit me kardiopatinë organike. Disa aritmi bile janë të lidhura me lloje të caktuara të sëmundjeve të zemrës. Kështu, fibrilimi i atriumeve posaçërisht shpesh paraqitet te personat me sëmundjen koronare, apo me zgjerimin e atriumit të majtë për shkak të vesit mitral. Ekstrasistolet e llojllojshme ventrikulare, posaçërisht shpërthejnë në miokardin iskemik, kurse tahikardia tipike ventrikulare (e ashtuquajtura torsade de pointes) (fjala është për tahikardinë atipike ventrikulare e shënuar me "dredhjen e thepave" në elektrokardiogram për shkak të dredhjes së boshtit elektrik të zemrës në rafshin sagital (krah. rendin e mesëm në fig. 25-28,B), paraqitet në gjendjet me kohëzgjatjen e zgjatur të potencialit akcional (zgjatja e intervalit QT në elektrokardiogramin standard).

Pos disa tahikardive supraventrikulare, praktikisht të gjitha aritmitë e shkaktojnë *zvogëlimin e vëllimit minutor të zemrës* dhe perfuzionin e zvogëluar të indeve. Në

* Shprehje më e saktë është të rrahurit e parakohshëm apo kontrakcion i parakohshëm (angl. premature beat), meqë shumica e madhe e impulseve të tilla paraqitet para impulsit të pritur normal. Shprehja *ekstrasistola,* apo të rrahurit plotësues do t`i përgjigjej në të vërtetë pjesës më të vogël të këtyre aritmive, të cilat janë pasojë e zgjimit të qendrave më të ulëta me rastin e dështimit të nyjës AV

Tabela 25-5. *Ndarja e tahiaritmive sipas mekanizmit të zanafillës*

NIVELI I RREGULLIMIT		MEKANIZMI I ÇRREGULLIMIT	
		krijimi patologjik i impusit (ektopia)	përçuarja patologjike e impulsit (të sjellët)
SUPRAVENTRIKULARE	nyja sinusale	sinus-tahikardia	tahikardia qarkore sinusale (shumë e rrallë)
	parabarkushet	tahikardia atr. me bllok	valëvitja dhe dridhja e atr.
	nyja atrioventrikulare	–	tahikardia paroksizmale lidhëse (supraventrikul.)
VENTRIKULARE	tufëza e Hisit	tahikardia joparoksi-zmale lidhëse	–
	degët e tufëzës së Hisit	tahikardia e ngadalshme ventrikulare (ritmi i nxituar idioventrikular)	–
	barkushet	–	a) rrathët e vogla: tahikardia ventrikulare b) rrathët e mëdha: valëzimim ventrikular, fi brilimi ventrikular

rastin e kontrakcioneve të parakohshme apo fibrilimeve të atriumeve, jo rrallë barkushet kontrahohen pranë mbushjes së papërfillshme diastolike. Kontrakcionet e tilla pa veprim hemodinamik, i quajmë *kontrakcione të frustruara,* të cilat manifestohen me mungesën e pulsit periferik (shih kapit. e 26-të, III.A). Vëllimi minutor zvogëlohet në mënyrë kritike pran frekuencës së zemrës më të madhe se 200 të rrahura në minutë (atëherë zvogëlohet shprehimisht vëllimi goditës), si dhe pranë zvogëlimit të frekuencës nën 40 të rrahura në minutë (megjithëse atëherë vëllimi goditës rëndom është i rritur). Në rast të insuficiencës koronare me këtë rritet dukshëm dëmtimi iskemik, kurse në infarktin akut të miokardit zgjerohet zona e nekrozës. Hipoperfuzioni i trurit shkakton humbjen e vetëdijës dhe shtangime toniko-klonike. Kjo është tipike për të ashtuquajturin sindromin e Gerbec-Morgagni-Adams-Stokes-it (shih kapit. e 17-të, IV. A) më rastin e bllokut atrioventrikular të shkallës III.

Pasojat më të rënda hemodinamike i ka *ndalja e zemrës* apo *aresti*, meqë në afat prej disa minutash shkakton ndryshime të papërmirësueshme të sistemit nervor qendror dhe vdekje. Aresti i zemrës, mund të jetë pasojë e fibrilimit të barkusheve, asistolisë (gjegjësisht shuarjes së të gjitha qendrave automatike), apo të ashtuquajturës lëshuarje elektromekanike. Lëshuarja elektromekanike është pamundësia e shndërrimit të potencialit akcional në kontrakcion të zemrës, e më së shpeshti zë fill për shkak të rupturës së miokardit gjatë infarktit akut, apo për shkak të tamponadës së perikardit, me çka ndërpritet mbushja e zemrës me gjak në diastolë.

Vlenë të kihet parasysh se secila aritmi, varësisht nga frekuenca dhe gjendja e miokardit, mund të shkaktojë spektër të gjerë të çrregullimeve hemodinamike, prej atyre të lehta dhe praktikisht të parëndësishme, deri te ato shumë të rënda, të cilat drejtpërdrejtë e rrezikojnë jetën. Megjithatë, aritmitë supraventrikulare janë aritmi rëndom më pak të rrezikshme, sesa ato ventrikulare. Kështu, fibrilimi i atriumeve e zvogëlon mbushjen venoze diastolike të barkusheve dhe vëllimin minutor për 10 - 20%, ndërsa shumica e tahikardive ventrikulare e zvogëlon vëllimin minutor për më shumë se 50%, Mirëpo, dridhja e parabarkusheve të miokardit të sëmurë, por kufizueshëm të kompensuar në kohë të shkurtër mund të shkaktojë dekompenzimin kongjestiv të zemrës. Andaj është shumë e rëndësishme që secila aritmi të vlerësohet përmes prizmës së pacientit individual, për t`i gjykuar sa më saktësisht gjasat e çrregullimeve të përmendura hemodinamike dhe për të aplikuar mjekimin përkatës.

V. Çrregullimet e qarkullimit koronar

Qarkullimi koronar është 0,7 - 1,0 ml për gram të miokardit të barkushës së majtë në minutë, ndërsa qarkullimi i gjithëmbarshëm nëpër barkushen e majtë 103 - 135 ml/min. Zemra është organ me shfrytëzimin më të madh të oksigjenit: miokardi qysh në kushtet bazale merr një përqindje të oksigjenit nga gjaku arterial. Në sinusin koronar PO2 është 2,4 - 3,3 kPa, me saturim prej 30 - 40%.

Në qetësi edhe pranë ngarkimeve të rëndomta, zemra e shëndoshë i shfrytëzon vetëm proceset aerobe energje-tike. Energjia e nevojshme për funksionin e zemrës fitohet me zbërthimin e acideve yndyrore (50%), glukozës (20%) dhe laktateve (15%). Në ngarkim rritet shfrytëzimi i laktateve.

Gradienti i shtypjes, i cili e rregullon qarkullimin koronar është dallimi i shtypjes në grykat koronare dhe shtypjes në atriumin e djathtë. Qarkullimi koronar, varet edhe nga rezistenca në qarkullimin koronar. Rezistenca e gjithëmbarshme e qarkullimit koronar, përbëhet nga pjesa miokardiale (jashtenore) dhe vaskulare. Pjesa miokadriale e rezistencës koronare varet nga shtypja intramurale, gjë që zhvillohet pranë kontrakcionit të miokardit. Kjo shtypje kushtëzon qarkullimin fazik, posaçërisht nëpër arterien e majtë koronare. Qarkullimi është më i madhi në diastolën e hershme, ndërsa ngadalë zvogëlohet gjatë diastolës. Minimumi arrihet në kohën e kontrakcionit izovëllimor (izometrik), kur jo rrallë vie deri te kthimi i gjakut pas. Pran fillimit të hudhjes së gjakut në aortë, sërish rritet qarkullimi koronar, e kjo i përgjigjet rritjes së shtypjes aortale. Shtypja intramurale në sistolë, zvogëlohet prej endokardit, kah epikardi, ndërsa në diastolë gradienti është i

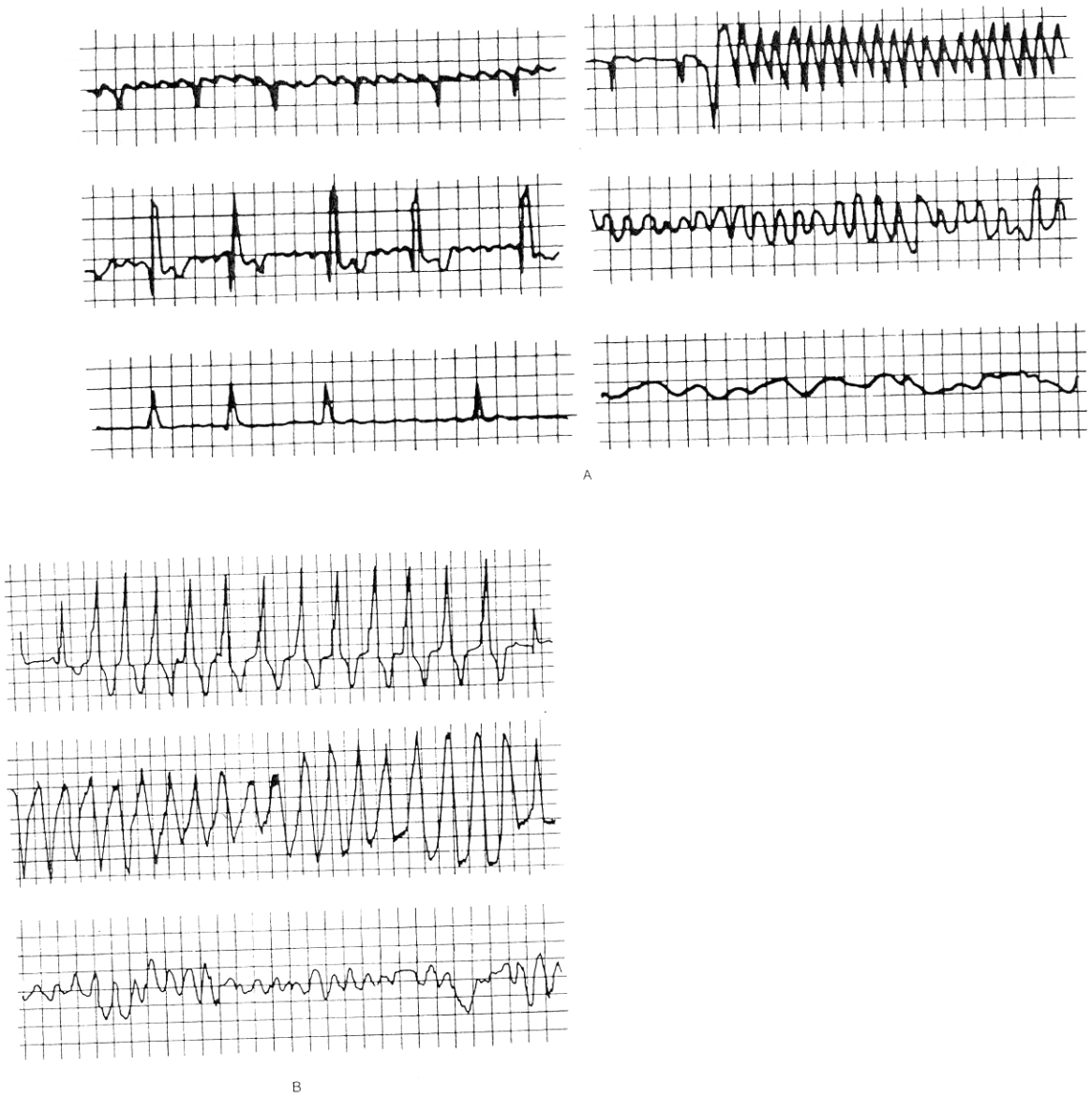


Figura 25-28. *(A) Krahasimi i elektrokardiogramit (elektroda D_3), në rastin e tri aritmive qarkore atriale dhe tri aritmive qarkore ventrikulare. Majtas lartë shihet undulimi i atriumeve me bllokun a-v 4 : 1, ndërsa djathtas lartë undulimi i barkusheve (dy komplekset e parë janë sinusalë, pastaj dridhja e barkusheve). Majtas poshtë është prezentimi i fibrilimit të atriumeve, ndërsa djathtas poshtë, fibrilimi i barkusheve. Në rendin e mesëm majtas shihet dridhja e papastër (fibriloundulimi) e parabarkusheve, ndërsa djathtas e barkusheve.*
(B) Prezentimi i aritmive të rëndësishme ventrikulare (elektroda V_4). Rendi i lartë sulmi i tahikardisë ventrikulare i stimuluar me ekstrasistolën lidhëse me kalimin spontan në ritmin sinusal (ventrikulogrami i fundit). Rendi i mesëm: tahikardia atipike, "të dredhurit e thepave" (torsade de pointes). Rendi i poshtëm: undulimi – dridhja e barkusheve (fibrilimi ventrikular).

kundërt. Vetëm rreth 20% të qarkullimit nëpër arterien e majtë koronare i përket sistolës, kurse pjesa tjetër diastolës. Pran tahikardisë dhe insuficiencës akute të zemrës ky raport çvendoset në dobi të qarkullimit sistolik. Qarkullimi koronar në arterien e djathtë koronare për shkak të shtypjes më të vogël intramurale tregon lëkundje më të vogla fazike dhe kryesisht është sistolik

A. RREGULLIMI I QARKULLIMIT KORONAR

Rregullimi aktiv i rezistencës dhe qarkullimit koronar bazohet në ndryshimin e tonusit enor, varësisht nga harxhimi i oksigjenit në miokard.

Arteriet epikardiale dhe arteriolet e sistemit koronar kanë receptorë α dhe β-adrenergjik, si dhe receptorë parasimpatikë. Veprimi i stimuluseve nervore, me këtë shndërrohet në veprimin e kateholamineve dhe acetilkolinës. Rëndom autorregullimi lokal metabolik i qarkullimit koronar dominon mbi ndikimet nervor. Me ndërmjetësimin e receptorëve α-adrenergjik, noradrenalina është vazokonstriktori parësor. Mirëpo, rritja e punës mekanike të zemrës, e shkaktuar me noradrenalinë, me mekanizmin e autorregullimit lokal vepron në mënyrë vazodilatatore. Pranë adrenalinës mbizotëron vazodilatimi dytësor i kushtëzuar me autorregullim, ndërsa është i rritur harxhimi i oksigjenit në miokard. Për këtë, adrenalina në doza të vogla më shumë e rritë qarkullimin e gjakut, sesa harxhimin e oksigjenit (shih kapit. e 11-të).

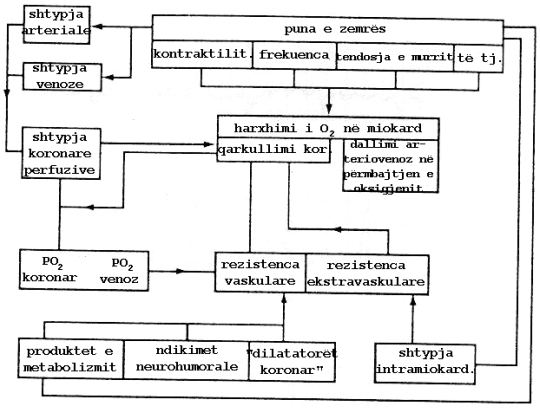


Figura 25-29. *Rregullimi i qarkullimit koronar.*

Hipoksia është stimulator i fortë për vazodilatimin koronar. Zvogëlimi i shtypjes perfuzive pranë qarkullimit të zvogëluar, shkakton vazodilatim në regjionin hipoksik të miokardit. Përkundër kësaj, nëse nuk është e shtuar nevoja e miokardit për oksigjen, ngritja e përnjëhershme e shtypjes perfuzive shkakton vazokonstrikcion koronar. Ky është autorregullimi i qarkullimit koronar. Nëse shtypja e qarkullimit koronar bie nën 8,0 deri 9,5 kPa, autorregullimi humbë, meqë enët koronare të gjakut maksimalisht janë të dilatuara. Atëherë qarkullimi koronar drejtpërdrejtë varet nga shtypja.

Shfrytëzimi i oksigjenit nga gjaku koronar është i lartë qysh në qetësi. Andaj, nevoja e rritur e miokardit për oksigjen në rastin e ngarkimit, kërkon rritje të qarkullimit koronar. Ky mund të rritet deri në gjashtë herë në krahasim me kushtet bazale. Mundësia maksimale e rritjes së ofrimit të oksigjenit në raport me qetësinë, quhet rezerva koronare. Ajo është e përcaktuar me mundësinë më të madhe të zvogëlimit të rezistencës koronare.

Duke marrë parasysh shfrytëzimin kryesisht stabil të oksigjenit nga gjaku koronar, qarkullimi koronar është linearisht proporcional me shpenzimin e oksigjenit. Janë tre faktorë kryesorë të shpenzimit të oksigjenit në miokard: tendosja e murit të barkushes, kontraktiliteti i zemrës dhe frekuenca e saj. Shpenzimi i oksigjenit është proporcional me tendosjen e murit e kjo rritet paralelisht me ngritjen e shtypjes në barkushe dhe me madhësinë e barkushes (ligji i Laplace-it, shih pjesën VII). Kontraktiliteti (e me këtë edhe shpenzimi i oksigjenit), rritet për shkak të ndikimit të kateholamineve dhe kalciumit. Tahikardia po ashtu rritë shpenzimin e oksigjenit.

Anemia dhe hipoksemia zvogëlojnë shfrytëzimin e oksigjenit nga gjaku arterial. Lëkundjet e pH-së dhe PCO_2 të gjakut, si dhe ndryshimet e përqëndrimit të 2,3-difosfo-glicerateve në eritrocite me veprimin e vet në kurbën e disocimit të hemoglobinës ndikojnë në shfrytëzimin e oksigjenit (shih kapit. e 4-të, II. G).

Raporti i ndërsjellë midis faktorëve të rregullimit të qarkullimit koronar të përmendur në tekst është treguar në figurën 25-29.

B. ISKEMIA E MIOKARDIT

Iskemia shënon gjendjen e qarkullimit të pamjaftueshëm të gjakut, me ç'rast pos furnizimit të pamjaftueshëm të indeve me oksigjen, shkaktohet edhe

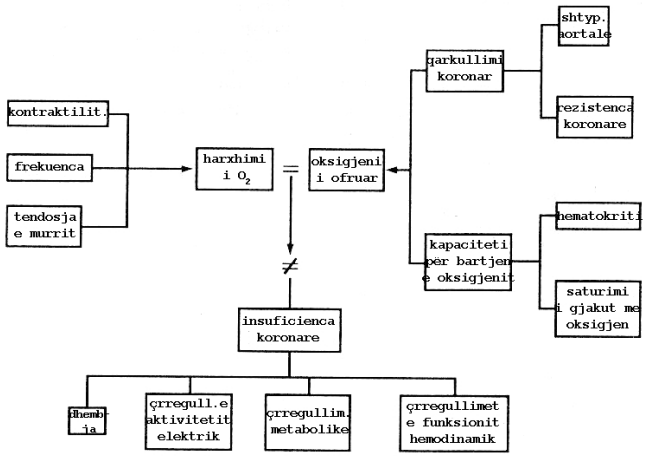


Figura 25-30. *Raportet fispatologjike në insuficiencën koronare. Faktorët të cilët ndikojnë në raportin e ofrimit dhe shpenzimit të oksigjenit në miokard.*

eliminimi i pamjaftueshëm i metaboliteve. *Hipoksia* është nocion, i cili tregon për mungesën e oksigjenit që është në dispozicion indit. Kjo përfshinë edhe gjendjet me perfuzion normal të miokardit me gjak në të cilin është e zvogëluar përmbjatja e oksigjenit në gjakun arterial (p.sh. anemitë, veset kongjenitale cianotike të zemrës, zemra mushkërore). Nocioni *insuficienca koronare* tregon për joharmoninë midis gjakut, gjegjësisht oksigjenit që është në dispozicion dhe atij që është i nevojshëm (fig. 25-30).

Kohëve të fundit posaçërisht theksohet dallimi midis ishemisë totale, apo furnizuese dhe ishemisë së kërkesës. Në rastin e parë, arteria koronare është e mbyllur plotësisht apo gati plotësisht, kështu që furnizimi i miokardit me gjak është e pamjaftuar (angl. "supply ischaemia"). Në rastin e dytë arteria koronare është e ngushtuar, por e kalueshme dhe faktor i rëndësishëm për zanafillën e ishemisë është nevoja e shtuar e miokardit për oksigjen, për shembull në ngarkimin fizik (angl. "demand ischaemia"). Dallimi midis këtyre formave të iskemisë, ka të bëjë para së gjithash me metabolizmin e miokardit iskemik, siç është treguar në tekstin e mëtejmë.

Ishemia e miokardit manifestohet si angina pectoris dhe infarkti i miokardit.

1. Angina pectoris

Angina pectoris është shprehje klinike për dhëmbjen e shkaktuar me isheminë e miokardit, me ç'rast (për dallim nga infarkti i miokardit), kuptohet reverzibiliteti i ndryshimeve. Ishemia është shkaku i vetëm i vërtetuar i dhembjes që ka prejardhje nga miokardi.

2. Infarkti i miokardit

Format më të rënda të ishemisë së miokardit, nëse nuk janë shumë kohëshkurtër, mund të shkaktojnë infarktin e miokardit. Ai rëndom zë fill distalisht nga vendi i ngushtimit kritik të arteries koronare. Mirëpo, mund të jetë pasojë e rupturës së të ashtuquajturës pllakës jostabile aterosklerotike me trombozën dytësore (shih kapit. e 5-të, II. B2), edhe nëse më parë nuk ka pasë stenozë hemodinamikisht efikase të arteries koronare. Tromboza e papritur e segmentit të ndryshuar me ateroskleroze të arteries koronare është e rëndësishme për zhvillimin e infarktit të miokardit, megjithëse është dyshuar gjatë në këtë. Kjo është bazë për aplikimin që bëhet kohëve të fundit të terapisë fibrinolitike (trombolitike) në mjekimin e infarktit të miokardit.

Infarkti më së shpeshti përfshinë barkushën e majtë, nevojat e së cilës për energji dhe oksigjen janë më të mëdha. Mirëpo, më rrallë mund të përfshijë edhe barkushën e djathtë, edhe parabarkushet, rëndom të djathtën. Saturimi i lartë i gjakut të atriumit të majtë me oksigjen mundëson furnizimin e murit të hollë të parabarkushës së majtë drejtpërdrejtë nga gjaku. Nekroza e miokardit mund të zhvillohet si infarkt transmural i miokardit (më së shpeshti pranë trombozës së arteries koronare e cila furnizon këtë rajon), si infarkt subendokardial (mekanizmi i autorregullimit më së pari shterret në rajonin subendokardial), apo në formën e fokuseve të shpërndara të nekrozës të cilat përfshijnë tërë trashësinë e murit të barkushës së majtë.

C. HEMODINAMIKA NË MIOKARDIN ISHEMIK

1. Qarkullimi koronar dhe perfuzioni i miokardit

Mungesa e oksigjenit në miokard, më së shpeshti është pasojë e qarkullimit të pamjaftuar të gjakut, aq më shumë që nuk është e mundur të rritët shfrytëzimi i oksigjenit nga gjaku dhe në atë mënyrë të kompenzohet hipoperfuzioni. Zvogëlimi i qarkullimit rëndom është pasojë e ngushtimit patologjik të arterieve koronare. Ai mund të jetë organik (pllaka aterosklerotike, trombi), funksional (spazmi i arterieve koronare) apo të shoqëruara. Meqë qarkullimi diastolik është i rëndësishëm për furnizimin e miokardit të barkushës së majtë me gjak, të gjitha çrregullimet e ritmit me tahikardi dhe me shkurtim të diastolës e zvogëlojnë qarkullimin koronar. Nëse shoqërohet tahikardia me rezistencën ekstravaskulare, edhe pa sklerozë koronare mund të zërë fill angina e rëndë pektorale. I tillë është rasti p.sh., në stenozë. Ulja e shtypjes në aortë, zvogëlon gradientin arteriovenoz e kështu edhe qarkullimin koronar.

Ulja e shtypjes përgjatë stenozave më të vogla të arterieve koronare mund të kompensohet me zvogëlimin e rezistencës në pjesët periferike të qarkullimit koronar (autorregullimi). Ky mekanizëm, në qetësi mund të normalizojë qarkullimin koronar derisa ngushtimi me zvogëlimin e sipërfaqes tërthorëse të arteries koronare është 85 - 90%. Pranë ngushtimit më të madh sesa ky i përmenduri, rezerva koronare shterret, kështu që perfuzioni i miokardit bëhet funksion i ecurisë së gjakut nëpër stenozë. Nëse nevoja e miokardit për gjak rritet (gjatë ngarkimit), zvogëlimi 75%-sh i sipërfaqes së prerjes tërthorëse, mund të shkaktojë perfuzion të pamjaftueshëm të miokardit.

Më rastin e ngushtimit kritik të arteries koronare e cila nuk mund të kompensohet më me dilatimin e pjesës periferike të qarkullimit koronar veprimi hemodinamik i stenozës mund të shënohet si ulje e shtypjes nëpër stenozë (ΔP). Kjo varet nga viskoziteti i gjakut (AV), qarkullimi i gjakut (Q) dhe humbja e shtypjes për shkak të vorbullimit të gjakut (B):

$$\Delta P = AV \times Q + B \times Q^2.$$

Vorbullimi i gjakut më së shumti zë fill në skajin dalës të ngushtimit. Veprimi i ndërsjellë i dy stenozave në ulje të shtypjes është i ndërlikuar, kurse në rastin më të volitshëm, ngushtimi i dytë mund ta zvogëlojë uljen e shtypjes në të parin.

Qarkullimi në arterien e ngushtuar koronare është më pak fazik sesa në arterien normale, kështu që shtypja sistolike bëhet më e rëndësishme për qarkullimin. Për këtë, pranë stenozës kritike me vazodilatimin më të fortë koronar (autorregullimi!), shtypja sistolike mbi enët e gjakut të ventrikulit të majtë bëhet faktor bazik kufizues i qarkullimit koronar. Për këtë arsye, shtresat subendokardiale të miokardit, në të cilat kjo shtypje është më e madhe, janë më parë të rrezikuara me ishemi, sesa shtresat e jashtme.

Ishemia e miokardit mund të shkaktojë "vjedhjen" e gjakut nga rajoni, rezerva autorregullative e të cilit është e shterur, nëse dy rajone marrin gjak nga ena e njëjtë e gjakut.

Në kushtet fiziologjike, tonusi i arterieve epikardiale nuk është i rëndësishëm për rregullimin e qarkullimit koronar. Mirëpo, pranë sëmundjes koronare, edhe ndryshimet e tonusit të arterieve epikardiale, mund të kenë pasoja të mëdha. Spazmi i arterieve koronare tregohet klinikisht si *angina pectoris Prinzmetal* (variantë), kurse mund të shkaktojë edhe infark të miokardit. Mekanizmi unik i zanafillës së spazmit koronar, nuk është konstatuar. Ndryshimet ateromatoze, aterosklerotike, inflamatore dhe infiltrative të murit të arterieve koronare dhe dëmtimet e endotelit, shkaktojnë disfunksionin e endotelit. Në endotelin e dëmtuar është i zvogëluar prodhimi i prostaciklinës, e cila parandalon agregimin e trombociteve, si dhe prodhimi i monoksidit të azotit (NO), i cili i kundërvihet faktorëve vazokonstriktor dhe parapengon agregimin e trombociteve. Kur prodhimi i NO është i zvogëluar, jo vetëm që janë të intensifikuar veprimet e faktorëve vazokonstriktivë, por edhe faktorët vazodilatatorë (për shembull acetilkolina) kanë veprim paradoksal vazokonstriktiv. Përveç kësaj, është i rritur agregimi i trombociteve dhe veprimi i substancave vazokonstriktive të trombociteve (shih kapit. e 10-të, I, III dhe IX).

Midis arterieve koronare dhe pjesëve të arteries së njëjtë koronare, gjenden anastomozat e njëjta. Në kushtet fiziologjike kanë diametër më të vogël se 40 μm andaj nuk kanë ndonjë rol të rëndësishëm funksional. Mirëpo, më rastin e ngushtimit më të madh apo të mbylljes së arterieve epikardiale me isheminë e miokardit, qarkullimi nëpër kolaterale mund të bëhet më i madh sesa qarkullimi nëpër arterien e ngushtuar koronare. Fatkeqësisht, qarkullimi kolateral më së shpeshti nuk e kompenson mjaftueshëm zvogëlimin e qarkullimit nëpër vendin e ngushtuar. Asgjë pos ishemisë nuk ndikon në zhvillimin e kolateraleve. Ushtrimet trupore nuk janë stimulues i sigurtë për zhvillimin e tyre.

2. Shpenzimi i oksigjenit në miokard

Pos qarkullimit koronar dhe perfuzionit të miokardit, në insuficiencën koronare ndikon edhe shpenzimi i oksigjenit në miokard. Ai varet nga tendosja e murit dhe nga kontraktiliteti i barkushës së majtë, si dhe nga frekuenca e zemrës. Zemra shprehimisht e dilatuar dhe e dekompenzuar, për shkak të tendosjes më të madhe të murit ventrikular, ka nevojë për më shumë oksigjen sesa zemra me madhësi normale. Duke zvogëluar madhësinë e barkushës së majtë, glikozidet e digitalisit mund ta zvogëlojnë shpenzimin e oksigjenit në miokardin e zemrës së dilatuar, posaçërisht nëse zvogëlojnë edhe frekuencën. Përkundrazi, te pacientët e kompenzuar me zemrën normalisht të madhe, digitalisi mund ta vështirësojë anginën pectoris duke e intensifikuar kontraktilitetin, ndërsa duke mos vepruar në tendosjen e murit dhe frekuencën.

Angina pectoris paraqitet gjatë ngarkimit, meqë miokardi atëherë shpenzon më shumë oksigjen sesa në qetësi. Tireotoksikoza, stimulimi i simpatikusit, veprimi i kateholamineve dhe një varg medikamentesh, mund ta shtojnë shpenzimin e oksigjenit në miokard. Hipotireoza, β-bllokatorët dhe nitratet e zvogëlojnë shpenzimin e oksigjenit në miokard (shih kapit. e 11-të, IV. A).

Ç. NDRYSHIMET METABOLIKE NË MIOKARDIN ISHEMIK

Vetia kryesore e metabolizmit të miokardit është sigurimi i nevojave të mëdha energjetike me procese aerobe (fig. 25-31). Energjia e nevojshme për punën

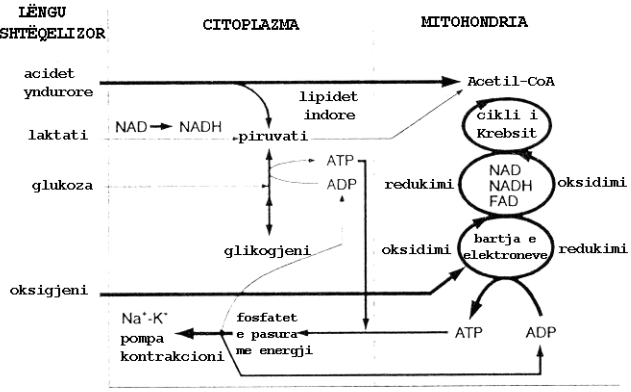


Figura 25-31. *Shema e metabolizmit normal të miokardit. Me vijën më të trashë janë shënuar vetitë kryesore.*

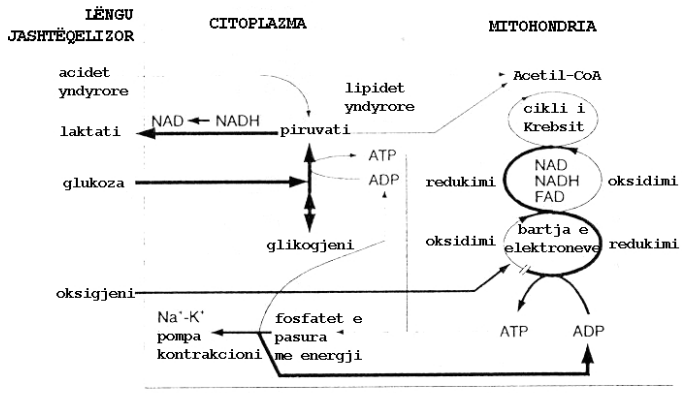


Figura 25-32. *Shema e metabolizmit në miokardin hipoksik. Me vijën më të trashë janë shënuar vetitë kryesore.*

mekanike dhe nevojat tjera të miokardit, fitohet me oksidimin e acideve yndyrore, glukozës, laktateve dhe aminoacideve, ndërsa deponohet në formë të fosfateve me përmbajtje të lartë energjetike. Rrjeta e pasur kapilare e mundëson difuzionin e oksigjenit prej gjakut në miocite. Oksigjeni i lidhur për mioglobinë në këtë pikëpamje është rezervë e vogël.

Nevoja e papritur për energjinë plotësuese, para së gjithash plotësohet me shfrytëzimin e intensifikuar të glukozës. Glikogjeni intracelular është burim plotësues shumë i rëndësishëm i energjisë.

Në miokardin ishemik (fig. 25-32), mbizotëron shfrytëzimi i hidrateve të karbonit si burim energjetik, e kundërta e rrethanave fiziologjike, në të cilat mbizotëron oksidimi i acideve yndyrore. Në miokardin ishemik acidet yndyrore oksidohen më pak, e më tepër deponohen në rezerva të lipideve endogjene (yndyra neutrale; triglicerolli, pranë glikogjenit, është rezerva e vetme e substratit për fitimin e energjisë në miocit).

Kur hipoksia (shih kapit. e 3-të, V.B. dhe 4-të, II.F) e miokardit thellohet, metabolizmi aerob kalon në anaerob, që liron shumë më pak energji. Prodhim përfundimtar i glukolizës anaerobe është acidi laktik. Ai është relativisht i begatshëm me energji, por mund të shfrytëzohet vetëm me inkuadrimin në ciklin e Krebsit, pranë pranisë së oksigjenit. Grumbullimi i acidit laktik dhe joneve të hidrogjenit dhe metabiliteve tjerë të metabolizmit anaerob në citosol e frenon glukolizën, bile edhe para se të shpenzohet rezerva e glikogjenit. Kjo është më e shprehur në ishemi sesa në hipoksinë e pastër, meqë pranë qarkullimit të zvogëluar koronar në ishemi është më e dobët "shpërlarja" e laktateve. Ngadalësimi përfundimtar dhe ndërprerja e glukolizës anaerobe ngjanë kur ATP indor, i nevojshëm për mbajtjen e saj, arrinë përqëndrimin më të vogël se 1 μmol për gram të peshës së thatë. Atëherë qeliza vdes.

Në miokardin ishemik shpenzimi i ATP-së është më i madh sesa prodhimi, kështu që zhvillohet hipenergoza dhe çrregullohen funskionet të cilat varen nga ATP. Këto janë posaçërisht kontrakcionet dhe relaksimet e miokardit dhe mbajtja e homeostazës jonike. Humbja fillestare e ATP-së në miokardin ishemik, më së shumti zë fill për shkak të shpenzimit energjetik gjatë kontrakcioneve me veprimin e ATP-azës miozine. Edhe pse kontraktiliteti i miokardit ishemik dobësohet, stimulimet që vijnë edhe më tej i stimulojnë lëvizjet e Na^{+} dhe Ca^{++} në sarkoplazmë.

Meqë nxjerrja e këtyre joneve është e varshme nga ATP, përqëndrimet e tyre në sarkoplazmë ngriten. Përkundër pompës Na-K, e cila dështon vetëm në rast të përqëndrimit shumë të ulët të ATP-së, pompat e Ca^{++} në sarkoplazmë dhe membranën e rrjetës sarkoplazmatike janë shumë të ndieshme në mungesën e ATP-së. Andaj, edhe zvogëlimi i vogël i përqëndrimit të ATP-së zvogëlon nxjerrjen e Ca^{++} nga sarkoplazma, kështu që përqëndrimi i tij në sarkoplazmë ngritet dhe pengon relaksimin e miokardit (shih pjesën I). Andaj në isheminë e miokardit është vështirësuar edhe kontraktiliteti edhe relaksimi. Cili nga këto dy çrregullime të punës së zemrës do të mbizotërojnë, varet nga shkalla e ishemisë. Në isheminë e kërkesës, kur arteriet koronare janë të ngushtuara vetëm aq sa furnizimi i miokardit me oksigjen është i pamjaftuar vetëm në ngarkim, kontraktiliteti i miokardit nuk është i zvogëluar. Mirëpo, gjatë ngarkimit për shkak të tahikardisë, me depolarizimet më të shpeshta në sarkoplazmë hynë më shumë Ca^{++}. Ky për shkak të hipenergozës pamjaftueshëm hudhet, kështu që përqëndrimi i tij sarkoplazmatik ngritet dhe pengon relaksimin e miokardit. Pasojë është disfunksioni diastolik i miokardit.

Përkundër ishemisë së kërkesës, në isheminë e furnizimit e cila zë fill për shkak të mbylljes së përnjëhershme të plotë të arteries, kontrakcionet në pjesën përkatëse të miokardit momentalisht ndërpriten dhe kjo pjesë e miokardit bëhet e qullët dhe elastike.

Si shkak i kësaj humbjeje të përnjëhershme të kontraktilitetit, përmendet humbja e tendosmërisë së arterieve koronare distalisht nga mbyllja, si dhe grumbullimi i joneve të hidrogjenit dhe anioneve inorganike fosfate në indin në të cilin është ndërprerë qarkullimi i gjakut dhe shpërlarja e këtyre produkteve të metabolizmit anaerob. Humbja e tendosmërisë së

enëve të gjakut bartet në miocite dhe sarkomere, në të cilat aktina dhe miozina aq mbulohen sa që humbin kontraktilitetin. Siç kemi thënë, jonet e H^+ në mënyra të ndryshme zvogëlojnë kontraktilitetin e miokardit (shih pjesën I. A3). Fosfatet inorganike lidhen për Ca^{++} dhe e zvogëlojnë përqëndrimin e tij, kështu që në këtë mënyrë pengojnë kontraktilitetin. Gjatë 15 minutave të ardhshme, me zvogëlimin e përqëndrimit të ATP elasticiteti i miokardit ishemik zvogëlohet për shkak të krijimit të urrave midis aktinës dhe miozinës.

Defosforilimi i AMP-së në adenozinë është pikë kritike në qarkullimin e bashkëdyzimeve fosforike të begatshme me energji. Procesi është reversibil, meqë sarkolema është e përshkueshme për nukleozide, kështu që adenozina humbet nga qeliza. Adenozina është vazodilatator i rëndësishëm në mekanizmin e autorregullimit të qarkullimit koronar, posaçërisht pran PO_2 të ulët.

Metabolizmi brendaqelizor i miociteve ishemike, shkakton jo vetëm paraqitjen e numrit më të madh të metaboliteve (disa mund të janë edhe toksik), por dukshëm rritet edhe numri i molekulave, e kështu edhe "ngarkimi osmotik" i qelizës. Prej një molekule glikogjeni, i cili praktikisht është osmotikisht inaktiv, zë fill numri i madh i molekuleve të acidit laktik. Pasojë është bymimi dhe dëmtimi i qelizës, nëse është në dispozicion numri i mjaftueshëm i molekuleve të ujit në hapësirën jashtëqelizore.

Për shkak të çrregullimeve në kalimin e joneve nëpër sarkolemë në hapësirën jashtëqelizore rritet përqëndrimi i K^+, i cili bëhet faktor i rëndësishëm i çrregullimeve elektrofiziologjike në miokardin ishemik.

Më rastin e ndërprerjes së qarkullimit koronar, apo në isheminë e rëndë të miokardit dallojmë këto periudha: 1. Periudha pa çrregullime të dukshme, 2. Periudha me çrregullime gjithnjë e më të shprehura, 3. Periudha prej ndërprerjes së punës mekanike deri te dëmtimi ireverzibil i miociteve. Në rastin e ndërprerjes akute dhe të plotë të qarkullimit pranë normotermisë, faza e parë është rreth 8 sekonda, e dyta 30-60 sekonda, ndërsa e treta 20-60 minuta.

Mundësitë më të reja terapeutike me zbërthimin enzimatik të koagullumit në arterien koronare, apo me hapjen e arteries së mbyllur me ndihmën e kateterit-ballon, kanë imponuar pyetjet e reverzibilitetit të ndryshimeve ishemike në miokard pas rivendosjes së sërishme të qarkullimit dhe pasojave të mundshme të dëmshme të riperfuzionit. Ndryshimet metabolike, të cilat shënojnë vdekjen e qelizës i paraprijnë ndryshimeve morfologjike. Shenjat e hershme të ireverzibilitetit të ndryshimeve ishemike janë: 1) Sasitë shumë të vogla të ATP-së dhe glikogjenit qelizor, 2) përqëndrimet e larta të joneve të hidrogjenit, laktateve, produkteve tjera të glukolizës dhe kataboliteve të nukleotideve adeninike, 3) ndërprerja e glukolizës anaerobe, 4) bymimi i mitohondrieve me turbullimin amorf të matriksit dhe 5) plasaritjet në membranën qelizore. Ndryshimet e përmendura metabolike zhvillohen gradualisht, kurse ndryshimet në mitohondrie dhe sarkolemë janë shenja të vdekjes qelizore.

Në diagnostikën klinike, jo rrallë është vështirë të vërtetohet se a kemi të bëjmë me dëmtimin reverzibil apo ireverzibil të miokardit. Në të vërtetë, është konstatuar se pas riperfuzionit të suksesshëm, apo revaskularizimit kirurgjik, segmentet akinetike dhe në dukje të infarceruara të miokardit mund të përmirësojnë kontraktilitetin. Kjo dukuri lidhet me nocionet dremitje (angl. stunning) dhe hibernimet e miokardit. Shprehja e parë ka të bëjë me dobësimin a kalueshëm apo humbjen e funksionit mekanik të miokardit pas periudhave më të shkurtëra të ishemisë. Nocioni i hibernimit ka të bëjë me disfunksionin reverzibil të miokardit në isheminë kronike; pas revaskularizimit kirurgjik të miokardit, apo rivendosjes së qarkullimit adekuat koronar me kateterin-ballon, segmentet të cilat me muaj apo me vite kanë qenë pa funksion përkatës mekanik (sikur cikatriksi postinfarktial) e përmirësojnë kontraktilitetin. Supozohet se shkaktari i "dremitjes" së miokardit, mund të jetë humbja e nukleotideve adeninike, përtëritja e të cilëve me risintezë është proces relativisht i ngadalshëm (shih tekstin e mëparmë). Ishemia e gjatë apo e përsëritur përmes ekspresionit të ndryshuar të gjeneve, mund të shkaktojë ndryshime në strukturat funksionalisht shumë të rëndësishme proteinike, siç janë pjesët e kanaleve jonike, gjë që është proces reverzibil.

Aplikimi gjithnjë e më i gjerë i terapisë fibrinolitike, në mjekimin e infarktit të miokardit nxitë pyetjen se a ka efekt riperfuzioni i cili e shpëton miokardin e rëndë ishemik nga nekroza dhe veprimet e dëmshme. Kjo lidhet me veprimin toksik të radikaleve të lira të oksigjenit dhe me futjen e pakontrolluar të joneve të kalciumit në qelizë. Veprimet e këtyre faktorëve në miokardin ishemik pas përtëritjes së qarkullimit nuk janë mjaftueshëm të njohura për të dhënë përgjigje në këto pyetje.

E. PASOJAT E ISHEMISË SË MIOKARDIT

Ishemia e miokardit është shkak i shpeshtë i çrregullimit të funksionit të miokardit, si për shkak të pasojave të drejtpërdrejta hemodinamike të shkaktuara me dobësimin e muskulaturës punuese, ashtu edhe për shkak të çrregullimit të ritmit të zemrës. Çrregullimet e elektrofiziologjisë së miokardit ishemik, mund të manifestohen edhe si ndryshime diagnostikisht të rëndësishme elektrokardiografike.

1. Çrregullimet e funksionit të miokardit ishemik dhe pasojat e tyre hemodinamike

Çrregullimet e funksionit të miokardit ishemik të barkushës së majtë mund të ndahen në ato sistolike dhe diastolike.

Siç kemi përshkruar, në isheminë e furnizimit të shkaktuar me mbylljen e plotë të arteries koronare ("supply ischaemia"), mbizotëron humbja e kontraktilitetit. Në isheminë e kërkesës e cila zë fill për shkak të obstrukcionit të pjesërishëm të arteries koronare pran nevojës së rritur të miokardit për oksigjene ("demand ischaemia"), më i shprehur është çrregullimi i relaksimit diastolik, deri te kontrakcioni i përhershëm i pjesës ishemike të miokardit

a) Çrregullimet sistolike

Çrregullimet e fazës sistolike, kanë të bëjnë me kontraktilitetin dhe mënyrën e lëvizjes sistolike të murit të barkushës së majtë. Duke marrë parasysh se miokardi praktikisht nuk ka rezerva të oksigjenit, disa sekonda pas

mbylljes së arteries koronare, zvogëlohet shkurtimi sistolik dhe trashja e elementeve kontraktile të pjesës ishemike të muskulit. Për një deri dy minuta, në vend të kontrakcionit kjo pjesë fryhet në sistolë.

Çrregullimet e kontraktilitetit regjional janë: 1. *Asinergjia* - çrregullim i vijueshmërisë së kontrakcionit të pjesëve të veçanta të murit të ventrikulit, 2. *Hipokinezia* - zvogëlimi i shkurtimit sistolik të miofibrileve, 3. *Akinezia* - mosekzistimi i shkurtimit sistolik të elementeve kontraktile dhe 4. Fryrja paradoksale sistolike e pjesës jokontraktile të pjesës ishemike.

Tabela 25-6. *Raporti i humbjes së masës së barkushes së majtë (vlerësuar sipas paraqitjes ventrikulografike të segmentit abnormalisht kontrahues), pasinfarktit të miokardit dhe çrregullimeve hemodinamike*

HUMBJA E MASËS SË BARKUSHËS SË MAJTË	PASOJAT HEMODINAMIKE
10% e më shumë	zvogëlim i frakcionit hudhës të barkushës së majtë
15% e më shumë	ngritja e shtypjes telediastolike të barkushes së majtë
20% e më shumë	shenjat klinike të dekompenzimit të zemrës
40%	shoku kardiogjen

Sipas ligjit të Frank-Starlingut, në regjionet joishemike të miokardit intensifikohet kontraktiliteti. Nëse miokardi joishemik nuk mund ta kompenzojë çrregullimin e funksionit të pjesës ishemike apo të zënë me infarkt, çrregullohet hemodinamika e tërë barkushes (tab. 25-6). Zvogëlohet frakcioni hudhës dhe ngritet shtypja telediastolike, si dhe vëllimi i barkushës së majtë. Zhvillohet edhe dobësimi akut i zemrës apo *shoku kardiogjen* (shih kapit. e 16-të, II.A), pranë zvogëlimit dramatik të vëllimit minutor dhe hipotensionit, posaçërisht në infarktin e miokardit. Hipotensioni shkakton zvogëlim të mëtejmë të qarkullimit koronar, me zgjërimin e rajonit ishemik dhe të infarcuar. Mekanizmat kompenzatorë të shokut kardiogjen, përfshijnë edhe rritjen e vëllimit telediastolik të barkushës së majtë, si dhe të stimulimit simpatik. Rritja e vëllimit përmes rritjes së tendosjes së murit të barkushës rritë shpenzimin e oksigjenit dhe keqëson isheminë e miokardit. Edhe për shkak të rritjes së frekuencës së zemrës dhe vazokonstrikcionit periferik përmes stimulimit të simpatikusit shtohet shpenzimi i oksigjenit në miokard. Me këtë sërish mbyllet rrethi magjik, për çka shoku kardiogjen është gjendje me vdekshmëri shumë të lartë.

b) Çrregullimet diastolike

Ishemia akute e kërkesës shkakton disfunksion diastolik të barkushës së majtë meqë e ngadalëson mbushjen diastolike duke e ngadalësuar relaksimin izovëllimor. Këto çrregullime, rëndom i bashkangjiten ishemisë kronike, e cila shkakton fibrozën e miokardit e me këtë zvogëlon relaksimin e tij pasiv.

Zvogëlimi i elasticitetit të barkushes së majtë e ngadalëson qarkullimin diastolik të gjakut dhe për vëllimin e caktuar të ardhjes venoze ngritë shtypjen diastolike në barkushe. Kjo do të thotë se për mbushjen e barkushes është i nevojshëm kontrakcioni më i fortë i atriumit. Rritja e shtypjes telediastolike në barkushen e majtë mund të shkaktojë ngritje të tillë të shtypjeve në qarkullimin mushkëror sa që zhvillohet kongjestioni mushkëror me dispne dhe me edemën mushkërore (shih pjesën I. B2).

Edhe pse ishemia e barkushes së majtë mund të shkaktojë vetëm çrregullime të funksionit diastolik, më së shpeshti megjithatë është kombinim i çrregullimeve sistolike dhe diastolike.

Megjithëse çrregullimet mekanike të funksionit të miokardit ishemik, siç janë humbja e kontrakcionit dhe relaksimit diastolik, mund të shkaktojnë dobësimin dhe insuficiencën e funksionit të pompës së zemrës, ato kanë edhe veprim të dobishëm. Me humbjen e funksionit mekanik të miokardit kursehen rezervat e vogla të fosfateve të begatshme me energji për procese elementare metabolike, të cilët e mbajnë qelizën në jetë. Ky princip mund të shfrytëzohet edhe në qëllime terapeutike. Aplikimi i β-bllokatorëve është i dobishëm për ndaljen e zgjerimit të infarktit të miokardit të shkaktuar pjesërisht me arterien e mbyllur koronare dhe me isheminë e kërkesës ("demand"). Mirëpo, dobia prej këtyre medikamenteve është shumë e dyshimtë për zvogëlimin e madhësisë së infarktit të miokardit të shkaktuar me mbylljen e plotë të arteries koronare dhe me isheminë e furnizimit ("supply").

Ishemia e muskulit papilar, mund të shkaktojë insuficiencë mitrale. Pasojë e infarktit të miokardit mund të jetë këputja e septumit interventrikular apo muskulit papilar, me ngarkimin e rëndë vëllimor të barkushës së majtë. *Aneurizma postinfraktale*, e cila manifestohet si fryrje sistolike në vendin e miokardit të dobësuar dhe të ndryshuar me cikatriks, po ashtu shkakton ngarkim vëllimor të barkushës së majtë dhe zvogëlim të frakcionit hudhës, e shpesh edhe të vëllimit goditës.

Infarktin e barkushës së djathtë e karakterizojnë shtypjet e ngritura diastolike në barkushën dhe parabarkushën e djathtë, si dhe zvogëlim të vëllimit goditës dhe shtypjes sistolike në barkushen e djathtë.

2. Pasojat elektrofiziologjike të ishemisë

Ishemia zvogëlon efikasitetin e pompës Na-K në membranën qelizore, meqë puna e kësaj pompe varet nga energjia metabolike. Andaj zvogëlohet gradienti i përqëndrimit të natriumit nëpër membranë. Përqëndrimi brendaqelizor i Na^+ dhe përqëndrimi jashtëqelizor i K^+ rriten. Metabolizmi anaerob çon deri te grumbullimi i laktateve, së pari në qelizë, e pastaj edhe jashtë saj pranë uljes së pH-së. Ishemia shton lirimin e noradrenalinës në mbaresat e nervave simpatikë, ndërsa rriten edhe sasitë indore të cAMP. Ndryshimet në sistemin lipidik dhe

proteinik të sarkolemës ndryshojnë përshkueshmërinë e saj dhe përbërjen e lëngut jashtëqelizor. Kjo ndryshon përçueshmërinë jonike të sarkolemës dhe inaktivon kanalin e shpejtë të natriumit, posaçërisht për shkak të dobësimit të pompës Na-K. Kateholaminet stimulojnë krijimin e rrymave të ngadalshme të kalciumit. Në qelizat e miokardit të barkusheve dhe të qelizave subendokardiale të Purkinjeut dobësohet potenciali membranor, si dhe amplituda dhe shpejtësia e ngritjes së potencialit akcional. Ndryshohet edhe kohëzgjatja e potencialit akcional, e mund të rritet edhe tendenca për depolarizimin diastolik spontan, posaçërisht në qelizat e Purkinjeut.

a) Çrregullimet e ritmit të zemrës dhe përçuarjes së potencialit akcional në zemër

Ndryshimet e përmendura janë shkak i jostabilitetit elektrik të miokardit dhe çrregullimeve të ritmit të zemrës. *Faza e hershme* e aritmisë ventrikulare fillon gati menjëherë pas ndërprerjes së qarkullimit. Rëndom është më e shkurt se 30 minuta, e shpesh për 3-6 minuta përfundon me fibrilimin e barkushës. Interpretohet me përhapjen jouniforme të potencialit akcional në miokardin ishemik akut me rrathët e zhvilluara kthyese (angl. reentry) (shih pjesën IV. A2), në çka kontribuon edhe ndikimi i simpatikusit. Te pacienti me ishemi akute të miokardit i përgjigjet fazës parahospitalike me përqindje të lartë të vdekjes së përnjëhershme për shkak të fibrilimit të barkushës.

Faza e dytë fillon 6-9 orë pas mbylljes së arteries koronare, ndërsa zgjatë 24 - 72 orë. E karakterizon dukuria e çrregullimeve polimorfe ventrikulare të ritmit; fibrilimi i ventrikulit nuk është i shpeshtë. Shpjegohet me automatizimin e sforcuar të qelizave subendokardiale të Purkinjeut. Klinikisht i përgjigjet tahikardia ventrikulare apo ritmi i shpejtuar idioventrikular (me qendrën-udhëheqëse në miokardin e ventrikulit, si dhe me frekuencë 60 - 120/min) ditën e dytë apo të tretë pas infarktit.

Faza e tretë pason 72 orë pas mbylljes së arteries koronare apo më vonë. Zemra ka akoma tendencë për forma të ndryshme të tahiaritmisë ventrikulare, apo të fibrilimit për shkak të rrathëve kthyes në zonën subendokardiale të infarktit dhe në kufirin midis indit të infarcuar dhe atij të ruajtur. Klinikisht gjejmë aritmi të vonshme, rëndom pas daljes së pacientit nga njësia koronare.

Ngadalësimi i frekuencës së zemrës për shkak të aktivitetit të sforcuar të vagusit mund ta zvogëlojë rrezikun nga paraqitja e aritmive ventrikulare, ndërsa e zvogëlon edhe shpenzimin e oksigjenit. Mirëpo, tonusi shprehimisht i theksuar i vagusit, çfarë shohim pranë infarktit të miokardit, mund të shkaktojë bradiaritmi, hipotension, por edhe fibrilim të barkushes.

Ishemia e sistemit pëçues mund të shkaktojë forma të ndryshme të përçuarjes atrioventrikulare. Pran infarktit të murit diafragmal, këto çrregullime rëndom janë kaluese dhe prognostikisht relativisht të volitshme, meqë janë të shkaktuara me isheminë e kalueshme të pjesëve të sipërme të sistemit përçues atrioventrikular. Dëmtimi i gjerë (nekroza) i pjesëve distale të sistemit përçues, të cilin më shpesh e shohim pran infarktit të murit të përparmë, mund të jetë fatal për shkak të kombinimit të insuficiencës hemodinamike të miokardit dhe çrregullimeve të rënda të përçuarjes atrioventrikulare, duke përfshirë bllokun total atrioventrikular me ritëm shumë të ngadalshëm idioventrikular apo me asistoli.

b) Ndryshimet në elektrokardiogram

Çrregullimet elektrofiziologjike të kushtëzuara me isheminë e miokardit, krijojnë ndryshimet karakteristike në elektrokardiogram. Këto janë ndryshimet e valës T, zhvendosja e segmentit ST nga vija izoelektrike dhe paraqitja e dhëmbit patologjik Q. Ky vijim i përgjigjet edhe shkallës së dëmtimit të miokardit (fig. 25-33).

Ishemia rëndom është më shumë e shprehur në shtresat subendokardiale, sesa në ato të jashtme. Pasojë e kësaj është potenciali më i vogël akcional dhe negativiteti më i vogël elektrik i shtresave të brendshme, kështu që ato janë pozitive në raport me shtresat e jashtme. Andaj edhe paraqitet vektori izoelektrik i drejtuar kah brenda.

Pranë ishemisë së miokardit, vala T ka amplitudë të rritur meqë mungon "anulimi" i pjesës së vektorit të repolarizimit dhe është simetrik meqë repolarizimi i miokardit ishemik vonohet, kështu që krahu hyrës i valës T është më i pjerrët. Kahja e valës T varet nga lokalizimi i shemisë në raport me derivacionet elektrokardiografike, ndërsa rëndom është negativ. Negativiteti i valës T, interpretohet me ndryshimin e kahjes së vektorit të repolarizimit të miokardit ishemik.

Zhvendosja e segmentit ST nga vija izoelektrike, është pasojë e paraqitjes së rrymës së dëmtimit (apo lezionit) të miokardit midis pjesëve të dëmtuara me ishemi dhe pjesëve të shëndosha të miokardit.

Dallimi i potencialit, i cili shkakton paraqitjen e rrymës së dëmtimit ekziston në periudhën e potencialit membranor në qetësi dhe në periudhën e potencialit akcional. Në të dyja rastet potenciali i membranës së miokardit të dëmtuar është më i vogël sesa potenciali i miokardit të shëndoshë (ka më pak energji metabolike për krijimin dhe mbajtjen e potencialit elektrik), por ka parashenjë negative. Në këtë mënyrë me kahje të kundërta prej vijës izoelektrike zhvendosen segmentet TP dhe ST, kurse në elektrokardiogram shihet zhvendosja e segmentit ST meqë segmenti PR duket si vijë bazike. Segmenti ST mund të jetë i lëshuar (denivelizuar), apo i ngritur (elevuar). Pranë ishemisë së shtresave subendokardiale që dominon pran anginës pektorale, segmenti ST në shumicën e derivacioneve elektrokardiografike lëshohet, meqë në periudhën e potencialit akcional vektori i rrymës drejtohet kah brenda, ndërsa rryma largohet nga elektrodat. Segmenti i lëshuar mund të "tërheq" valën T teposhtë, gjë që jep dukjen e inverzionit të valës T. Në rastin e dëmtimit të shtresave subperikardiale të miokardit (p.sh. në perikardit) apo dëmtimit të miokardit në tërë trashësinë e murit (p.sh. te infarkti transmural i miokardit apo

angina pektoris vazospastike) në shumicën e derivacioneve elektrokardiografike manifestohet ngritja e segmentit ST, andaj, për mbylljen e artereies koronare me infarkt të miokardit është karakteristikë ngritja e segmentit ST.

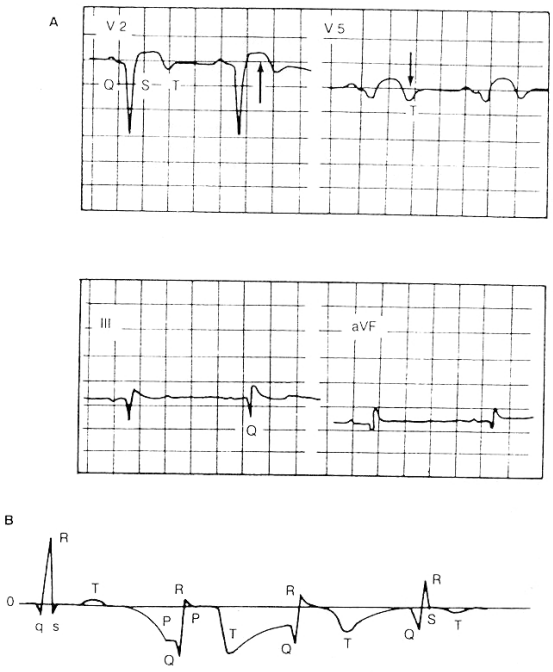


Figura 25-33. *(A) Elektrokardiogrami i pacientit me infarktin subakut të murit të përparmë të miokardit të barkushës së majtë (V2, V5). Është i pranishëm tashmë dhëmbi Q, pranë ngritjes së segmentit ST dhe vala T negative. Dhëmbi Q në derivacionin e tretë standard (III) dhe aVF është pasojë e cikatriksit të murit diafragmal pas infarktit më parë të përjetuar.*
Shema e zhvillimit të pasqyrës elektrokardiografike të infarktit të miokardit me uljen e vijës themelore në raport ndaj vijës dalëse "O", për shkak të veprimit të rrymës së lëndimit. Pasojë është ngritja në dukje e segmentit ST. Pran nekrozës së miokardit zhvillohet edhe dhëmbi Q, i cili mbetet si shenjë e cikatriksit në rastin e infarktit të përjetuar, ndërsa segmenti ST kthehet në nivelin izoelektrik.

Dhëmbi patologjik Q, rëndom është shenjë e nekrozës së miokardit, apo e cikatriksit postinfarktal. Ky dhëmb është negativ, kurse zë fill për shkak se miokardi nekrotik, apo indi fibrotik i cikatriksit postinfarktal, nuk janë elektrikisht aktiv kështu që ndaj miokardit të shëndosh përreth, vepron si "dritare", ndërsa nëpër këtë dritare në elektrokardiogram shënohen potencialet nga brendia e hapësirës së zemrës. Dhëmbi patologjik Q në infarktin e miokardit mund të shpjegohen me humbjen e vektorit të depolarizimit të drejtuar kah elektroda, kështu që mbesin vetëm rrymat depolarizuese të cilat largohen nga elektrodat. Dhëmbi Q nuk është tregues i sigurtë se a e ka përfshirë infarkti tërë murin apo pjesën (e trashësisë) së murit të barkushës së majtë. Valët T nga hapësira e zemrës janë negative.

Miokardi plotësisht i vdekur, apo ai që është i zëvendësuar me cikatriks nuk mund të shkaktojë ndryshime të segmentit ST, andaj cikatrikset postinfarktalë në elektrokardiogram manifestohen vetëm me dhëmbin Q, ndërsa segmenti ST është në nivelin izoelektrik.

IV. Veset e lindura të zemrës

A. ÇRREGULLIMET FUNKSIONALE NË VESET E LINDURA TË ZEMRËS

Anomalitë e zemrës dhe enëve të mëdha të gjakut (aorta dhe arteriet pulmonale) çfarë ekzistojnë në lindje, kurse kanë zënë fill për shkak të çrregullimit në zhvillim, i quajmë të lindura. Klinikisht këto anomali mund të manifestohen menjëherë pas lindjes, më vonë në fëmijëri apo në moshën më të vjetër. Pjesa më e vogël e këtyre anomalive është vdekjeprurëse qysh në zhvillimin fetal, në lindje apo menjëherë pas lindjes.

Në zhvillimin e ndërlikuar të zemrës dhe enëve të mëdha të gjakut, shumë faktorë, pjesa më e madhe akoma të panjohur, mund të shkaktojnë çrregullime nga më të ndryshmet në ndërtimin dhe funksionimin e zemrës, varesisht nga faza e zhvillimit në të cilën ka zënë fill dëmtimi. Ekziston një numër i madh i deformiteteve të veçanta, apo të shoqëruara me pasoja të ndryshme për funksionin e sistemit kardiovaskular dhe me ndikim në pasqyrën klinike të sëmundjes. Andaj ekziston numri më i madh i anomalive të lindura të zemrës, dhe atë sipas të dhënave pato-anatomike, apo sipas disa vetive të përbashkëta funksionale. Nga aspekti fispatologjik, më e përshtatshmja është ndarja në tri grupe më të mëdha: anomalitë pa lidhje (angl. shunt), anomalitë me lidhje dhe me kthimin majtë-djathtë të gjakut, si dhe anomalitë me lidhje dhe me kthimin djathtë-majtë të gjakut. Me nocionin kthim, kuptojmë përzierjen e pjesës së gjakut venoz dhe të arterializuar nëpër lidhjen patologjike (kalim, vrimë), midis gjysmës së djathtë dhe asaj të majtë të zemrës apo midis aortes dhe arteries pulmonale.

B. PASOJAT FISPATOLOGJIKE TË VESEVE TË LINDURA TË ZEMRËS

Pasojat fispatologjike të anomalive të zemrës, shkaktojnë kryesisht ndryshim të kahjes së rrjedhes së gjakut apo pengesa të qarkullimit të gjakut. Shkalla e tyre dhe paraqitja klinike varen nga shkalla e anomalisë. Dëmtimet e vogla ndikojnë dukshëm në hemodinamikën e gjithëmbarshme dhe rëndom nuk shkaktojnë simptome klinike, kurse i zbulojmë vetëm me ekzaminim të kujdesshëm. Anomalitë më të rënda shkaktojnë çrregullime të mëdha me simptome të dukshme dhe me

të dhëna klinike që në fëmijërinë e hershme. Nëse nuk korigjohen kirurgjikisht, mund të shkaktojnë vdekjen e fëmijës. Te pacientët me anomali të shkallës mesatare, në fillim zbulojmë më shumë të dhëna patologjike sesa simptome klinike. Megjithatë, veprimi i përhershëm patologjik i anomalive më të lehta manifestohet më vonë në jetën e pacientit.

1. Anomalitë pa lidhje patologjike

Anomalitë të cilat pengojnë rrjedhën normale të gjakut (anomalitë pa lidhje), më së shpeshti obstruojnë daljen nga barkushet e zemrës (stenozat aortale dhe pulmonale), apo të pjesës proksimale të aortës (koarktacioni i aortës). Shkalla e pasojave fispatologjike varet nga shkalla e obstrukcionit (stenozës) dhe lokalizimit të përafërt të saj (në valvula, mbi apo nën valvula). Anomalitë e tilla shkaktojnë ngarkim të barkusheve me shtypje (shtypja në barkushe mund të arrijë vlera shumë të larta) dhe hipertrofinë koncentrike të mureve të tyre (fig. 25-34). Barkushja hipertrofike (pasojë e mekanizmit kompenzator për të tejkaluar rezistenca në vendin e ngushtimit) mund të mbajë gjatë vëllimin e nevojshëm minutor. Sa më e ngushtë që të jetë stenoza, dallimi midis shtypjeve (gradienti), para dhe pas stenozës është më i madh. Ngarkimi i gjatë dhe i fortë me shtypje shkakton dilatim dhe dobësim (dekompenzim) të barkusheve.

Shumica e anomalive të zemrës, sot mund të korigjohen kirurgjikisht (rekonstrukcioni i grykës, zëvendësimi i valvulës me protezë, largimi i ngushtimit të aortës) dhe kështu të parandalohet dëmtimi i mëtejmë i funksionit të zemrës.

2. Anomalitë me kthimin majtë-djathtë

Anomalitë me komunikim patologjik midis anës së majtë dhe asaj të djathtë të zemrës (defekti i septumit atrial apo ventrikular), midis aortës dhe arteries pulmonale (ductus arteriosus persistens - Botalli, dritarja aortopulmonale), apo derdhja e gabueshme e venave mushkërore në anën e djathtë të zemrës shkaktojnë përzierjen ("bashkimin" e gjakut arterial dhe venoz). Kahja e përzierjes varet nga dallimi i shtypjeve midis anës së majtë dhe asaj të djathtë. Kur raporti i shtypjeve është fiziologjik, zhvillohet kthimi majtë-djathtë, pranë kthimit (ricirkulimit) të pjesës së gjakut të arterializuar prej zemrës apo aortës fillestare në qarkullimin mushkëror. Ky ricirkulim është ngarkim vëllimor i parabarkusheve, barkusheve dhe qarkullimit mushkëror dhe shkakton zgjerim (dilatim) të hapësirave të zemrës dhe shenja të qarkullimit të rritur të gjakut nëpër mushkëri. Për shkak të ngarkimit më të madh vëllimor, zë fill dekompenzimi i barkusheve të dilatuara. Për shembull, defekti i madh i septumit ventrikular (fig. 25-35), apo duktusi i gjerë perzistues arterial për shkak të ngarkimit vëllimor, mund të shkaktojnë dekompenzim të zemrës qysh në muajt e parë të jetës. Defekti më i madh i septumit atrial është shkak i dekompenzimit të zemrës në decenien e tretë apo të katërt të jetës.

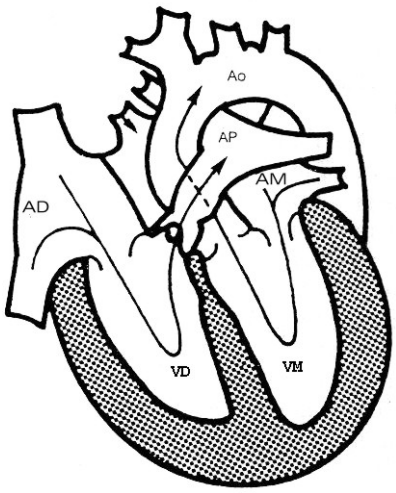


Figura 25-34. *Stenoza e valvulave të arteries pulmonale. Hipertrofia e murit të barkushes së djathtë, dilatimi poststenotik i arteries mushkërore. Nuk ka përzierje arterio-venoze të gjakut. Ao = aorta; AP = arteria pulmonale; VD = ventrikuli i djathtë; VM = ventrikuli i majtë; AD = atriumi i djathtë; AM = atriumi i majtë.*

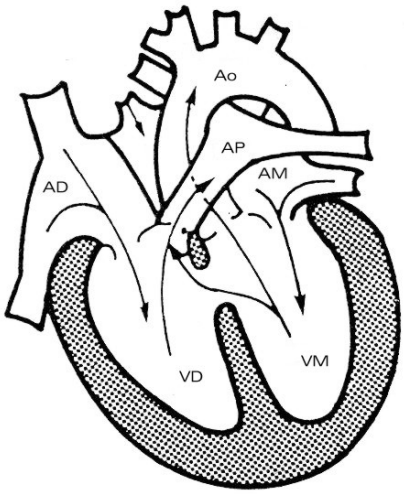


Figura 25-35. *Defekti septal ventrikular. Kthimi majtë-djethtë i gjakut nëpër vrimë.*

Te disa pacientë, me lidhjen e madhe majtë-djathtë dhe me ngarkimin e madh konsekuent vëllimor të enëve të gjakut të mushkërive, zhvillohet hipertensioni mushkëror, gjegjësisht sëmundja obstruktive e arterieve mushkërore. Ky së pari e zvogëlon kthimin majtë-djathtë, pastaj lidhja bëhet e dyanshme, kurse kur shtypja në mushkëri bëhet më e lartë se ajo sistemike, zhvillohet ndryshimi i lidhjes dhe kthimi djathtë-majtë (Sindromi i Eisenmenger-it) dhe paraqitet cianoza. *Sindromi i Eisenmenger-it* (fig. 25-36), paraqitet që në fëmijërinë e

hershme pran defekteve të mëdha të septumeve ventrikulare, apo kalimit të gjerë të Botallit. Pran defektit të madh atrial është më i rrallë, dhe ate rëndom në moshën e hershme të të rriturit. Shkaqet e zanafillës së sindromit të Eisenmengerit nuk janë plotësisht të qartë. Rëndësia klinike e kësaj dukurie është ajo që ndryshimi i kahjes së kthimit e pamundëson intervenimin kirurgjik. Në fazën e ekzistimit të kthimit majtë-djathtë intervenimi kirurgjik e mundëson korigjimin e plotë të gabimit ekzistues.

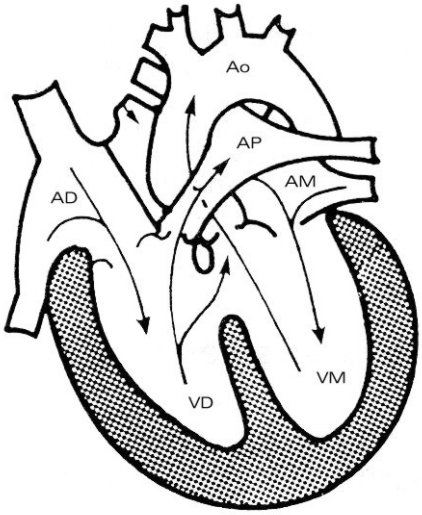


Figura 25-36. *Sindromi i Eisenmengerit. Kthimi djathtë-majtë i gjakut nëpër defektin ventrikular, për shkak të hipertensionit mushkëror.*

3. Anomalitë me kthimin djathtë-majtë

Në disa anomali, që në lindje apo shpejtë pas saj, ekziston kthimi djathtë-majtë. Një pjesë e gjakut i shmanget qarkullimit mushkëror dhe kalon në anën e majtë nëpër komunikimet përkatëse patologjike. Në këtë mënyrë, zvogëlohet sasia e oksigjenit në gjak. Ulja e saturimit të gjakut me oksigjen nën 85% shkakton cianozën klinikisht të dukshme. Si kompensim, paraqitet eritrocitoza dytësore apo poliglobulia (rritja e numrit të eritrociteve në njësinë vëllimore të gjakut). Zhvillohen gishtërinjët e cungelët, posaçërisht gishtërinjët e mëdhejë të ektremiteteve të sipërme dhe të poshtme (trashje e shrehur e falangave distale, kështu që gishtërinjët duken si cung). Është karakteristike që pacientët pushojnë nga angazhimi fizik në pozitën e ulur cuc, meqë kjo pozitë ua lehtëson hemodinamikën. Pacientët e tillë janë të predispozuar për komplikime të trurit (trombozat, embolitë, apsceset e trurit), kurse u është i rritur edhe predispozicioni për endokarditin infektiv. Komplikim i vonshëm është insuficienca e zemrës apo veshkës, kurse edhe vdekja e papritur nuk është e rrallë. Janë të shpeshtë edhe ataqet hipoksike, të cilët mund të shkaktojnë humbjen e vetëdijes, shtangime, pra edhe vdekje.

Anomalia më e shpeshtë me cianozë prej lindjes është *tetralogjia Fallot* (stenoza e arteries mushkërore, hipertrofia e barkushes së djathtë, aorta kalëruese mbi barkushen e djathtë dhe të majtë, vrima e septumit interventrikular) (fig. 25-37). Për shkak të hudhjes së vështirësuar të gjakut në arterien mushkërore të shkaktuar me stenozë, barkushja e djathtë shtytë gjakun venoz drejtë në aortën kalëruese dhe kështu e zvogëlon përqindjen e oksigjenit në gjakun arterial. Ecuria natyrore dhe prognoza ndryshojnë varësisht nga shkalla e stenozës së arteries mushkërore dhe nga komplikimet, të cilat janë pasojë e kthimit djathtë-majtë të gjakut. Sot, me sukses bëhet jo vetëm operacioni paliativ me të cilin rrisim ardhjen e gjakut në mushkëri me hapjen operative të kalimit midis aortës dhe arteries mushkërore, por edhe korigjimi i plotë i gabimit.

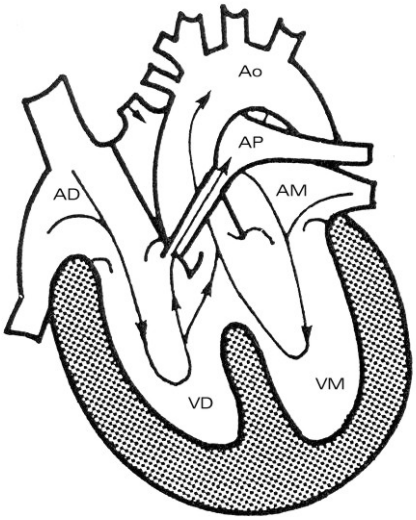


Figura 25-37. *Tetralogjia e Fallotit. Stenoza e arteries mushkërore, hipertrofia e barkushes së djathtë, aorta "kalëruese" pjesërisht mbi barkushen e djathtë, defekti septal ventrikular. Kthimi djathtë-majtë i gjakut nëpër defektin septal dhe aortën "kalëruese".*

VII. Adaptimi i zemrës ngarkimit

Gjatë zhvillimit të organizmit, zemra vazhdimisht i është ekspozuar ngarkimit gjithnjë e më të madh hemodinamik; madhësia e ngarkimit ndryshon varësisht nga mënyra e jetës (nëpunës, punëtor fizik, sportist). Andaj, zemra duhet të ndryshojë edhe masën e vet. Meqë miocitet nuk ndahen pas muajit të tretë të jetës, rritja normale e zemrës në moshën më të vonshme bëhet falë mekanizmave të hipertrofisë. Në zemër gjenden edhe qelizat e shumëta lidhore, të cilat rriten kryesisht me mekanizmat e *hiperplazionit.*

Hipertrofia është vazhdim i rritjes normale; kjo kupton se qelizat muskulare të zemrës kanë mundësi të krijimit të organelave qelizore, pa marrë parasysh vëllimin e tyre. Në këtë mënyrë, qelizat e zemrës së të sapolindurit rriten deri në madhësinë, të cilën normalisht e kanë të rriturit (diametri 10 μm). Ato mund të rriten

deri te hipertrofia e jashtëzakonshme, me diametër të miocitit prej 15 deri 30 μm (pran numrit të përhershëm).

Tabela 25-7. *Ngarkimi kronik i zemrës*

ÇRREGULLIMI	ZEMRA	
	djathtë	majtë
NGARKIMI SISTOLIK ME SHTYPJE		
(vëllimi minutor i zemrës normal apo i zvogëluar)	N	+
- hipertrofia	N	+
- stenoza aortale, stenoza subaortale	N	+
- ngarkimi fizik statik (izometrik)	+	N
- stenoza e arteries mushkërore	+	N
- hipertonia mushkërore	+	N
- stenoza mitrale	+	N
- tetralogjia Falloti		
NGARKESA DIASTOLIKE-VËLLIMO RE		
(vëllimi minutor i që të dy qarkullimeve i rritur)		
- hipertireoza	+	+
- anemia kronike	+	+
- fistulat arterio-venoze	+	+
- ngarkimi fizik dinamik (izotonik)	+	+
(vëllimi goditës i barkushës së mbingarkuar i rritur, kurse vëllimi minutor i qarkullimit sistemik i zvogëluar)		
- insuficienca aortale	+	0
- insuficienca mitrale	N	0
- insuficienca trikuspidale	0	N
- vrima e septumit atrial	0	N
- vrima e septumit ventrikular	+	+
- duktus arteriozus i hapur	+	+
MBUSHJA E VËSHTIRËSUAR DIASTOLIKE		
(vëllimi goditës dhe minutor të zvogëluar)		
- perikarditi konstriktiv	+	+
ÇRREGULLIMET E PËRÇUARJES		
(vëllimi goditës dhe minutor të zvogëluar)		
- blloku i plot- a-v	+	+
- forma kronike	0	0

[a] Shkurtesat: N = normal; + hipertrofia; 0 = dilatimi.

Megjithëse miocitet e personit të rritur mbijetojnë tërë jetën e tyre, sipërfaqja e membranës, miofibrilet, rrjeta sarkoplazmatike dhe mitohondriet përtëriten pandërprerë. Kanë gjysmëjetë prej 5 deri 10 ditë. Gjatë rritjes normale të zemrës, përpjesëtimet e rritjes së miofibrileve, mitohondrieve dhe vëllimit qelizor, si dhe përpjesëtimet e rrjetës sarkoplazmatike dhe vëllimit të miofibrileve mbeten të njëjtë. Mirëpo, madhësia e bërthamave mbetet përafërsisht e njëjtë, kështu që përpjesëtimi i vëllimit të bërthamës dhe qelizës zvogëlohet gjithnjë e më shumë me rritjen e peshës së zemrës dhe të trupit.

A. LLOJET E NGARKIMIT TË ZEMRËS

Dallojmë dy mënyra të ngarkimit të zemrës (tab. 25-7):

- ngarkimi me shtypje, sistolik apo plotësues, rritë tendosjen e miokardit gjatë kohës së kontrakcionit të zemrës (angl. afterload);
- ngarkimi vëllimor, diastolik apo parangarkimi e rritë tendosjen e miokardit gjatë zgjatimit. Kjo tendosje e përcakton gjatësinë e miofibrileve para kontrakcionit. Ngarkimi, të cilit barkushja i është ekspozuar gjatë punës është e caktuar me *ligjin e Laplace-it*:

$$N = \frac{PxR}{2h}$$

N = tendosja, P = shtypja në hapësirën e zemrës, R = rrezja, h = trashësia e murit. Nga ligji i Laplace-it del me sa vijon:

a) Tendosja (N) do të jetë më e madhe, sa më i madh të jetë vëllimi (dhe diametri R) i barkushes, bile edhe pranë shtypjes së pandryshuar intraventrikulare (P). Normalisht, gjatë hudhjes së vëllimit goditës zvogëlohet diametri i barkushes (R) e kjo sipas ligjit të Laplace-it e zvogëlon tendosjen (N) e murit meqë shtypja intraventrikulare (P) ka mbetur e njëjtë. Nxjerrja e vëllimit të njëjtë goditës nga barkushja e dilatuar shumë më pak e zvogëlon diametrin e barkushes (R), e me këtë edhe tendosjen e saj (N) (tab. 25-8).

b) Tendosja (N), do të rritet edhe kur të ngritet shtypja intraventrikulare (P), ndërsa vëllimi i barkushes mbetet përafërsisht i njëjtë.

c) Me rritjen e trashësisë së murit (h), do të zvogëlohet tendosja (N). Në këtë mënyrë mund të normalizohet tendosja (N); ky është veprim i *hipertrofisë* me të cilën zemra adaptohet në ngarkim (fig. 25-38 dhe 25-39).

Tendosja e murit nuk është e njëjtë në të gjitha pjesët e zemrës. Më e madhe është në murin e barkushes së majtë sesa në atë të djathtë, kurse më e madhja është afër sipërfaqës saj të brendshme (subendokardialisht). Pjesët endokardiale të murit të barkushes së majtë, kontrahohen kundër tendosjes më të madhe prej pjesëve epikardiale. Andaj këto rajone janë më të ndjeshmet në rritjen e përnjëhershme të tendosjes (psh. me rritjen e shtypjes intravaskulare), apo në zvogëlimin e perfuzionit të enëve koronare.

Varësisht nga faktori i cili shkakton hipertrofinë e zemrës, rritet gjatësia, diametri dhe vëllimi i miociteve. Më këtë rast, rritja e organelave të veçanta dhe shkalla e hiperplazionit të qelizave lidhore, si dhe zhvillimi i vaskularizimit po ashtu janë të varshme nga lloji i ngarkimit.

Tabela 25-8. *Ndikimi i dimensioneve të barkusheve në* madhësinë e tendosjes së miokardit[a]

PARAMETRAT	BARKU-SHJA NORMALE	BARKU-SHJA E DILATUAR
Në fillim të hudhjes		
shtypja (kPa)	13,3	13,3
vëllimi (mL)	92	38
diametri (cm)	2,8	4,5
dimensioni (cm)	17,5	28
tendosja e murit (N) (N/m)	$3,72 \times 10^2$	$5,98 \times 10^2$
vëllimi goditës (mL)	70	70
Në fund të hudhjes		
shtypja (kPa)	13,3	13,3
vëllimi (mL)	22	310
diametri (cm)	1,7	4,2
dimensioni (cm)	11	26,5
tendosja e murit (N) (N/m)	$2,26 \times 10^2$	$5,59 \times 10^2$
Puna jashtme sipas goditjes (Nm)	0,93	0,93
gjendja e punës së jashtme		
tendosja mesatare (N) e murit (N/m)	$2,99 \times 10^2$	$5,79 \times 10^2$
ndryshimet e dimensionit (cm)	6,5	1,5

[a] Përkundër shtypjes normale në të dyja barkushet, tendosja (N) e murit të barkushes së dilatuar është e rritur për shkak të diametrit më të madh (R). Përveç kësaj, bar kushja e dilatuar hudhë vëllimin e njëjtë goditës si edhe ajo normalja, por me këtë pakrahasueshëm më pak zvogëlohet diametri i saj. Në pajtim me ligjin e Laplace-it, zvogëlimi i tendosjes (N) së barkushës së dilatuar në këtë fazë të punës së zemrës është për më pak se vetëm 10%, ndërsa tendosja e barkushes normale njëkohësisht zvogëlohet për gati 50%.

1. Ngarkimi vëllimor i zemrës

Ngarkimi vëllimor (p.sh. ngarkimi fizik, fistulat A-V) shkakton rritje proporcionale të vëllimit të miofibrileve dhe vëllimit të mitohondrieve. Kjo formë e hipertrofisë i ngjanë rritjes normale, meqë shkakton rritjen e krahasueshme të miofibrileve (h) dhe vëllimit (rrezes R). Andaj zë fill hipertrofia ekscentrike, pranë së cilës gjejmë dilatimin e barkushes. Zhvillimi i hipertrofisë ekscentrike shpjegohet kështu (fig. 25-38). Dilatimi shkakton zhvendosje të sarkomerave, të cilat vendosen në mënyrë serike - njëra pas tjetrës. Kështu rritet gjatësia e miofibrileve. Kjo e rritë rrezen (R) e barkushes dhe sipas ligjit të Laplace-it, tendosjen. Rritja e tendosjes stimulon sintezën kompensatore të elementeve kontraktile (sarkomereve), të cilat vendosen paralelisht. Ky lloj i përgjigjes në ngarkim e siguron raportin normal h/R të barkushes. Pra, më këtë rast nuk zgjaten sarkomeret e veçanta, por vetëm rritet numri i tyre. Në këtë mënyrë, ngarkimi i gjithëmbarshëm është i shpërndarë në numër më të madh të sarkomereve, kështu që secila është e mbingarkuar më pak. Gjatësia normale e sarkomereve të miokardit të hipertrofuar siguron dinamikë normale të ligjit të Frank-Starlingut. Në këtë tip të përgjigjes kompensatore, tendosja (N) në majën e sistolës është normale, kurse në fund të diastolës është më e madhe sesa ajo normale, meqë rrezja e barkushës është e rritur.

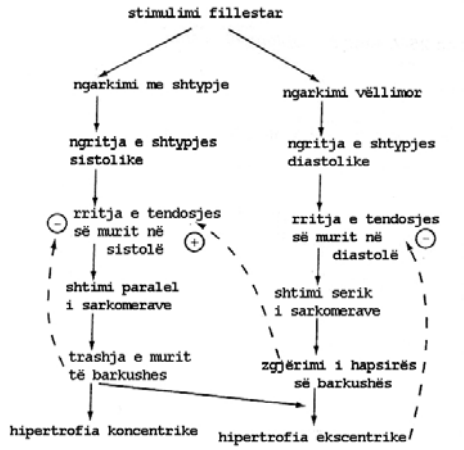


Figura 25-38. *Zhvillimi i hipertrofisë së miokardit me rastin e ngarkimit me shtypje dhe atë vëllimor. Nëse ngarkimi me shtypje është stimulim fillestar për zhvillimin e hipertrofisë (ngritja e shtypjes dhe tendosjes sistolike), hipertrofia zë fill me shtimin paralel të miofibrileve të reja. Trashja e tillë e murit të barkushes shënon hipertrofinë koncentrike e cila zvogëlon tendosjen e rritur në mur (lidhja e përkundërt negative). Për shkak të ngarkimit vëllimor, do të ngritet shtypja sistolike dhe tendosja diastolike e murit, e kjo do të shkaktojë shtim serik të miofibrileve të reja dhe rritjen e vëllimit të barkusheve. Me këtë rritet edhe tendosja sistolike gjë që shkakton trashje mesatare të murit të barkushes. Kështu zë fill hipetrofia ekscentrike e cila zvogëlon tendosjen diastolike.*

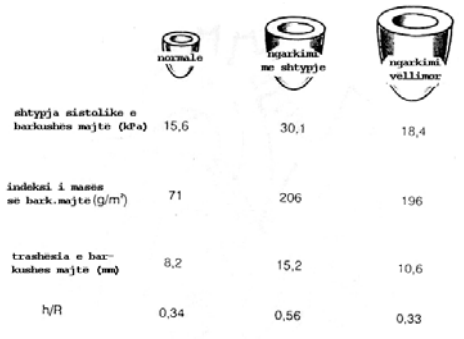


Figura 25-39. *Barkushja e majtë me rastin e ngarkimit me shtypje dhe atë vëllimor. Masa e barkushes së majtë gjatë të dy ngarkimeve dyfish është më e madhe sesa ajo normale. Trashja e murit (h) në rastin e ngarkimit vëllimor është e dukshme dhe e mjaftueshme që raporti h/R të mbetet normal, por pranë ngarkimit me shtypje trashja e murit të barkushes së majtë është më e madhe sesa diametri (R), kështu që raporti h/R është i rritur.*

2. Ngarkimi me shtypje i zemrës

Për shkak të ngarkimit me shtypje (p.sh. stenoza aortale, hipertonia), më shumë rritet vëllimi i miofibrileve sesa i mitohondrieve. Kjo përgjigje kompensatore karakterizohet me hipertrofinë koncentrike. Sarkomeret e sintetizuara janë të vendosura paralelisht, kurse muri është i trashur (h) për çka vëllimi (dhe rrezja R) është i zvogëluar. Sipas ligjit të Laplace-it kjo çon kah zvogëlimi i tendosjes (N), kështu që ajo në majën e sistolës, do të jetë normale (fig. 25-38 dhe 25-39).

Megjithatë, ky lloj i hipertrofisë shkakton rritje të ngurtësisë së miokardit (gjegjësisht e zvogëlon lëshueshmërinë), andaj edhe rritjen e shtypjes në fund të diastolës pran cilitdo vëllim të barkushës së goditur. Kjo rritje e masës së miokardit mund të konsiderohet si kompensatore, meqë forca për zhvillimin e shtypjes ventrikulare është e shpërndarë në numër më të madh të sarkomereve. Kjo kupton se është e nevojshme forca më e vogël për sarkomerë, sesa të mos të kishte hipertrofi.

Hipertrofia e zemrës rëndom është pasojë e ngarkimit të gjatë të tepërt hemodinamik. Hipertrofia e lehtë deri te ajo mesatarisht e rëndë, konsiderohet si përgjigje kompenzatore në ngarkimin e sforcuar funksional. Mekanizmi i gjithëmbarshëm i hipertrofisë çon në mbajtjen e tendosjes (N) së murit të zemrës në kufijt e normales. Kur ngarkimi i zemrës së hipertrofuar zvogëlohet, p.sh. pas operacionit të valvulave të stenozuara, tendosja e murit sipas ligjit të Laplace-it do të jetë më e vogël se ajo normalja. Ky është stimulim për zvogëlimin e sintezës së proteinave në miokard dhe për rritjen e zbërthimit të tyre, derisa masa e miokardit nuk zvogëlohet aq sa tendosja e murit kthehet në normale. Mirëpo, ky proces është i mundur vetëm derisa hipertrofia e miokardit është në fazën reverzibile (shih dinamikën e hipertrofisë së zemrës).

B. DINAMIKA E HIPERTROFISË SË ZEMRËS

Nga shqyrtimi i deritashëm shohim se hipertrofia e miokardit është adaptim i zemrës në ngarkimin e shtuar punues. Kështu me rritjen e masës intensiteti i strukturës funksionale (puna për njësi të masës së organit - IFS, shih kapit. e 2-të, III. B), mbanë përafërsisht në kufijt normalë. Kjo është qartë e dukshme nga ligji i Laplace-it (meqë IFS i përgjigjet tendosjes) dhe rritjes uniforme të punës dhe masës së barkushes së majtë te pacientët me veset e ndryshme të zemrës dhe me ngarkim të ndryshëm (fig. 25-40).

Dinamika e hipertrofisë së miokardit është prezentuar në fig. 25-41. Stimuluesi fillestar është ngarkimi i shtuar punues i cili rritë IFS. Ky stimulim përmes mekanizmave qelizorë të bartjes së impulsit e stimulon ekspresionin e gjenit me rritje të prodhimit dhe zvogëlim të zbërthimit të proteinave. Rritja konsekuente e masës së miokardit kthen IFS në kufijt normalë, kështu që vendoset baraspesha midis ngarkimit dhe masës së miokardit.

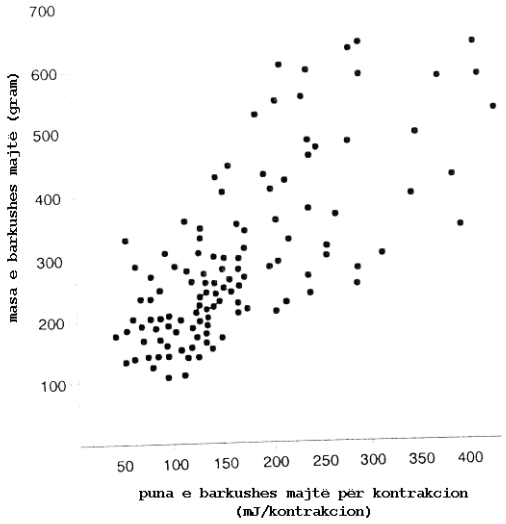


Figura 25-40. *Raporti midis punës dhe masës së barkushës së majtë te pacientët me veset e ndryshme të valvulave dhe me ngarkimin konsekuent me shtypje apo vëllimor të barkushes së majtë. Shihet përputhshmëria e lartë midis punës dhe masës së miokardit pa marrë, parasysh shkakun e hipertrofisë.*

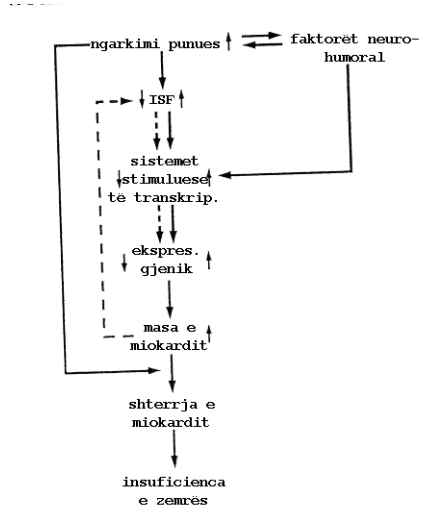


Figura 25-41. *Dinamika e hipertrofisë së miokardit, intensiteti IFS i strukturës funksionale. Vijat e plota dhe shigjetat e trasha shënojnë ecurinë parësore të çrregullimit, ndërsa vijat e ndërprera dhe shigjetat e holla lidhjen e përkundërt negative dhe arritjen e gjendjes së baraspeshës midis masës dhe ngarkimit punues.*

Duhet dalluar ngarkimin normal fiziologjik, i cili është i ndërprerë me pushim dhe ngarkimin patologjik, i cili është i përhershëm dhe pos kësaj, keqësohet me kohë. Kjo çrregullon baraspeshën e arritur dhe stimulon hipertrofinë, kështu që miokardi me kohë rraskapitet dhe dështon.

Dinamika e kësaj përgjigje të adaptimit në ngarkim varet jo vetëm nga lloji, madhësia dhe kohëzgjatja e ngarkimit, por edhe nga dëmtimi i mundshëm i zemrës me etiologji tjetër, si dhe nga reaktiviteti i gjithëmbarshëm i organizmit (p.sh. mosha).

1. Ndryshimet makromolekulare

Mekanizmat ndërmjetësuesë, të cilët e lidhin ngarkimin punues dhe ekspresionin gjenik në miokard janë të shumtë, por deri tash janë pamjaftueshëm të njohur. Këto janë zgjatja e miociteve, faktorët e rritjes në kuptim më të ngushtë dhe më të gjërë, si dhe mekanizmat neuroendokrinë.

Fillimi i hipertrofisë së zemrës karakterizohet me sintezën e shtuar dhe zbërthimin e zvogëluar të proteinave. Është rritur edhe hyrja e aminoacideve në indin e zemrës dhe ndërtimi i tyre në proteinat e mitohondrieve dhe miofibrileve. Pos kësaj, në zemër është rritur sasia e mARN, tARN dhe rARN, kurse poliribosomet përmbajnë shumë ribozome.

Zgjatja e miociteve në mënyra të ndryshme mund të stimulojë ekspresionin gjenik. Këto janë ndryshimet e përshkueshmërisë së kanaleve membranore jonike, stimulimi i prodhimit të ndërmjetësuesve kimik brendaqelizorë dhe veprimi i drejtpërdrejtë në ekspresionin gjenik. Për shembull, rritet derdhja e Ca^{++} nëpër kanale përkatëse të sarkolemës dhe sasia e cAMP, si dhe inozitol trifosfatit dhe diacilglicerolit. Të gjithë këta janë ndërmjetësues në stimulimin të ekspresionit gjenik nën veprimin e faktorëve të ndryshëm. Zgjatja e mitociteve stimulon ekspresionin e një proto-onkogjenit (*fos*), kështu që vepron drejtpërdrejtë në strukturën rregullatore që është e ndjeshme në zgjatje. Shprehja e gjeneve *fos* stimulon pastaj transkripcionin e shumë gjeneve.

Në zemër prodhohen shumë faktorë të rritjes në kuptimin më të ngushtë të fjalës (p.sh. TGF-β dhe FGF; shih kapit. e 10-të, V) dhe në kuptim më të gjerë të fjalës, gjegjësisht substancat, të cilat përveç veprimeve tjera e stimulojnë rritjen dhe shumëzimin e qelizave. Këto janë në zemër endotelina (shih kapit. e 10-të, IX) dhe angiotenzina II. Angiotenzina II, në miokard zë fill me shndërrimin e angiotenzinës I dhe me sistemin vetanak miokardial reninë-angiotenzinë.

Në mekanizmin e veprimit të angiotenzinës II është e inkuadruar derdhja e shtuar e Ca^{++}, që me gjasë është edhe njëri nga faktorët të cilët e vështirësojnë relaksimin e miokardit të hipertrofuar. Faktorët neuroendokrin të cilët stimulojnë ekspresionin gjenik në miokard janë stimulimi adrenergjik përmes receptorëve α1 dhe β si dhe veprimet e trijodtironinës. Stimulimi adrenergjik njëkohësisht mund të jetë edhe faktor i ngarkimit (për shembull, në hipertensionin arterial), apo është stimuluar si kompenzim i ngarkimit (shih pjesën VII. B).

Hipertireoza shkakton hipertrofinë e zemrës me veprimin e drejtpërdrejtë stimulues të trijodtironinës në transkripcionin gjenik dhe tërthorazi me nxitjen e stimulimit adrenergjik të zemrës, si dhe me ngarkimin vëllimor të zemrës.

Në ngarkimin akut të zemrës, për disa orë pason shtimi i shprehjes së proto-onkogjenit *fos* dhe *myc*. Këto gjene bëjnë pjesë në grupin e "gjeneve të hershme", apo gjeneve të përgjigjes parësore në faktorët e ndryshëm të rritjes, ndërsa i programojnë proteinat e bërthamave, të cilat stimulojnë transkripcionin e gjeneve të shumtë.

Pos që rritet sasia e gjithëmbarshme e proteinave, në hipertrofinë e zemrës ndryshohet edhe programi i sinte-zës së tyre. Shembulli më i mirë për këtë është sinteza e izoenzimit të ATP-azës miozine, e cila ka aktivitet të zvogëluar, që është bazë e mbikëqyrjes tonike të kontraktilitetit të miokardit (shih pjesën I. A. 1).

2. Ndryshimet më rastin e ngarkimit të zemrës së shëndoshë

Ngarkimi fizik, ushtrimet dinamike dhe izometrike, shkaktojnë rritje mesatare të zemrës; zemra e atletëve rrallë është më e rëndë se 500 g. Mirëpo, vlenë të theksohet se ngarkimi fizik i zemrës nuk është i përhershëm, ndërpritet me fjetje, pushim etj., kurse gjendjet patologjike të cilat e dëmtojnë miokardin, përhershëm e mbingarkojnë zemrën. Zemra e personave të tillë, mund të jetë edhe më e rëndë se 1.000 g.

Ngarkimi dinamik shkakton punë më të madhe të zemrës me rritjen e frekuencës, tendosjes (N) dhe shpejtësisë së shkurtimit të miofibrileve, gjegjësisht me gjendje prej të cilave varet nevoja e miokardit për oksigjen. Qarkullimi koronar te njerëzit e shëndoshë, po ashtu tregon raport linear me rritjen e punës së zemrës gjatë ngarkimit të rëndë, por në princip, ngarkimi fizik te njerëzit e shëndoshë nuk shkakton ishemin e miokardit. Ai shkakton rritje të qarkullimit koronar në nivelin e kapilareve dhe enëve më të mëdha. Kjo rritje e perfuzionit të zemrës është më e madhe se rritja e masës muskulare. Përgjigja vaskulare në ngarkim te personat e moshuar është më pak e shprehur.

3. Ndryshimet me rastin ngarkimit të zemrës së sëmurë

Dinamika e hipertrofisë së zemrës është e ndryshme, nëse procesi patologjik është bazë e rritjes së tendosjes, gjegjësisht e ngarkimit të zemrës. Këto forma të hipertrofisë, rëndom janë pasojë e ngarkimeve të gjata hemodinamike, të cilat mund t`i ndajmë në tri faza (tab. 25-9): a) stadi i shkurtë i dëmtimit të miokardit (insuficienca me dekompenzim), b) stadi i gjatë i hiperfunksionit të përhershëm (rekompenzimi) dhe c) stadi i gjatë i shterrjes dhe fibrozës së miokardit (dekompenzimi i papërmirësueshëm).

a) Stadi i shkurtër i dëmtimit të miokardit

Fillimi i rritjes së ngarkimit të zemrës (sëmundjet e valvulave, hipertensioni), rëndom është gradual, andaj edhe stadi i parë nuk është i vërejtshëm dhe mund të jetë edhe aq i shkurtër sa të kalojë pa u veneruar. Ky stad, është i shprehur qartë më rastin e rritjes së përnjëhershme të ngarkimit të zemrës (për shembull ruptura e valvulave të aortës). Kur një ngarkim i tillë i përnjëhershëm i miokardit nuk mund të tejkalohet, klinikisht manifestohen shenjat e insuficiencës akute të zemrës. Në këtë stad, zemra varet nga prodhimi anaerob i energjisë (ngritja e përqëndrimit të laktateve). Megjithatë, edhe në

Tabela 25-9.*Tri stadet e përgjigjes së zemrës në ngarkimin e përnjëhershëm me shtypje të barkushës*

STADI	T Ë D H Ë N A T			
	klinike	të obdukcionit	histologjike	biokimike
I. i shkurtë, dëmtimi i barkushes së majtë	insuficienca e barkushes së majtë, kongjestioni i mushkë-rive	dilatimi i barkushes së majtë	veçimi i miofibrileve, edema	prodhimi i zvogëluar i gluko-gjenit, ATP-së dhe kreatinë-fos-fateve, laktateve pak i rritur; e rri-tur sinteza e proteinave, sasia e ARN dhe masa e mitohondrieve
II. i gjatë, gjendja relative e hiperfunksionit	në rregullë, hemodinamika normale	hipertrofia koncentrike e barkushes së majtë	miofibrilet e rritura, fibroza fillestare	glikogjeni, ATP, kreatinë fosfati dhe ARN normal, prodhimi i lak-tateve i rritur, përqëndrimi i ADN i zvogëluar, masa e mitohondrieve e rritur më shumë se rritja e masës së mitohondrieve
III. i gjatë, shterrja e miokardit	insuficienca e sërishme e barkushes së majtë	indi fibroz në vend të atij muskular	indi lidhor, distrofia yndyrore, piknoza e bërthamave të miociteve	zvogëlimi i dukshëm i përqendri-mit të ADN dhe biosintezës së proteinave, të tjerat sikur në stadin e dytë

këtë stad krahas deficitit të energjisë (ulja e përqëndrimit të ATP, CP, si dhe glikogjenit), rritet biosinteza e ARN, proteinave, si dhe masa e mitohondrieve. Kjo vërteton se dinamika e ngarkimit dhe hipertrofisë së zemrës gradualisht kalojnë në stadin e dytë.

b) Stadi i gjatë i hiperfunksionit të miokardit

E dhëna më e rëndësishme e stadit të dytë është rritja e numrit të njësive themelore kontraktile - sarkomerave. Ato vendosen paralelisht në miokardin e zemrës së ngarkuar me shtypje, kurse në mënyrë serike dhe paralelisht në rastin e ngarkimit vëllimor. Andaj këtë stad e shënon hipertrofia koncentrike pranë ngarkimit me shtypje (fig. 25-38 dhe 25-39). Atëherë zemra është e rekompenzuar dhe nuk ka më shenja të stadit të parë. Muri (h) i barkushes së majtë është i trashur; sipas ligjit të Laplace-it, përkundër shtypjes së rritur brenda barkushes, normalizohet tendosja (N). Ky është veprimi i hipertrofisë: ngarkimi atëherë është i shpërndarë në më shumë sarkomera, kështu që secila është më pak e mbingarkuar. Këtë e vërteton edhe normalizimi i sintezës së proteinave në zemër. Në pajtim me këtë, është i normalizuar përqëndrimi i ARN, glikogjenit dhe bashkëdyzimeve të begatshme me energji. Megjithëse stadi i dytë i ngarkimit me shtypje është fazë e kompensuar e gjatë e punës së zemrës, ai është stad i hiperfunksionit të përhershëm të zemrës. Përveç kësaj, nëse shkaku nuk është eliminuar (operacioni i valvulave, mjekimi i hipertensionit), miokardi i hipertrofuar megjithatë mbetet normal: rritja e masës së muskujve është më e madhe sesa rritja e masës së mitohondrieve. Kjo formë e ngarkimit nuk e përcjell rritjen përkatëse të vaskularizimit të zemrës së hipertrofuar. Kjo do të thotë se atëherë shpenzimi i energjisë për punën e zemrës është më i madh sesa mundësia e krijimit të saj dhe se zemra edhe më tej është pjesërisht e varshme nga metabolizmi anaerob (krijimi i intensifikuar i laktateve). Zvogëlimi i përmbajtjes së ADN është relativ, ndërsa është shprehje e rritjes së masës së muskulaturës. Fibroza e miokardit paralajmëron stadin e tretë.

c) Stadi i gjatë i shterrjes së miokardit

Zhvillohet me fillimin e vdekjes së miociteve dhe zëvendësimin e tyre me ind lidhor. Shkalla dhe shpejtësia e krijimit të indit lidhor varet nga lloji dhe kohëzgjatja e ngarkimit (stabil, progresiv), si dhe nga reaktiviteti i pacientit. Paraqitja e sasisë gjithnjë e më të madhe të indit lidhor në miokard, paralajmëron fazën e papërmirësueshme (ireverzibile) të ngarkimit hemodinamik të zemrës. Në të vërtetë, indi lidhor dhe miocitet në shkatërrim (distrofia yndyrore dhe piknoza e bërthamave) nuk mund të reagojnë në mekanizmat kompenzatorë në miokardin e mbingarkuar, as në ata të largët (simpatikusi, kateholaminet, kortizoli etj.). Nga miokardi i tillë i çrregulluar, nuk mund të presim reagim të volitshëm në medikamente as përmirësim. Andaj, stadi i tretë është edhe definitiv, gjegjësisht përparon deri në vdekjen e pacientit.

C. FUNKSIONI I ZEMRËS SË HIPERTROFUAR

Hipertrofia e zemrës është tentim i rivendosjes së tendosjes normale. Andaj, mund ta konsiderojmë si kompenzatore dhe si adaptim deri në ngritjen e sërishme të tendosjes së murit të barkushes së mbingarkuar. Mirëpo, nuk është lehtë të dallohet rritja normale nga hipertrofia patologjike, as hipertrofia patologjike nga dekompenzimi i zemrës. Nga të dhënat në muskulin e izoluar është vështirë të pasqyrohet çrregullimi mekanik dhe fiziologjik në nivelin e organit. Është pyetje se a ka zemra e hipertrofuar kapacitet më të madh punues sesa zemra normale, si dhe sa janë aftësitë kontraktile të miokardit të hipertrofuar në njësi të masës.

Nëse zemra i është ekspozuar ngarkimit mesatar (patologjik, vëllimor, me shtypje, apo fizik), dhe nëse gjatë kohës më të gjatë arrihet hiperfunksion i qëndrueshëm dhe hipertrofi përkatëse (e cila normalizon tendosjen), ajo mund të kryejë punë më të madhe sesa zemra normale. Kjo do të thotë se pranë secilit vëllim

fillestar, zemra e hipertrofuar gjatë ngarkimit vëllimor do të arrijë vëllim minutor maksimal më të madh dhe shtypje më të madhe në majën e kontrakcionit izometrik. Me fjalë të tjera, janë mbajtur kushtet e ligjit të Frank-Starlingut.

Kur ngarkimi nuk rritet dhe nëse me hipertrofi është arritur baraspesha e re, pacientët gjatë mund të jetojnë normalisht. Disa prej tyre pa shenja të insuficiencës vite me radhë e tolerojnë mirë hipertoninë e lehtë dhe mesatarisht të rëndë, stenozën aortale apo insuficiencën mitrale.

Duke pasur parasysh se hipertrofia është proporcionale me ngarkimin e llojit, shkallës dhe kohëzgjatjes së caktuar (fig. 25-40), ngarkimi më i gjatë dhe progresiv më heret apo më vonë do të dobësojë funksionin e zemrës (tab. 25-9). Në të vërtetë, nëse zemra hipertrofike edhe më tej metabolikisht dhe hemodina-mikisht ngarkohet për së tepërmi, krijohen kushtet që zemra të bëhet me siguri insuficiente. Pa marrë parasysh shkakun themelor të ngarkimit, në miokardin e hipertrofuar për shkak të çrregullimeve të shumëta, është i rritur përqëndrimi sarkoplazmatik i Ca^{++}. Njëri nga këto çrregullime është hipoksia e cila zë fill për shkak të disproporcionit midis rrjetës enore dhe masës së miokardit, ndërsa veprimi tjetër i angiotenzinës II, që me shumë gjasë krijohet në masë të shtuar në miokardin e hipertrofuar.

Rritja e përqëndrimit sarkoplazmatik të Ca^{++} e vështirëson relaksimin e miokardit, gjë që pran numrit të rritur të fijeve e zvogëlon zgjatjen e tyre. Kjo shkakton disfunksionin diastolik të miokardit të hipertrofuar. Me shkatërrimin e miofibrileve, zvogëlohet kontraktiliteti i miokardit, kështu që zhvillohet edhe çrregullimi i funksionit sistolik të tij.

Megjithatë, jo vetëm hipertrofinë por edhe insuficiencën e zemrës ndonjëherë mund ta evitojmë. Duhet të korigjohet me kohë ngarkimi i zemrës (p.sh. hipertonia, hipertireoza, apo anemia), "të frenohet" sportisti dhe të operohen veset valvulare. Atëherë, me normalizimin e tendosjes, proceset në qelizat e zemrës do të nisen në drejtim të kundërt prej atyre të cilët kanë shkaktuar hipetrofinë dhe insuficiencën e zemrës. Kjo do të thotë se në pajtim me normalizimin e tendosjes, zemra sërish do të arrijë peshën dhe funksionin normal.

Në fund, sërish duhet theksuar se njohja e dinamikës së hipertrofisë së zemrës (tab. 25-9) tregon qartë se kur mund të korigjohet ngarkimi dhe tendosja e rritur e barkushës së majtë, e kur kjo nuk është më e mundur (tab. 25-9, stadet II-II).

VIII. Insuficienca e zemrës

Dështimi apo insuficienca e zemrës është paaftësia e zemrës që pranë vëllimeve dhe shtypjeve normale të mbushjes të hudhë vëllimin minutor nën shtypjen e cila i kënaq nevojat metabolike të organizmit.

Insuficienca e zemrës mund të jetë e fshehur (latente) apo e shprehur (manifeste). Në insuficiencën e fshehur, zemra i kënaqë nevojat metabolike të organizmit në qetësi, por nuk mund ta ngritë mjaftueshëm vëllimin minutor gjatë ngarkimit.

Vëllimi minutor i zemrës së shprehur insuficiente as në qetësi nuk i kënaqë nevojat e organizmit.

Gjatë zhvillimit të insuficiencës së zemrës, në zemër dhe në organizëm fillojnë mekanizmat e shumtë kompenzatorë të cilët mundësojnë që zemra të hudhë vëllimin e kënaqshëm apo gati të kënaqshëm minutor, por pran shtypjeve dhe vëllimeve të ngritura brenda zemrës si dhe shtypjes së ngritur venoze dhe shpërndarjes së gjakut në qarkullimin periferik. Zemra është në gjendje të kompenzuar përderisa mekanizmat kompenzatorë me sukses mbajnë vëllimin minutor të zemrës insuficiente në nivelin e kënaqshëm. Në gjendjen e dekompenzimit zemra as me ndihmen e mekanizmave kompenzatorë nuk mund të mbanë baraspeshën dinamike në qarkullimin e gjakut dhe të kënaq nevojat metabolike të zemrës.

A. FAKTORËT PATOGJENIKË TË INSUFICIENCËS SË ZEMRËS

Në zhvillimin e insuficiencës së zemrës mund të marrin pjesë faktorë të shumtë. Këta ndikojnë në funksionin e zemrës përmes mekanizmave të ndryshëm, e vështirësojnë punën e zemrës duke zvogëluar vëllimin minutor, apo e detyrojnë zemrën të funksionojë pran vëllimit të rritur minutor i cili e mbingarkon (tab. 25-10).

Punën e zemrës e vështirëson zvogëlimi i kontraktilitetit, rritja e ngarkimit me shtypje, rritja e ngarkimit vëllimor për shkak të insuficiencës së valvulave, pengesave të zgjerimit diastolik, pengimit të mbushjes së barkusheve dhe çrregullimet e ritmit të punës së zemrës. Këto procese, çojnë në insuficiencën e zemrës me vëllimin e zvogëluar minutor. Përkundrazi, gjendjet të cilat parashikojnë rritjen e gjatë të vëllimit minutor të zemrës edhe kështu e ngarkojnë miokardin, çojnë në insuficiencë të zemrës me vëllim të madh minutor (rëndom në kufirin e lartë të normales), mirëpo, i cili nuk është i mjaftuar që t`i plotësojë kërkesat e periferisë.

Shumë më e shpeshtë është insuficienca e zemrës me vëllimin e zvogëluar minutor. Është pasojë e sëmundjes së miokardit (ishemitë, inflamacioni, miokardiopatia), sëmundjes së valvuleve, sëmundjes së perikardit dhe aritmia. Për shkak të zvogëlimit të vëllimit minutor, indet marrin më shumë oksigjen nga gjaku, kështu që rritet dallimi arterio-venoz në përmbajtjen e oksigjenit. Kur këto gjendje janë pasojë e mosaftësisë së zemrës që ta hudhë vëllimin normal goditës pa rritjen e shtypjes dhe vëllimit telediastolik, flasim për formën sistolike të insuficiencës së zemrës. Karakteristikë e rëndësishme e insuficiencës sistolike të zemrës është zvogëlimi i frakcionit hudhës, kurse në format më të rënda edhe të vëllimit goditës. Forma diastolike e insuficiencës së zemrës, është pasojë e mbushjes së vështirësuar të zemrës. Në këtë formë, vëllimi goditës dhe frakcioni hudhës janë normalë, por është e rritur shtypja diastolike (shih pjesën I. B).

Tabela 25-10. *Faktorët patogjenikë të insuficiencës së zemrës*

I. INSUFICIENCA E ZEMRËS ME VËLLIM TË ZVOGËLUAR MINUTOR
Çrregullimet e kontraktilitetit
miokarditet
miokardiopatitë
metabolike
hipoksike
toksike
parësore
infarkti i miokardit
Ngarkimi me shtypje
hipertensioni arterial
stenoza aortale
stenoza e arteries mushkërore
hipertensioni mushkëror
stenoza mitrale
Ngarkimi vëllimor
insuficienca e valvulave aortale
insuficienca e valvulës mitrale
insuficienca e valvulës trikuspidale
vrimat në septumin atrial dhe ventrikular
ductus arteriosus Botalli persistens
Pengesat e mbushjes diatolike
zgjatja e zvogëluar e miokardit
tamponada e zemrës
perikarditi konstriktiv
stenoza trikuspidale
Çrregullimet e ritmit të punës së zemrës
tahikarditë
fibrilimi i ventrikujve
ekstrasistolia
blloku i plotë atrioventrikular
II. INSUFICIENCA E ZEMRËS ME VËLLIM TË LARTË MINUTOR
hipertireoza
anemia
beri-beri
fistulat arterio-venoze
sëmundja e Paget-it

Insuficienca e zemrës me vëllim të madh minutor është pasojë e gjendjeve, të cilat e zvogëlojnë rezistencën periferike enore, e me këtë edhe e rrisin ngarkimin vëllimor të zemrës, si dhe atyre të cilat e rrisin metabolizmin. Këto janë anemitë dhe sëmundja beri-beri (në to për shkak të viskozitetit të zvogëluar të gjakut, gjegjësisht vazodilatimit, është e zvogëluar rezistenca periferike enore), hipertireoza e cila i shton nevojat metabolike të organizmit, si dhe fistulat arterio-venoze dhe sëmundja e Paget-it me anastomozat e shumëta arterio-venoze në eshtra dhe kthimin e gjakut prej arterieve në vena. Nëse është rritur përzierja e gjakut arterial dhe venoz, zvogëlohet dallimi arterio-venoz i përmbajtjes së oksigjenit (shih edhe kapit. e 26-të, I).

Sa i përket funksionit të zemrës, mund të dështon kryesisht ana e majtë, kryesisht ana e djathtë apo që të dyja anët. Insuficienca kryesisht e anës së majtë zë fill për shkak të ngarkimit me shtypje (stenoza aortale, hipertensioni), apo atij vëllimor (insuficienca aortale), kontraktilitetit të zvogëluar të barkushës së majtë (infarkti i muskulit të barkushës së majtë), apo të pengesave në hudhjen e gjakut nga atriumi i majtë (stenoza dhe insuficienca mitrale). Insuficienca e anës së djathtë të zemrës, më së shpeshti është pasojë e asaj të anës së majtë, por zë fill edhe për shkak të çrregullimeve të ngjashme në anën e djathtë të zemrës.

Insuficienca e zemrës mund të jetë akute apo zhvillohet kronikisht.

Shembull i insuficiencës akute të zemrës është kontraktiliteti i dobësuar për shkak të infarktit të miokardit, apo i shqyerjes së valvulave. Insuficienca kronike e zemrës zhvillohet gradualisht, pranë hipertensionit arterial të gjatë, çrregullimeve të valvulave apo miokardiopatisë. Çrregullimi i rëndësishëm, e ky është zvogëlimi i vëllimit minutor në raport me nevojat e organizmit, është i përbashkët me insuficiencën akute dhe kronike, por mundësia e kyçjes së mekanizmave kompenzatorë për shkak të faktorit të ndryshëm kohor është e ndryshme. Në insuficiencën akute të zemrës, mbizotërojnë mekanizmat neurogjen kompenzatorë.

Në zënafillën e insuficiencës së zemrës, faktorët e veçantë shpesh veprojnë njëkohësisht. Për shembull, pacientët mund të tolerojnë mirë më gjatë stenozën e lehtë mitrale. Mirëpo, kur për shkak të dilatimit zë fill fibrilimi i atriumeve, paraqiten shenjat e dekompenzimit, meqë mungon veprimi i sistolës së atriumeve në vëllimin minutor. Anemia te pacientët me insuficiencën e kompensuar të zemrës, mund të shkaktojë dekompenzim, meqë zemra insuficiente nuk mund të kënaq kërkesën për vëllimin e rritur minutor, i cili paraqitet për shkak të anemisë.

B. MEKANIZMAT KOMPENZATORË PRAN INSUFICIENCËS SË ZEMRËS

Mekanizmat kompenzatorë, mundësojnë që zemra, përkundër funksionit të penguar, hudhë vëllimin e kënaqshëm minutor. Këto mekanizma janë brenda dhe jashtë zemrës.

1. Mekanizmat kompenzatorë të zemrës

Mekanizmat kompenzatorë të zemrës përfshijnë mekanizmin e Frank-Starlingut, si dhe hipertrofinë dhe dilatimin

a) Mekanizmi i Frank-Starlingut

Mekanizmi i Frank-Starlingut (shih pjesën I. B) shënon rritjen e vëllimit goditës pranë mbushjes dhe shtypjes së rritur diastolike. Me këtë mekanizëm, vëllimi goditës *prej goditjes në goditje* i adaptohet mbushjes diastolike, me çka mbahet vëllimi harmonik goditës i zemrës së djathtë dhe të majtë. Për shkak të veprimit të

faktorëve të shumtë në insuficiencën e zemrës, rritja e ardhjes venoze e rritë mbushjen diastolike dhe vëllimin goditës. Kështu mbahet baraspesha dinamike në qarkullim, por pranë shpenzimit të rezervës së hershme e cila rrjedhë nga mekanizmi i Frank-Starlingut. Mekanizmi i Frank-Starlingut varet nga kontraktiliteti, i miokardit (fig. 25-6 dhe 26-5). Me intensifikimin e kontraktilitetit ngritet pozita e kurbës e cila përshkruan mekanizmin e Frank-Starlingut dhe ajo bëhet më e pjerët, kurse me dobësimin e kontraktilitetit ulet pozita e kurbës dhe ajo bëhet më e rrafshët. Mekanizmi i Frank-Starlingut patjetër çon në ngritje të shtypjes së mbushjes dhe zhvendosë zemrën kah gjendja në të cilën rritja e vëllimit goditës është më e vogël sesa rritja e vëllimit dhe shtypjes diastolike. Ngritja e shtypjes së mbushjes në dekompenzimin e zemrës shkakton stazën venoze dhe merr pjesë në zanafillën e edemës.

b) Hipertrofia dhe dilatimi

Hipertrofia dhe dilatimi i miokardit janë adaptime të miokardit në ngarkimin me shtypje, gjegjësisht atë vëllimor. Gjatësia e sarkomerës pran hipertrofisë dhe dilatimit nuk rritet, kështu që për këtë *kursehet* rezerva e cila ekziston në bazë të mekanizmit të Frank-Starlingut. Mirëpo, hipertrofia dhe dilatimi e zvogëlojnë relaksimin e zemrës për shkak të rritjes së masës së miokardit, kurse më vonë edhe të sasisë së shtuar të indit lidhor në indin e zemrës. Me këtë kufizohet mekanizmi i Frank-Starlingut, meqë për rritje të njëjtë të mbushjes diastolike më shumë ngritet shtypja në ventrikul.

Hipertrofia dhe dilatimi i gjatë, mund të kompenzojnë ngarkimin me shtypje apo atë vëllimor të zemrës (p.sh. stenozën, gjegjësisht insuficiencën aortale) dhe në këtë mënyrë zemra e mbanë vëllimin e nevojshëm minutor pranë shtypjes së kënaqshme të mbushjes. Nëse procesi i cili mbingarkon zemrën përparon, gjendja e tillë mund të mbahet gjatë dhe të mos ndikojë në jetëgjatësinë normale të pacientit.

Mirëpo, proceset patologjike përparojnë shpesh dhe kështu gjithnjë e më tepër e ngarkojnë zemrën. Andaj hipertrofia dhe dilatimi përparojnë deri në kufirin kur për shkak të çrregullimeve metabolike dhe strukturore, zvogëlohet kontraktiliteti i miokardit. Për këtë arsye, zemra e hipertrofuar ka tendencë për keqësimin e insuficiencës dhe zhvillimin e dekompenzimit.

2. Mekanizmat kompenzatorë jashtë zemrës

Këta mekanizma përfshijnë ngritjen e aktivitetit simpatik, mbajtjen e natriumit dhe ujit (fig. 25-42), si dhe adaptimin në hipoksi.

Pasoja themeore hemodinamike në rastin e insufuicencës së zemrës është zvogëlimi i *vëllimit efektiv arterial të gjakut.* Ky është vëllimi i gjakut, i cili nën shtypjen e caktuar gjendet në sistemin arterial dhe shpreh funksionin e zemrës, vëllimin e gjakut, rezistencën periferike enore dhe kapacitetin e sistemit arterial.

Zvogëlimin e vëllimit efektiv arterial e vërejnë receptorët e shtypjes dhe vëllimit në sistemin arterial, kështu që rritet aktiviteti simpatik dhe mbajtja e natriumit dhe ujit me veshkë.

a) Intensifikimi i aktivitetit simpatik

Zvogëlimi i vëllimit efektiv arterial përmes baroreceptorëve në sinusin karotid, shkakton rritjen e aktivitetit simpatik dhe lirimin e shtuar të kateholamineve. Kështu, rritet kontraktiliteti i miokardit dhe rritet frekuenca e zemrës e me këtë edhe vëllimi minutor. Për shkak të vazokonstrikcionit në periferi - në lëkurë, veshkë dhe qarkullimin splanhnik - gjaku kthehet kah organet e rëndësishme për jetën, zemrën dhe trurin. Me vazokonstrikcion zvogëlohet shtypja hidrostatike në kapilarë, kështu që në fazën e insuficiencës së kompenzuar të zemrës, derisa kjo shtypje për shkak të stazës venoze nuk është e ngritur, zvogëlohet filtrimi i lëngut nga kapilarët në hapësirën mesqelizore. Kështu rritet vëllimi i gjakut, e me këtë edhe ardhja venoze. Aktiviteti i shtuar simpatik shkakton edhe venokontrikcion, i cili po ashtu e rritë ardhjen venoze. Ardhja e shtuar venoze me aktivimin e mekanizmit të Frank-Starlingut e rritë vëllimin goditës. Mirëpo, kur me zhvillimin e insuficiencës së zemrës keqësohet funksioni i zemrës, aktiviteti i rritur simpatik bëhet më shumë ngarkim sesa mekanizëm kompenzator (shih pikën C).

b) Mbajtja e natriumit dhe ujit

Zvogëlimi i vëllimit efektiv arterial në veshkë, shkakton gjendjen e dështimit para-renal të veshkës, që hollësisht është përshkruar në kapitullin e 28-të, I. Në këtë gjendje, funksionet e veshkëve adaptohen, ashtu që rritet reabsorbimi i kripërave dhe ujit.

Aktiviteti i rritur simpatik në fazën fillestare të insuficiencës së zemrës shkakton në veshkë vazokonstrikcion dhe zvogëlim të qarkullimit, kryesisht nëpër nefronet kortikale, kështu që gjaku është i kthyer kah nefronet jukstaglomerularë, të cilët kanë kapacitet më të madh të reabsorbimit të ujit dhe kripërave. Qarkullimi i zvogëluar i gjakut dhe aktiviteti i shtuar simpatik në veshkë e rrisin tajimin e reninës dhe krijimin e angiotenzinës II, e cila, si edhe aktiviteti i shtuar simpatik, shkakton vazokonstrikcionin e arteriolës eferente. Njëkohësisht mekanizmat rregullatorë brendaveshkorë e stimulojnë dilatimin e artrioleve aferente (shih kapit. e 28-të, I). Shtypja filtruese ngritet ndërsa shtypja hidrostatike në kapilarët peritubularë ulet. Andaj, përkundër qarkullimit të zvogëluar të gjakut, filtrimi glomerular mbahet në kufijt normalë, kurse fraksioni filtrativ (filtrimi glomerular/qarkullimi i plazmës) rritet. Rritja e fraksionit filtrues, në kapilarët peritubularë e rritë përqëndrimin e

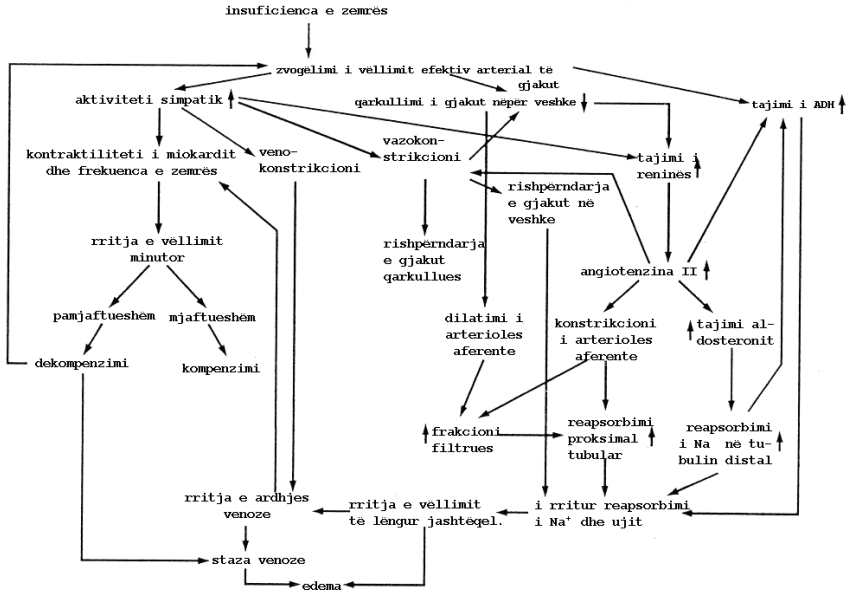


Figura 25-42. *Mekanizmat jashtë zemrës në insuficiencën e kompensuar dhe të dekompenzuar të zemrës. Dekompenzimi zë fill kur rritja e vëllimit minutor të zemrës që pason me inkuadrimin e mekanizmave kompensator nuk është e mjaftueshme duke pasur parasysh rritjen e mbushjes diastolike. Zvogëlimi i vëllimit efektiv arterial edhe më tej stimulon mekanizmat kompenzatorë, të cilët pranë stazës venoze çojnë kah zhvillimi i edemës. Shigjetat e trasha theksojnë rrethin magjik të ngjarjes në dekompenzim.*

proteinave dhe shtypjen onkotike, gjë që pranë shtypjes së ulur hidrostatike, rritet reabsorbimi i natriumit, klorideve dhe ujit në tubulet proksimale. Angiotenzina II në koren e gjëndrave mbiveshkore stimulon tajimin e aldosteronit, i cili në tubulin distal e rritë reabsorbimin e natriumit. Për shkak të zvogëlimit të vëllimit efektiv arterial dhe të përqëndrimit të ngritur të angiotenzinës II, është i rritur tajimi i hormonit antidiuretik i cili rritë reabsorbimin e ujit.

Vëllimi i rritur i lëngut jashtëqelizor për shkak të mbajtjes së kripërave dhe ujit e rritë ardhjen venoze e me këtë edhe vëllimin minutor. Kështu, në fazën fillestare të insuficiencës së kompenzuar të zemrës, pos rritjes së vëllimit të lëngut jashtëqelizor, në qarkullimin e gjakut zë fill baraspesha e re dinamike me vëllimin e mjaftuar efektiv arterial dhe perfuzionin e indeve. Rritja e vëllimit efektiv arterial e frenon tajimin e reninës dhe ulë përqëndrimin e angiotenzinës II dhe aldosteronit (fig. 25-43). Andaj në fazën fillestare të insuficiencës pas periudhës së përqëndrimit të ngritur të reninës, angiotenzinës II dhe aldosteronit shpesh pason periudha kur këto vlera kthehen në normale. Mirëpo, në raport me vëllimin e rritur të lëngut jashtëqelizor, këto vlera janë të ngritura në krahasim me ato normale. Meqë insuficienca e zemrës keqësohet me kohë, atëherë prishet baraspesha dinamike në qarkullim dhe sërish rritet tajimi i reninës, pranë përqëndrimit të ngritur të angiotenzinës II dhe tajimit të aldosteronit, si dhe të mbajtjes së shtuar të natriumit dhe ujit. Më në fund këta mekanizma, të cilët në fillim ishin kompenzatorë, marrin pjesë në zanafillën e edemës (shih pikën D).

c) Adaptimi në hipoksi

Këto adaptime janë përshkruar në kapitullin mbi çrregullimet e metabolizmit energjetik (kapit. i 4-të, II. G). Hipoksia stimulon sintezën e 2,3-difosfogliceratit (2,3-DPG), i cili e zvogëlon afinitetin e hemoglobinës për oksigjen dhe shton lirimin e oksigjenit në kapilarët e indeve. Me këtë mekanizëm, mbahet furnizimi i indeve me oksigjen edhe pranë zvogëlimit të dukshëm të vëllimit minutor të zemrës (për 1/3 deri 1/2). Në lirimin e oksigjenit në mënyrë stimulative ndikon edhe ngadalësimi i qarkullimit dhe acidoza indore.

Për shkak të hipoksisë, te pacientët me zemër insuficiente është i kufizuar aktiviteti fizik, e kjo zvogëlon nevojën për oksigjen dhe me këtë nuk kërkon vëllim tejet të madh minutor.

C. ÇRREGULLIMET METABOLIKE NË MIOKARDIN INSUFICIENT

Çrregullimet metabolike në miokardin e zemrës insuficiente, të cilat gradualisht e keqësojnë funksionin e zemrës, nuk janë sqaruar plotësisht (shih pjesën I.A).

Prodhimi dhe shpenzimi i ATP-së janë të zvogëluar, gjë që i kufizon funksionet e varura nga energjia. Zhvendosja e Ca^{++} është e ngadalësuar, me ngadalësimin konsekuent të relaksimit të miokardit. Numri dhe ndjeshmëria e receptorëve β-adrenergjikë është zvogëluar, kështu që për zemrën insuficiente, stimulimi adrenergjik bëhet më shumë ngarkim sesa ndihmë.

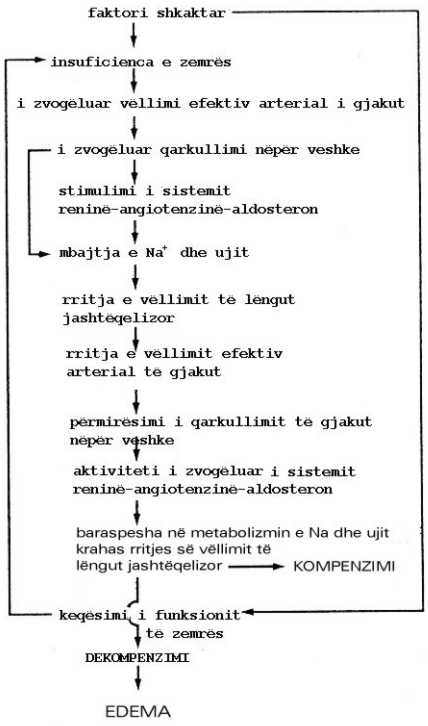


Figura 25-43. *Këmbimi i Na^+ dhe ujit gjatë zhvillimit të insuficiencës së zemrës. Në fazën e hershme, pranë rritjes së vëllimit të lëngut jashtëqelizor dhe ngritjes së vëllimit efektiv arterial të gjakut, vendoset baraspesha në këmbimin e Na^+ dhe ujit. Me veprimin e faktorit shkaktues funksioni i zemrës keqësohet dhe kjo e çrregullon vendosjen e baraspeshës dhe fillon mekanizmin e mbajtjes së Na^+ dhe ujit. Kjo në dekompenzim përfundon me paraqitjen e edemeve (vijat a trasha).*

Në miokardin insuficient, zvogëlohet aktiviteti respirator i mitohondrieve. Kjo sugjeron në zvogëlimin e prodhimit energjetik. Mirëpo, përqëndrimet e ATP-së dhe kratininë-fosfateve nuk janë të ulura. Kjo mund të shpjegohet me kufizimin e shfrytëzimit të energjisë; në këtë mundësi sugjeron aktiviteti i zvogëluar i ATP-azës miozine, enzimit i cili e mundëson aktivimin e ATP-së dhe kontrakcionin muskular.

Në miokardin insuficient, ekziston një varg çrregu-llimesh të lidhjes së stimulimit dhe kontrakcionit. Ky është zvogëlimi i afinitetit të troponinës për Ca^{++}, si dhe zvogëlimi i transportit të Ca^{++} në rrjetëzën sarkoplazma-tike.

Rritja e përqëndrimit sarkoplazmatik të Ca^{++} e vështirëson relaksimin e miokardit dhe shkakton disfun-ksion diastolik të zemrës (shih pjesën I).

Në miokardin insuficient zvogëlohet rezerva dhe lirimi i noradrenalinës, si dhe numri i receptorëve β-adrenergjikë. Zvogëlimi i numrit të këtyre receptorëve shpjegohet me "uljen rregulluese". Në të vërtetë, zemra insuficiente i është ekspozuar përqëndrimit të lartë të noradrenalinës në plazmë, e cila lidhet për receptorë dhe e zvogëlon numrin e tyre. Zvogëlimi i ndieshmërisë së receptorëve është pasojë e ndryshimit të strukturës së tyre, zëvendësimit të proteinës Gs me proteinën Gi, e cila ka veprim inkibitor (shih kapit. e 9-të, II). Me këtë, zvogëlohet ndieshmëria e miokardit në stimulimet adrenergjike.

Ç. ZHVILLIMI I DEKOMPENZIMIT TË ZEMRËS

Pa marrë parasysh shkakun, çrregullimi themelor hemodinamik në insuficiencën e zemrës, është paaftësia e saj që njësoj të rritë vëllimin dhe shtypjen në fund të diastolës. Kjo çon në zvogëlimin e vëllimit efektiv arterial, kurse me përparimin e insuficiencës ky çrregullim keqësohet gjithnjë e më tepër. Zvogëlimi i vëllimit efektiv arterial, gjithnjë e më tepër i stimulon mekanizmat kompensatorë, të cilët njëkohësisht e mbingarkojnë zemrën. Vazokonstrikcioni i arterioleve e keqëson ngarkimin me shtypje, kurse venokonstrikcioni, si dhe mbajtja e natriumit dhe ujit e ngarkojnë me vëllim. Përfundimisht çrregullohet baraspesha dinamike midis ngritjes së shtypjes diastolike dhe vëllimit goditës e kjo manifestohet me zvogëlimin e frakcionit hudhës. Kështu, zemra hyn në fazën e dekompenzimit. Çrregullimi themelor për shkak të baraspeshës së humbur dinamike në punën e zemrës është ngritja e shtypjes diastolike të mbushjes dhe zvogëlimi i vëllimit efektiv arterial. Mekanizmat kompensatorë, marrin pjesë në zhvillimin e çrregullimeve të cilët përcjellin dekompenzimin.

Vëllimi i zvogëluar efektiv arterial i gjakut e shtonë stimulimin simpatik me vazokonstrikcion, kurse vazokonstrikcioni e keqëson ngarkimin me shtypje dhe më tej e vështirëson punën e zemrës. Çrregullimi hemodinamik në veshkë përparon. Për shkak të qarkullimit të zvogëluar në veshke, filtrimi glomerular zvogëlohet, por frakcioni filtrues është i ngritur për shkak të konstrikcionit kryesisht të arteriolës eferente. Në dekompenzimin e rëndë të zemrës për shkak të zvogëlimit të mëtejmë të vëllimit efektiv arterial, zë fill konstrikcioni i arteriolës aferente, kështu që gjendja e dështimit para-pararenal e veshkëve kalon në dështimin pararenal të veshkëve (azotemia pararenale, shih kapit. e 28-të, I). Qarkullimi i zvogëluar i gjakut nëpër veshkë intensifikon tajimin e reninës, krijimin e angiotenzinës II dhe tajimin konsekuent të aldosteronit, kështu që zhvillohet aldosteronizmi dytësor (shih kapit. e 9-të, VII. A1b).

Zvogëlimi i vëllimit efektiv arterial dhe i angiotenzinës II e stimulojnë tajimin e hormonit antidiuretik. Ky tajim shpesh rritet jopërshtatshëm, ndërsa angiotenzina II me veprimin qendror e intensifikon edhe ndiesinë e etjes. Me veprimin e përbashkët të këtyre mekanizmave, në organizëm mbahet natriumi, uji si dhe rritet vëllimi i lëngut jashtëqelizor, e kjo është parakusht për krijimin e edemeve.

Rritja e vëllimit të lëngut jashtëqelizor rritë shtypjen sistemike të mbushjes. Për këtë arsye rritet ardhja venoze, e me këtë edhe shtypja në atriume. Kështu, rritet shtypja mushkërore apo sistemike dhe zhvillohet ngecja mushkërore dhe sistemike venoze. Për shkak të ngritjes së shtypjes venoze ngritet shtypja hidrostatike në kapilarë dhe intensifikohet filtrimi i lëngut në hapësirën mesqelizore. Pranë rritjes së vëllimit të lëngut jashtëqelizor, kjo kontribuon në zhvillimin e edemës. Edemën e rritë edhe ajo që shtypja e ngritur sistemike

venoze pengon qarkullimin e limfës në ductus thoracicus. Zhvendosja e lëngut prej gjakut në hapësirën mesqelizore e zvogëlon vëllimin e gjakut në qarkullim, e kjo përmes mekanizmave të përshkruar edhe më tej rritë mbajtjen e natriumit dhe ujit. Varësisht nga ajo se a është dekompenzimi i zemrës kryesisht i anës majtë, djathtë apo i dyanshëm, do të zhvillohet edema e mushkërive apo edemet e gjeneralizuara.

D. ÇRREGULLIMET E PËRGJITHSHME GJATË DEKOMPENZIMIT TË ZEMRËS

Dekompenzimi i zemrës e çrregullon funksionin e tërë organizmit. Këto çrregullime janë pasojë e perfuzionit të zvogëluar dhe hipoksisë, çrregullimeve nervore dhe humorale të nxitura me insuficiencën e zemrës, mbajtjes së natriumit dhe ujit, si dhe rritjes së vëllimit të lëngut jashtëqelizor, shtypjes venoze dhe grumbullimit të lëngut në hapësirën mesqelizore. Këto çrregullime, në organet e veçanta manifestohen në mënyra të ndryshme.

1. Truri

Në insuficiencën e zemrës, posaçërisht nëse janë të ngushtuara enët e gjakut me ndryshimet aterosklerotike, qarkullimi i zvogëluar i gjakut shkakton hipoksi edhe në tru. Pasojë janë çrregullimet psikike, nga të habiturit dhe dobësimi i përqëndrimit e deri te çrregullimet e shkallës së ndryshme të vetëdijes.

2. Mushkëritë

Në fazën fillestare të insuficiencës së zemrës, rezerva e zvogëluar e zemrës pengon aktivitetin fizik. Kjo manifestohet me ndiesinë e frymëmarrjes së vështirësuar dhe dispnesë më rastin e angazhimit më të vogël se ai normal. Mekanizmi i zanafillës së dispnesë nuk është i qartë. Njëri nga shkaqet është ngacmimi i shtuar i frymëmarrjës, për shkak të hipoksisë. Shkaku tjetër është ngacmimi i mekanoreceptorëve mushkëror juksta-alveolarë (receptorët-J) me grumbullimin mesqelizor të lëngut, kurse i treti është puna e rritur gjatë frymëmarrjes, po ashtu për shkak të grumbullimit të lëngut në intersticiumin mushkëror dhe zvogëlimit të relaksimit të mushkërive. Puna e rritur gjatë frymëmarrjës, pranë furnizimit të zvogëluar të muskujve respiratorë me oksigjen, shkakton lodhje, gjë që po ashtu i kontribuon dispnesë.

Në dekompenzimin e anës së majtë të zemrës, dispnea keqësohet në pozitën e shtrirë, meqë rritet ardhja e gjakut prej këmbëve dhe qarkullimit splanhnik në parabarkushen e djathtë, e me këtë edhe ngecja në qarkullimin mushkëror. Me të ulur të pacientit, dispnea dobësohet. Kjo formë e dispnesë quhet *ortopnea*. Gjatë fjetjes së natës, aktiviteti i zvogëluar simpatik, aktiviteti i frenuar i qendrës respiratore dhe pozita e shtrirë përnjëherë mund të shkaktojnë dispne e cila e zgjon pacientin. Kjo është dispnea paroksizmale e natës.

Krahas ngecjes në mushkëri, zhvillohet edema mushkërore, së pari intersticiale (mesqelizore), e pastaj ajo alveolare. Patogjeneza e edemës kardiogjene mushkërore hollësisht është përshkruar në kapit. e 27-të, III. A1).

Kohëzgjatja e zgjatur e qarkullimit midis mushkërive dhe trurit, mund të jetë shkak i frymëmarrjes periodike të Cheyne-Stokes-it (shih kapit. e 27-të, IV).

3. Veshkët

Çrregullimet e funksionit të veshkëve gjatë zhvillimit të insuficiencës së zemrës i kemi përshkruar (fig. 25-42). Në dekompenzimin e rëndë të zemrës për shkak të perfuzionit të zvogëluar të veshkëve, zhvillohet azotemia pararenale. Në fazën fillestare ngritet përqëndrimi i karbamidit në plazmë, meqë ai së bashku me ujin reabsorbohet në mënyrë më intensive. Kur të zërë fill konstrikcioni edhe i arteriolës aferens, zvogëlohet filtrimi glomerular, kështu që ngritet përqëndrimi i kreatininës në plazmë. Në insuficiencën e rëndë akute (shoku kardiogjen) me hipotension, që zgjatë një orë e më gjatë, mund të zhvillohet insuficienca akute e veshkëve në kuptimin e ngushtë të fjalës (shih kapit. e 28-të, IV. A).

4. Sistemi digjestiv

Në dekompenzimin e rëndë të zemrës, posaçërisht në atë të anës së djathtë, për shkak të ngecjes në venat mezenteriale dhe ngecjes limfatike, zhvillohet malabsorbimi, pranë humbjes së proteinave për shkak të transudatit nëpër murin e zorrëve (enteropatia me humbjen e proteinave). Andaj mund të zhvillohet hipoproteinemia e cila i keqëson edemet. Çrregullimet e qarkullimit mezenterik, mund të shkaktojnë edhe infarktin e zorrëve.

5. Mëlçia

Ngecja venoze dhe limfatike, posaçërisht në dekompenzimin e anës së djathtë të zemrës, për shkak të ngecjes dhe hipoksisë shkaktojnë rritjen e mëlçisë. Kjo i çrregullon funksionet e mëlçisë dhe ngritë përqëndrimin e bilirubinës së lirë dhe të konjuguar, kështu që pranë dekompenzimit të zemrës mund të zhvillohet edhe verdhëza. Është zvogëluar edhe zbërthimi i aldosteronit në mëlçi, e kjo krahas tajimit të shtuar, rritë përqëndrimin e tij në gjak dhe keqëson mbajtjen e ujit dhe kripërave.

6. Muskujt

Qarkullimi i zvogëluar i gjakut dhe hipoksia në muskuj, shkaktojnë dobësimin dhe lodhjen më të shpejtë.

Me këtë, në insuficiencën e zemrës kufizohet aktiviteti fizik dhe kursehet funksioni i zemrës, por edhe inkuadrohen të gjitha pasojat negative të inaktivitetit (atrofia muskulare).

IX. Testet për vlerësimin e funksionit të zemrës

Funksionin e dobësuar të zemrës, mund ta njohim dhe ta vlerësojmë vrazhdë në bazë të të dhënave anamnestike (dispnea, mostolerimi i angazhimit, dhembja anginoze e lidhur për angazhim, palpitacioni) dhe shikimit klinik (shenjat e dekompenzimit të zemrës). Për vlerësimin sipërfaqësor të aftësisë funksionale në praktikën klinike përdoret ndarja të cilën e ka rekomanduar Shoqata e kardiologëve të Nju Jorkut (New York Heart Association), e njohur me shkurtesat NYHA. Sipas kësaj ndarjeje, sëmundjet e zemrës klasifikohen në katër shkallë funksionale. Personi i cili nuk ka pengesa subjektive të zemrës as gjatë angazhimeve më të mëdha, i përket grupit të pacientëve të *shkallës së parë.* Në *shkallën e dytë,* janë ata të cilët kanë pengesa vetëm gjatë angazhimit më të madh fizik. Në *shkallën e tretë,* paraqiten shenjat e mostolerancës edhe të angazhimit të vogël, të përditshëm. Në *shkallën e katërt* ekziston dispnea dhe shenjat klinike të dekompenzimit të zemrës edhe në qetësi. Kufijt e këtyre shkallëve nuk është lehtë gjithëherë të vërtetohen meqë varen nga vlerësimi subjektiv i pacientit dhe mjekut. Përveç kësaj, gjatë mjekimit këto shkallë ndryshohen. Rezultatet e mjekimit më së shpeshti klinikisht edhe vlerësohen në bazë të ndryshimit të shkallës së NYHA pas mjekimit të ndërmarrë, p.sh. kirurgjik.

Simptomet klinike të aftësisë së zvogëluar funksionale të zemrës, manifestohen kur është e zvogëluar pjesa më e madhe e rezervës së zemrës dhe kur të dështojnë mekanizmat e saja kompensatore. Për këtë arsye, kërkojmë edhe treguesit tjerë të cilët bëjnë të mundshëm zbulimin e aftësisë së zvogëluar funksionale të zemrës në fazën e hershme të sëmundjes. Për këtë ekzistojnë shenjat e drejtpërdrejtë dhe të tërthortë, për të cilët kemi shkruar në këtë kapitull.

Madhësia e vëllimit minutor, indeksit të zemrës, vëllimit goditës frakcionit hudhës (angl. ejection) (përqindja e vëllimit diastolik të cilin barkushja e hudhë në sistolë), vëllimit sistolik dhe diastolik të ventrikujve, lartësia dhe sjellja e shtypjeve, frekuenca e pulsit, shpenzimi i oksigjenit dhe përqëndrimi i laktateve në gjak, janë tregues të cilët qysh në gjendjen bazike (qetësisë) të të ekzaminuarit mund të sugjerojnë në dobësimin e funksionit të zemrës. Shpesh me përcjelljen e tyre (me matje) vetëm me testet e ngarkimit do të zbulojmë vlera patologjike. Treguesit e përmendur, por edhe një varg të indeksave të tjerë të funksionit që mund të llogariten nga këto matje, mund të fitojmë pjesërisht me metodat joinvazive, kurse pjesërisht me metodat invazive të ekzaminimit. Pos pakëndshmërisë për shkak të futjes së kateterit në enët e gjakut dhe në hapësirat e zemrës, ekzaminimet invazive janë edhe rrezik i caktuar, kështu që në personat e njëjtë nuk mund të përdoren aq shpesh si ato joinvazivet.

Dobia praktike e vlerësimit të hershëm dhe sa më të saktë të funksionit të zemrës është marrja e vendimit për zgjedhjen e mjekimit, posaçërisht atij kirurgjik, në fazën më të volitshme të sëmundjes.

A. PERIUDHAT SISTOLIKE TË BARKUSHES SË MAJTË

Nëse prej kohëzgjatjes së sistolës së gjithëmbarshme elektromekanike (prej fillimit të depolarizimit elektrik të barkushes e deri në fund të hudhjes së gjakut në sistolë) të barkushës së majtë merret koha e hudhjes së gjakut (LVET - angl. left ventricle ejection time), fitohet kohëzgjatja e të ashtuquajturës periudhë parahudhëse (PEP - angl. preejection period). Kjo periudhë përfshinë intervalin elektromekanik (prej fillimit të depolarizimit të barkushës e deri te kontrakcioni izometrik) dhe fazën izometrike të sistolës. Kohëzgjatjen e gjithëmbarshme të sistolës, më së shpeshti e ndryshojnë disa medikamente si psh. adrenergjikët dhe digitalisi. Mirëpo, në kohëzgjatjen e PEP dhe LVET veprojnë faktorë të ndryshëm, dhe atë më së shpeshti me veprim të kundërt në të dytë. Funksioni i zvogëluar i barkushes së majtë, pa marrë parasysh shkakun, zgjatë periudhën e parahudhjes (PEP), kurse shkurton kohën e hudhjes së gjakut (LVET). Andaj, llogaritja e raportit PEP/LVET, konsiderohet si test shumë i dobishëm i aftësisë funksionale të barkushës së majtë (normalisht është 0,42 apo më pak).

Shpjegimi fispatologjik i zgjatjes së kohës së periudhës parahudhëse gjatë dobësimit të barkushës së majtë, kryesisht i përshkruhet zvogëlimit të shpejtësisë së rritjes së tendosjes muskulare në fazën izometrike të sistolës. Shkurtimi i kohëzgjatjes së hudhjes (LVET) gjatë insuficiencës së zemrës, para së gjithash i përshkruhet zvogëlimit të shkallës së shkurtimit të miofibrileve. Kohëzgjatja e hudhjes shpreh raportin e vëllimit goditës ndaj vëllimit diastolik të barkushes së majtë, e jo vlerën apsolute të vëllimit goditës. Mirë përputhet me vlerën e frakcionit hudhës. LVET, mund të jetë i shkurtuar kur vëllimi goditës është akoma në kufijtë e normales, por frakcioni hudhës, si edhe LVET, në këto raste është i ulur.

Në vlerësimin klinik të vlerave të periudhave sistolike duhet për të qenë i kujdesshëm, meqë njëkohësisht mund të veprojnë më shumë faktorë të cilët kanë veprime të kundërta në kohëzgjatjen e periudhave të veçanta të sistolës.

Kohëzgjatja e sistolës më së shpeshti matet nga elektrokardiogrami, fonokardiogrami dhe kurba e pulsit karotid, njëkohësisht të regjistruar (fig. 25-44).

B. TESTI I NGARKIMIT FIZIK (ERGOMETRIA)

Ergometria sot është metoda më shpesht e përdorur për ekzaminimin e rezervës së zemrës. Me nocionin *rezerva e zemrës* kuptojmë rritjen më të madhe të vëllimit minutor të zemrës. Është e njohur se vëllimi minutor i zemrës së personave të rinj në gjendjen e stresit mund të rritet, varësisht nga të ushtruarit, për katër deri në gjashtë herë. Cilido shkak i cili pengon zemrën që të vë në qarkullim sasinë e nevojshme të gjakut për nevojat e organizmit në kushtet e dhëna, e zvogëlon rezervën e zemrës. Shkak i këtij zvogëlimi, mund të jetë anomalia e lindur apo e fituar e zemrës (kthimi i gjakut, dëmtimi i valvulave), dëmtimi parësor apo dytësor i miokardit (miokarditet, miokardiopatitë), sëmundja ishemike e zemrës etj. Meqë ekziston një diapazon i madh i rezervës së zemrës, mund të ekzistojnë edhe çrregullimet më të mëdha kardiovaskulare e që të mos manifestohen simptomet e sëmundjes, gjegjësisht

indekset e zvogëluara të aftësisë së zemrës në gjendjen e qetësisë, apo gjatë aktivitetit të kufizuar të përditshëm. Si shembull mund të shërbejë sëmundja obstruktive e enëve koronare të gjakut. Në te mund të ekzistojnë edhe obstrukcione më të mëdha (ngushtime) të enëve të veçanta koronare të gjakut apo të degëve të tyre, kurse në qetësi megjithatë të mos ketë tregues klinikë, elektrokardiografikë, as tregues tjerë hemodinamikë (vëllimi minutor) të funksionit të zvogë-luar të zemrës. Këta do të tregohen vetëm në shkallën e caktuar të ngarkimit. Kjo është arsyeja që në praktikën klinike numri më i madh i ergometrive bëhet pikërisht për shkak të zbulimit të sëmundjes ishemike të zemrës dhe përcaktimi i shkallës së aftësisë funksionale të saj.

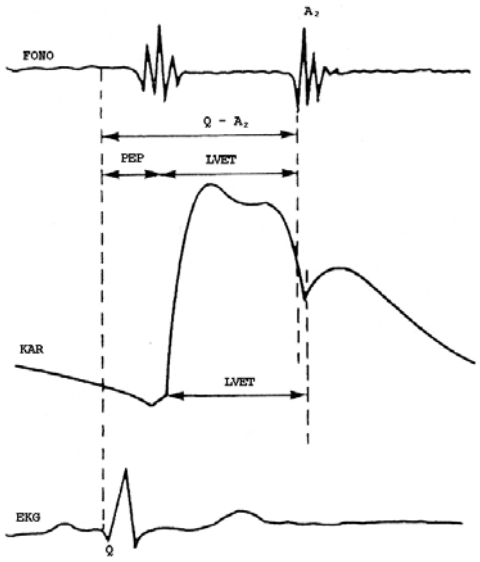


Figura 25-44. *Paraqitja shematike e matjes së intervaleve sistolike: FONO = fonokardiogrami; KAR = kurba e pulsit të arteries karotide (karotidogrami); EKG = elektrokardiogrami; A_2 = komponenta aortale e tonit të dytë të zemrës; I = incizura; Dallimi kohor midis A_2 dhe I është rreth 0,03 s, kurse e shënon vonimin e valës së pulsit në vendin e regjistrimit të karotidogramit. PEP = (Q - A_2) - LVET. PEP = periudha parahudhëse (prej angl. preejection period). LVET = koha e hudhjes nga barkushja e majtë (prej angl. left ventricle ejection time).*

Përgjigja normale e zemrës në ngarkim, është rezultat i veprimit të përbashkët të rritjes së frekuencës, stimulimit adrenergjik dhe mekanizmit të Frank-Starlingut. Gjatë ngarkimit të lehtë të vëllimit minutor vëllimi mund të rritet nëse ndonjëri prej këtyre mekanizmave është i frenuar. Mirëpo, në kushtet e punës maksimale muskulore, nëse dështon cilido nga tre mekanizmat e përmendur, do të zvogëlojë vëllimin minutor të zemrës.

Kur i ekzaminuari është në ritmin sinusal, frekuenca e zemrës ngritet proporcionalisht me intensitetin e ngarkimit. Me rritjen e ngarkimit, rritet edhe shpenzimi i oksigjenit. Frekuenca e pulsit dhe shpenzimi i oksigjenit rriten paralelisht deri në kufirin e caktuar, që arrihet më rastin e ngarkimin më të madh për personin e ekzami-nuar. Frekuenca më e madhe e pulsit dhe shpenzimi i oksigjenit varen nga mosha, gjinia dhe të ushtruarit e të ekzaminuarit. Personat më të moshuar arrijnë vlera më të vogla. Femrat kanë për 30% më të vogël shpenzimin maksimal të oksigjenit, kurse frekuenca më e madhe e pulsit për personat e të dyja gjinive është e njëjtë apo për femra është vetëm pak më e ultë. Me ngritjen e frekuencës së zemrës rritet edhe shpenzimi i oksigjenit në vet miokardin, kurse shpenzimi i rritur kërkon qarkullim më të madh nëpër enët koronare. Ky është edhe shkak pse me testin e ngarkimit ekzaminojmë edhe qarkullimin koronar, gjegjësisht e zbulojmë ekzistimin dhe shkallën e sëmundjes ishemike të miokardit. Meqë shpenzimi i oksigjenit në miokard pos nga frekuenca varet edhe nga rezistenca periferike, vlerën e saj mund ta fitojmë tërthorazi nga shumëzimi i frekuencës së zemrës me lartësinë e shtypjes sistolike. Të gjitha shkaqet të cilat ngrisin rezistencën periferike (dhe si pasojë shtypjen sistolike), apo rrisin frekuencën e zemrës, për shkak të nevojës së rritur të miokardit për oksigjen, qysh edhe në ngarkimin më të vogël shkaktojnë simptome klinike (dhembja prekordiale - stenokardia) apo elektrokardiografike (spostimi i segmentit ST për më shumë se 1 mm nën vijën izoelektrike) që janë karakteristikë për sëmundjen ishemike të zemrës. Për shkaqe të njëjta në rastin e shkallës së njëjtë të sëmundjes obstruktive të arterieve koronare, tolerimi i angazhimit do të jetë më i madh nëse zvogëlohet (me ushtrime, me medikamente), frekuenca e zemrës apo rezistenca periferike.

Në testin e ngarkimit është e nevojshme një kohë (3-6 min), që zemra të adaptohet në kushtet e reja dhe të arrijë gjendjen e baraspeshës (angl. steady state) pran shkallës së caktuar të angazhimit fizik. Në gjendjen e baraspeshës është i unifikuar shpenzimi i oksigjenit dhe frekuenca e pulsit. Kjo baraspeshë humbet në rastin e ngarkimit maksimal. Për shkak të pamundësisë së rritjes së mëtejme të shpenzimit të oksigjenit, rritet metabolizmi anaerob dhe për këtë arsye përqëndrimi i laktateve në gjak. Sa më i madh që të jetë dëmtimi i funksionit të zemrës, aq më i vogël do të jetë ngarkimi maksimal, të cilin i ekzaminuari mund ta tolerojë. Në muskujt, të cilët marrin pjesë në testin e ngarkimit, zë fill vazodilatimi dhe zvogëlohet rezistenca pranë vazokonstrikcionit të njëkohshëm në pjesët tjera të organizmit (pos në arteriet koronare dhe të trurit). Rritet ardhja e gjakut venoz në zemër dhe ngritet shtypja mesatare arteriale, dhe atë në llogari të shtypjes sistolike e cila me intensitetin e ngarkimit ngritet në mënyrë progresive, ndërsa ndryshimet e shtypjes diastolike janë të vogla (nuk janë më të mëdha se 1,3 kPa). Zvogëlimi patologjik i shtypjes mesatare arteriale në ngarkim konsiderohet si shenjë me specificitet të lartë të sëmundjes së përparueshme të miokardit. Përkundër kësaj, ngritja përtej mase e shtypjes është shenjë për ndërprerjen e ngarkimit.

Ngarkimi mund të jetë statik dhe dinamik.

1. Ngarkimi statik

Bëhet për shembull në formë të shtrëngimit të fortë, të zgjatur me dorë të instrumentit përkatës i cili bënë rezistencë. Rezistenca e tillë relativisht e lehtë shkakton rritje të padukshme të shumëzimit të frekuencës dhe shtypjes sistolike dhe mund të jetë e mjaftueshme edhe pse vetëm në personat me rezervë theksueshëm të zvogëluar të zemrës. Për shembull, mund të shkaktojë dhembje anginoze te personat me sëmundje të rëndë ishemike të miokardit. Ngarkimi statik përdoret kryesisht vetëm në rastet kur nuk është e mundur të bëhet ngarkimi dinamik.

2. Ngarkimi dinamik fizik

Bëhet në tri mënyra: me testin me shkallë, biciklete-ergometër apo me shiritin e pafund.

a) Testi në shkallë

I ekzaminuari me shpejtësi të dhënë ngjitet dhe zbret në dy shkallë me lartësi të njohur (i ashtuquajturi testi i dy shkallëve). Me ngritje të peshës së trupit të vet në lartësi të dhënë me shpejtësi të caktuar, i ekzaminuari kryen punë të matshme. Mungesë e metodës është vështirësia e mbajtjes së shpejtësisë së njëjtë të ngritjes, e cila ndikon dukshëm në masën e punës së kryer. Personat më të moshuar, më vështirë e bëjnë këtë test për shkak të përqëndrimit të angazhimit në gjunj dhe në kërdhokëlla. Testi rëndom nuk e mundëson vlerësimin me ngarkimin më të lartë, pos në personat me tolerancë të ulët për angazhim.

b) Testi në biciklletë-ergometër

I ekzaminuari me shpejtësi të caktuar i sjellë pedalet e biciklletës së fiksuar në vend. Rezistenca e sjelljes së pedaleve arrihet me mënyrë mekanike apo elektro-magnetike. Me rritjen e rezistencës, rritet puna e nevojshme për sjelljen e pedaleve. Vështirësitë në ekzekutimin e testit paraqiten te personat, të cilat nuk dinë të ngajnë biciklletën, kështu që vështirë e harmonizojnë mbajtjen e baraspeshës dhe sjelljen unifo-rme të pedaleve. Pos kësaj, shpejtësia e sjelljes së pedaleve varet nga i ekzaminuari dhe nga dëshira e tij për të bashkëpunuar në ekzekutimin e testit.

c) Testi në shiritin e pafund

Elektromotori në nivelin e dyshemesë apo me pjerrtësi të caktuar e lëvizë shiritin e pafund me shpejtësi të caktuar. I ekzaminuari ecë në vend me shpejtësi me të cilën shiriti i lëvizë nën këmbë, kurse mbahet për mbajtëse të fiksuar. Përkundër testeve tjera, shpejtësia e punës (të ecurit) në këtë nuk varet nga dëshira e të ekzaminuarit. Meqë në punë janë të inkuadruara që të dyja këmbët, torzo dhe që të dy duart në mënyrë që dinë edhe personat e paushtruar, shiriti i pafund mundëson arritjen e shpenzimit më të madh të oksigjenit.

Mënyra e ekzekutimit rëndom është e shkallëzuar (secila "shkallë" - niveli i njëjtë i ngarkimit - zgjatë 1 - 6, më së shpeshti 3 minuta), pa ndërprerë apo me ndërprerje me pushime midis secilës rritje të ngarkimit. Ngarkimi rritet deri në vlerat maksimale apo submaksimale (rreth 90% të maksimales), nëse testi nuk duhet ndërprerë më herët për shkak të ndonjë dukurie patologjike (mostoleranca e angazhimit - lodhjes, të mbushurit frymë, uljes së shtypjes, aritmisë, dhembjes anginoze, mjegullimit, ndryshimeve ishemike në EKG). Sa më e vogël që është rezerva e zemrës, i ekzaminuari në ngarkimin më të vogël duhet ndërprerë testin. Shkalla e tolerancës së angazhimit dhe paraqitja e ndryshimeve patologjike gjatë testit shpesh ka vlerë diagnostike, por edhe prognostike. Për shembull, në sëmundjen ishemike të zemrës, dhembja anginoze në ngarkimin e vogël është shenjë prognostikisht e pavolitshme.

C. EHOKARDIOGRAFIA

Ehokardiografia është metodë joinvazive, në të cilën për ekzaminimin e ndryshimeve anatomike dhe funksionale të zemrës dhe enëve të gjakut shfrytëzojmë ultrazërin. Valët e ultrazërit depërtojnë nëpër inde dhe lëngje me shpejtësi të

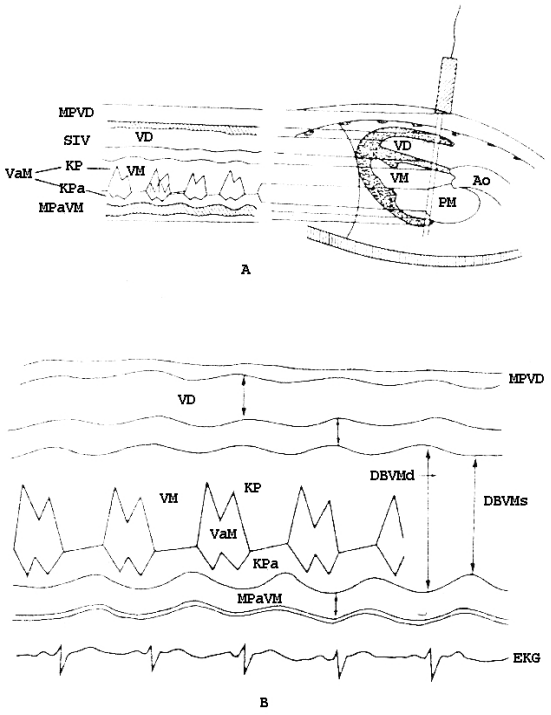


Figura 25-45. *Ehokardiografia njëdimensionale (mënyra-M). (A) Vizatimi shematik i xhirimit të zemrës në nivelin e valvulës mitrale. Në vizatim, nga ana e majtë shihet lëvizja e zemrës në sistolë dhe diastolë. (B) Vizatimi shematik i ehokardiogramit të xhiruar në prerjen e njëjtë si në figurën A. Janë shënuar vendet e matjeve të dimensioneve të brendshme të barkushes së majtë në sistolë dhe diastolë (domethënia e këtyre dimensioneve është përshkruar në tekst).*
VD = ventrikuli i djathtë; VM = ventrikuli i majtë; SIV = septumi interventrikular; VM = valvula mitrale; KP = kuspisi i përparm; KPs = kuspisi i pasëm; MPsVM = muri i pasëm i ventrikulit të majtë; MPVD = muri i përparmë i ventrikulit të djathtë; DBVMd = diametri i brendshëm i VM në diastolë; DBVMs = diametri i brendshëm i VM në sistolë.

caktuar. Kur të hasin në kufijt e dy indeve me dendësi të ndryshme, një pjesë e valëve reflektohet dhe kthehet prapa në shndërruesin prej të cilit janë emituar. Valët e reflektuara shndërrohen në impulse elektrike, të cilat mund të shënohen në osciloskop apo me shkruesin përkatës në letër. Meqë shpejtësia e ultrazërit për mediumin e caktuar është e njohur dhe e përhershme, është e mundur të matet largësia midis dy strukturave nga të cilat reflektohen valët e ultrazërit. Më rastin e përdorimit të të ashtuquajturës teknikë njëdimensionale, valët e reflektuara në osciloskop apo në trakë prezentohen sikur pika. Boshti horizontal i osciloskopit apo shiritit i përgjigjet kohës, kurse ajo pingule thellësisë së indit, nga i cili zëri është reflektuar. Pikat në rafshin pingul të reflektuara nga muri i arterieve apo barkusheve për shkak të pulsimit në sistolë, apo në diastolë japin figurën e lëvizjes, M-prezentimi (M - shkurtesë prej angl. motion, që do të thotë lëvizje). Me teknikën

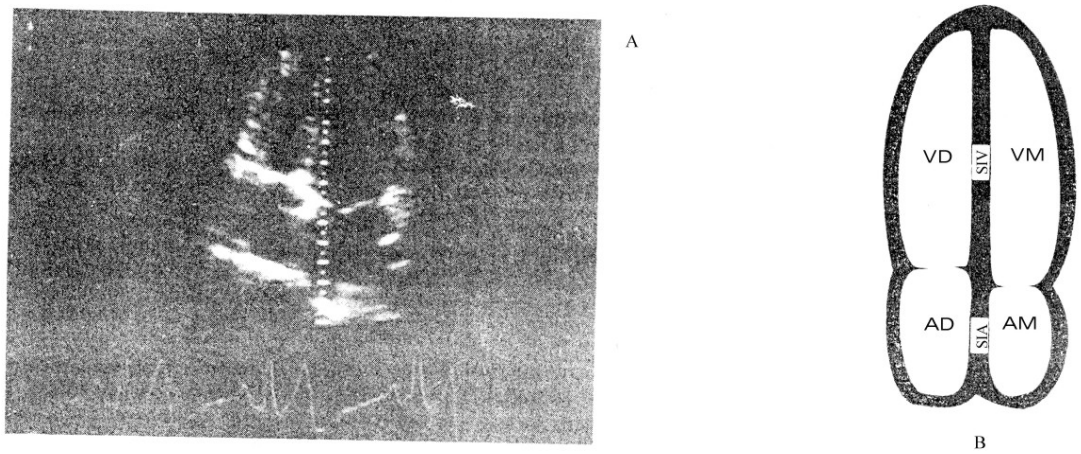


Figura 25-46. *Ehokardiografia dydimensionale. (A) . Fotografia e personit të shëndoshë; prerja e njohur me emrin "katër hapësira". (B) Vizatimi shematik i fotografisë. VD = ventrikuli i djathtë; VM = ventrikuli i majtë; AM = atriumi i majtë; SIA = septumi interatrialç SIV = septumi interventrikular.*

njëdimensionale, mund t`i ekzaminojmë pjesët e ndryshme të zemrës dhe raportin e ndërsjellë, si dhe t`i masim madhësitë e shumëta. Për vlerësimin e hemodi-namikës më të vlefshmit janë dimensionet e hapësirave të zemrës (posaçërisht barkushes së majtë) në diastolë dhe sistolë (fig. 25-45). Nga këto ndryshime mund t`i llogarisim vëllimet e barkusheve në sistolë, vëllimin goditës, frakcionin hudhës dhe shpejtësinë mesatare të shkurtimit të fibrileve cirkumferetike të barkusheve. Të gjithë këta tregues të hemodinamikës, deri vonë kanë mundur të fitohen vetëm me metoda invazive.

Teknika dydimensionale e ehokardiografisë (fig. 25-46), mundëson xhirimin e prerjes së zemrës në rrafshe të ndryshme. Kjo e mundëson analizën e strukturave anato-mike në zemër (valvulat, septumi, muret), raportet hapë-sinore të këtyre formacioneve dhe vështrimi i lëvizjeve të tyre gjatë punës së zemrës. Vështrimi dhe fotografimi i mureve të barkushes së majtë gjatë sistolës dhe diastolës mundëson zbulimin e ndryshimeve në lëvizjen e pjesëve të veçanta të mureve (hipokinezia, akinezia, diskinezia) dhe fryerjet aneurizmatike të murit, të cilat mund të lajmërohen në sëmundjen ishemike të miokardit.

Ç. TESTET RADIOIZOTOPIKE

Me aplikimin e radioizotopit të përshtatshëm dhe pajisjes përkatëse për shënimin e kalimit të tij nëpër zemër (angiokardiografia radionuklide) dhe me ndihmën e llogaritësit elektronikë, mund të llogariten treguesit e ndryshëm, të nevojshëm për vlerësimin e funksionit të zemrës. Më së shpeshti llogaritet fraksioni hudhës i barkushes së majtë në qetësi dhe në ngarkim. Zemra e shëndosh e rritë frakcionin hudhës në ngarkim për rreth 10%. Nëse në personat e testuar frakcioni hudhës (i cili në qetësi mund të jetë normal), pas ngarkimit përkatës nuk rritet (apo bile edhe zvogëlohet), me siguri mund të mendojmë për sëmundjen e përparuar të zemrës.

Teknika specifike e xhirimit të qarkullimit të gjakut në miokard (scincigrafia perfuzive e miokardit) pranë përdorimit të radionuklidit përkatës (p.sh. taliumit-201), mundëson zbulimin e çrregullimit të perfuzionit në vendet e veçanta të miokardit, karakteristikë për sëmundjen obstruktive të arterieve koronare. Zvogëlimi i perfuzionit të rajoneve të veçanta të miokardit mund të gjejmë qysh në qetësi apo pas ngarkimit. Për shkak të çmimit të lartë të pajisjes dhe izotopeve, këto teste tani për tani përdoren vetëm për diagnostikë dhe vlerësimin e funksionit të zemrës në sëmundjen ishemike të zemrës.

D. KATETERIZIMI I ZEMRËS

Kateterizimi i zemrës është metodë invazive për ekzaminimin e zemrës. Nëpër një venë në dorë apo këmbë futet kateteri në zemrën e djathtë, arterien mushkërore dhe degët e saja (kateterizimi i djathtë). Nëpër arterien në dorë apo këmbë në mënyrë retrograde në anën e majtë të zemrës futet kateteri (kateterizimi i majtë). Rruga e kateterit përcjellet me rentgen. Kateterizimi i djathtë është e mundur të bëhet me kateterin special "notues" dhe pa ndihmën e rentgenit ("mikrokateterizimi").

Nëpër kateter mund të marrim mostrën e gjakut për analizën e saturimit të gjakut arterial dhe venoz me oksigjen, prej cilës do pjesë nëpër të cilat kalon kateteri. Nga saturimi i gjakut arterial dhe venoz me oksigjen, pranë shpenzimit të njohur të oksigjenit dhe përmbajtja e hemoglobinës në gjak, me metodën e Fick-ut (e njohur nga fiziologjia), mund të llogarisim vëllimin minutor, indeksin e zemrës, vëllimin minutor, madhësinë e kthimit majtë-djathtë apo djathtë-majtë të gjakut. Të gjithë këta tregues mund të llogariten në kushtet bazale dhe pas testit të ngarkimit (në biciklетë-ergometër).

Me ndihmën e kateterit, mund t`i masim shtypjet në cilëndo hapësirë të zemrës, arterie mushkërore apo aortë. Matja e shtypjeve në qetësi dhe ngarkim jep të dhëna shumë të dobishme mbi punën e zemrës (p.sh. gradienti i shtypjes, shtypja e barkushës së majtë në fund të diastolës, shtypja "e zënë" në enët kapilare mushkërore, etj.).

Përmes kateterit në hapësirat e zemrës, mund të injektohet mjeti i kotrastit të jodit dhe në fotografitë e bëra me shpejtësi të madhe (angiokardiografia) të analizohet lëvizja e kontrastit në

sistolë dhe diastolë (p.sh. regurgitimi në grykën insuficiente). Hija e hapësirës së zemrës e mbushur me kontrast (posaçërisht e barkushës së majtë) në sistolë dhe diastolë e mundëson matjen e dimensioneve të barkusheve dhe llogaritjen e vëllimit sistolik dhe diastolik, si dhe fraksionit hudhës.

26

Çrregullimet e shtypjes dhe qarkullimit të gjakut

Përmbajtja

I. Çrregullimet e vëllimit minutor të zemrës (A. Shmallcel e I. Mohaçek) ... 702
A. ÇRREGULLIMET E RREGULLIMIT TË VËLLIMIT GODITËS ... 702
1. Ngarkimi vëllimor ... 702
a) Rëndësia hemodinamike e ngarkimit vëllimor ... 702
b) Çrregullimet e ngarkimit vëllimor ... 703
2. Ngarkimi me shtypje ... 703
3. Funksioni sistolik i zemrës ... 704
4. Funksioni diastolik i zemrës ... 704
B. ÇRREGULLIMET E RREGULLIMIT TË FREKUENCËS SË ZEMRËS ... 704
C. GJENDJET ME VËLLIMIN E ZVOGËLUAR MINUTOR TË ZEMRËS ... 705
1. Ngarkimi i zvogëluar vëllimor ... 705
2. Ngarkimi i rritur me shtypje me zvogëlimin e vëllimit minutor ... 705
3. Çrregullimet e funksionit sistolik dhe diastolik të barkusheve ... 705
4. Çrregullimet e ritmit të punës së zemrës ... 705
Ç. GJENDJET ME VËLLIM TË RRITUR MINUTOR TË ZEMRËS ... 705
II. Çrregullimet e shtypjes arteriale (A. Shmallcel e I. Mohaçek) ... 706
A. HEMODINAMIKA E SHTYPJES ARTERIALE ... 706
B. DISA FAKTORË FISPATOLOGJIK TË SHTYPJES ARTERIALE ... 708
C. FISPATOLOGJIA E HIPERTENSIONIT ARTERIAL ... 708
1. Hipertensioni esencial ... 708
a) Etiologjia dhe patogjeneza e hipertensionit esencial ... 708
aa) Faktorët e ambientit ... 708
ab) Mekanizmat nervorë ... 709
ac) Vëllimi i gjakut, natriumi, veshkët ... 709
aç) Renina ... 709
ad) Bartja e natriumit dhe kaliumit nëpër membranë dhe ndryshimet në murin e enëve të gjakut ... 709
ae) Inzulina ... 710
b) Hemodinamika e hipertensionit esencial ... 710
2. Hipertensioni i shkaktuar me sëmundjen e veshkëve dhe të qarkullimit të veshkëve ... 710
a) Hipertensioni i shkaktuar me sëmundjen e parenhimit të veshkëve ... 711
b) Hipertensioni i shkaktuar me çrregullimin e qarkullimit nëpër arteriet e veshkëve (hipertensioni renovaskular) ... 711
3. Hipertensioni endokrin ... 712
4. Hipertensioni në sëmundjet e sistemit kardiovaskular ... 712
5. Format tjera të hipertensionit dytësor ... 713
6. Hipertensioni malinj ... 713
Ç. FISPATOLOGJIA E HIPOTENSIONIT ARTERIAL ... 714
1. Hipotensioni parësor (esencial) ... 714
a) Sindromi ortostatik ... 714
b) Reakcioni vazovagal ... 715
c) Hipotensioni konstitucional ... 715
2. Hipotensioni dytësor (simptomatik) ... 715
a) Hipotensioni endokrin ... 715
b) Hipotensioni në sëmundjet e sistemit kardiovaskular ... 715
c) Hipotensioni nervor ... 715
ç) Hipotensioni infektivo-toksik ... 716
d) Shkaqet tjera të hipotensionit ... 716
III. Çrregullimet e pulsit arterial dhe venoz (N. Jellaviq dhe D. Pllaninc) ... 716
A. PULSI ARTERIAL ... 716
1. Pulsi diferent (pulsus differens) ... 717
2. Pulsus alterans ... 717
3. Pulsus bigeminus ... 717
4. Pulsus parvus et tardus ... 717
5. Pulsus altus et celer (pulsi i Corigan-it) ... 718
6. Pulsi i dyfishtë (pulsus bisferiens) ... 718
7. Pulsi paradoksal (pulsus paradoxus) ... 718
B. PULSI DHE SHTYPJA VENOZE JUGULARE ... 719
1. Fibrilimi i atriumeve ... 720
2. Vala e lartë a ... 720
3. Insuficienca trikuspidale ... 720
4. Lidhja majtë-djathtë ... 720
5. Perikarditi kostriktiv ... 720
IV. Çrregullimet e perfuzionit lokal të indeve (I. Tonkoviq e Z. Kruzhiq) ... 721
A. ÇRREGULLIMET E QARKULLIMIT PERIFERIK ARTERIAL ... 721
1. Ishemia kronike ... 721
2. Ishemia akute ... 722
3. Vaskulitet ... 723
4. Aneurizmat ... 723
5. Fistula arteriovenoze ... 723
6. Gjendjet angiospastike ... 724
B. ÇRREGULLIMET E QARKULLIMIT PERIFERIK VENOZ ... 724
1. Trombogjeneza venoze ... 724
2. Tromboza akute e venave të thella ... 725
3. Insuficienca e valvulave venoze ... 726
V. Testet për vlerësimin e shtypjes dhe qarkullimit të gjakut (A. Shmallcel) ... 728
A. TESTET HEMODINAMIKE ... 728
1. Testet me ngarkim ... 728
2. Eksperimenti i Vasalv-ës ... 729
3. Eksperimenti i Schellongut ... 730
4. Eksperimenti i refluksit hepatojugular ... 730
5. Ekzaminimi i ngacmueshmërisë së sinusit karotid ... 730
B. TESTET FARMAKOLOGJIKE PËR VLERËSIMIN E SHTYPJES DHE QARKULLIMIT TË GJAKUT ... 731
C. MATJA E SHTYPJES ARTERIALE ... 731

I. Çrregullimet e vëllimit minutor të zemrës

Vëllimi minutor i zemrës është baras me shumëzimin e vëllimit goditës dhe frekuencës së zemrës. Rëndom është 5-6 L/min, kurse në raport me sipërfaqen e trupit (indeksi i zemrës) në 95% të personave të shëndoshë është midis 2,8 dhe 4,2 L/min/m^2 (vlera mesatare 3,5 L/min/m^2). Vlerat më të ulëta se 2,5 L/min/m^2 janë patologjike, kurse në shok janë nën 2 L/min/m^2.

Vëllimi minutor rritet me ngarkimin fizik, krahas nevojës më të madhe të muskujve për oksigjen. Atëherë, krahas ngacmimit të simpatikusit dhe uljes së rezistencës periferike (autorregullimi!), rriten arrdhja venoze në zemër, frekuenca e zemrës dhe vëllimi goditës. Më rastin e ngritjes në këmbë, zë fill zhvendosja e pjesës së vëllimit të gjakut nga pjesët qendrore të qarkullimit në venat e këmbëve, e me këtë edhe zvogëlimi i ardhjes venoze në zemër, vëllimit goditës dhe minutor. Nxehtësia shkakton vazodilatimin e lëkurës dhe rritjen e vëllimit minutor. Të ftohtit po ashtu mund të rritë vëllimin minutor, gjë që shpjegohet me nevojat e shtuara metabolike të indeve në procesin e termorregullimit. Në shtatzëni zvogëlohet rezistenca periferike, ndërsa rritet frekuenca e zemrës, vëllimi goditës dhe minutor.

A. ÇRREGULLIMET E RREGULLIMIT TË VËLLIMIT GODITËS

Vëllimi goditës varet nga mbushja venoze e zemrës (ngarkimi vëllimor, parangarkimi, angl. preload), nga funksioni sistolik dhe diastolik i zemrës, nga rezistenca përkundër së cilës gjaku futet në qarkullim (ngarkimi me shtypje, ngarkimi plotësues, angl. afterload), si dhe nga madhësia e barkushës (fig. 26-1).

1. Ngarkimi vëllimor

Para së gjithash, varet nga arrdhja venoze e gjakut e me këtë edhe nga vëllimi i gjithëmbarshëm i gjakut (shtypja sistemike e mbushjes) dhe shpërndarjes së saj. Ardhja venoze në barkushen e majtë, varet nga funksioni i barkushes së djathtë, rezistenca në qarkullimin mushkëror dhe nga ndryshimet në valvulën mitrale.

a) Rëndësia hemodinamike e ngarkimit vëllimor

Ardhja e rritur venoze në barkushet e zemrës (manifestohet me shtypjen në barkushen e majtë në fund të diastolës, apo me shtypjen telediastoplike) e rritë gjatësinë e elementeve kontraktile të miokardit në fund të diastolës. Sipas ligjit të Frank-Starlingut (shih kapit. e 25-të, I. B), kjo shkakton rritjen e vëllimit goditës, por vetëm deri në kufirin e caktuar. Zgjatja e miofibrileve përtej pikës në të cilën kurba e funksionit të barkushes arrinë kulminacionin, nuk shkakton rritje të mëtejme të vëllimit goditës (fig. 26-2). Raporti midis mbushjes venoze të barkusheve dhe vëllimit goditës varet nga vetitë funskionale të barkusheve dhe tregohet me kurbat e funksionit të ventrikujve (fig. 26-2). Ventrikuli me kontraktilitet më të mirë ka kurbën e funksionit të zhvendosur në të majtë, kurse ventrikuli me kontraktilitet të dobësuar ka kurbë të ulët, të zhvendosur në të djathtë,

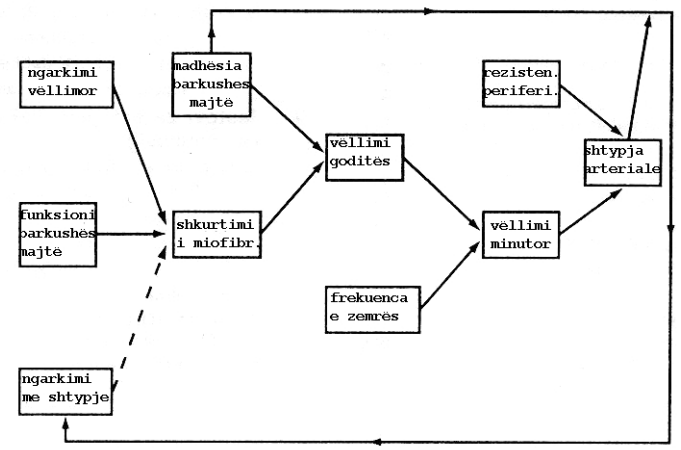


Figura 26-1. *Rregullimi i vëllimit minutor të zemrës dhe shtypjes arteriale. Vijat e plota shënojnë raportin pozitiv, ndërsa ato të ndërprera, raportin negativ.*

me vëllim më të vogël goditës, përkundër shtypjes më të madhe diastolike.

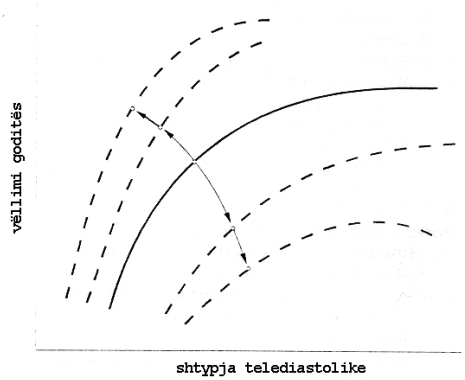


Figura 26-2. *Kurbat e funksionit të barkushës së majtë pranë raportit të pandryshuar të shtypjes dhe vëllimit. Vijat e ndërprera nën dhe djathtas nga kurba themelore (të shënuar me vijën e plotë), prezentojnë dobësimin e kontraktilitetit, kurse ato lartë dhe majtas rritjen e kontraktilitetit.*

Vetitë funksionale të barkushes në diastolë dhe faktorët e ndryshëm jashtëqelizorë e përcaktojnë raportin e vëllimit dhe shtypjes diastolike. Këtë e prezentojnë kurbat e Frank-Starlingut (fig. 26-3).

b) Çrregullimet e ngarkimit vëllimor

Humbja e përnjëhershme e vëllimit të gjakut zvogëlon ardhjen venoze, vëllimin minutor, e posaçërisht atë goditës. Stimulimi adrenergjik megjithatë e mbanë vëllimin minutor pranë humbjes së gjakut më të vogël se 15%, apo pranë zvogëlimit gradual të vëllimit të gjakut. Rritja e përnjëhershme e vëllimit të gjakut me transfuzion e rritë për një kohë të shkurtër ardhjen venoze, vëllimin minutor dhe shtypjen arteriale, por reflekset nervore kthejnë shpejtë këto vlera në normale.

Ardhjen venoze e rrisin edhe të gjitha gjendjet me rezistencën periferike, siç janë fistulat arteriovenoze, ductus arteriosus persistens, beriberi, sëmundja e Pagetit dhe ethet.

Zvogëlimi inspirativ i shtypjes intratorakale e rritë vëllimin e gjakut intratorakal, ardhjen venoze dhe vëllimin minutor. Ekspiriumi, pneumotoraksi tensional dhe kyçja në respirator me shtypje pozitive e zvogëlojnë vëllimin e gjakut intratorakal dhe ardhjen venoze. Konstrikcioni i venave në rastin e shqetësimeve, hiperventilimit apo me medikamente e rritë vëllimin intratorakal dhe minutor. Shtypja e zvogëluar e muskujve skeletorë në vena, anestezioni, nitroglicerina dhe simpatikolitikët i zgjerojnë venat dhe e zvogëlojnë ardhjen venoze në zemër.

Kontrakcioni i atriumeve posaçërisht është i rëndësishëm pranë hipertrofisë dhe gjendjet tjera me tërheqshmërinë e zvogëluar të miokardit.

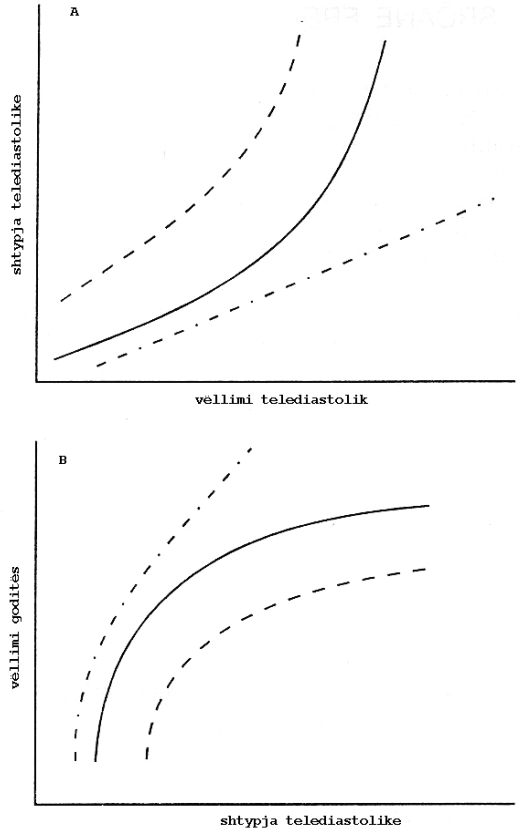


Figura 26-3. *(A) Raporti midis shtypjes dhe vëllimit në barkushen e majtë në fund të diastolës për tri barkushe të ndryshme. Vija e lartë e ndërprerë mund të shënojë barkushen e hipertrofuar me "tërheqshmëri" të zvogëluar, shtypja e së cilës ngritet përkundër rritjes së njëjtë të vëllimit të mbushjes diastolike si në dy barkushet tjera. (B) Krahas ngritjes së njëjtë të shtypjes telediastolike, barkushja me "zgjatshmëri" të zvogëluar më pak do të rritë vëllimin goditës sesa dy të tjerat.*

2. Ngarkimi me shtypje

Ngarkimi me shtypje është funksion i madhësisë së barkushes dhe shtypjes arteriale (fig. 26-1), e tërthorazi edhe tonusit të arterioleve, elasticitetit të aortës dhe arterieve të mëdha, si dhe viskozitetit të gjakut. Stenoza e aortes po ashtu e rritë ngarkimin me shtypje. Sipas ligjit të Laplace-it (shih kapit. e 25-të, VII. A), ventrikuli më i madh pranë shtypjes së njëjtë në hapësirë do të ketë tendosje më të madhe të murit sesa ventrikuli më i vogël. Mirëpo, ventrikuli më i madh, pranë shkurtimit më të vogël të elementeve kontraktile do të arrijë vëllim të njëjtë goditës, si edhe ventrikuli më i vogël me shkurtimin më të shprehur të miofibrileve. Ngarkimi i rritur me shtypje i zvogëlon amplitudat e lëvizjeve të murit të ventrikulit dhe frakcionin hudhës (raporti i shprehur me përqindje i vëllimit goditës dhe telediastolik). Zvogëlimi i ngarkimit me shtypje rritë vëllimin goditës siç e rritë shtimi i ngarkimit vëllimor.

Ngarkimi me shtypje bëhet përcaktues shumë i rëndësishëm i vëllimit minutor, në kushtet e dobësimit funksional të miokardit të barkushes së majtë (shih kapit. e 25-të, I. B). Ai mund të rritet për shkak të vazokonstrikcionit refleksiv, i cili përcjellë zvogëlimin e vëllimit minutor. Nëse me vazodilatatorë periferikë nuk arrihet zvogëlimi i ngarkimit me shtypje, atëherë vëllimi minutor edhe më tej do të zvogëlohet.

3. Funksioni sistolik i zemrës

Para së gjithash manifestohet si kontraktiliteti i miokardit të barkushes së majtë (shih kapit. e 25-të, I. A). Është nën ndikimin e nervave simpatikë, kateholamineve nga gjaku dhe frekuencës së zemrës, hipoksisë, ishemisë, acidozës, humbjes së indit kontraktil apo ndryshimeve në miokard. Stimulimi i miokardit përmes sistemit simpatoadrenergjik, krahas konstrikcionit venoz është mekanizëm i rëndësishëm kompensator në rastin e zvogëlimit të vëllimit minutor, për shkak të zvogëlimit të vëllimit të gjakut, dobësisë së miokardit, apo humbjes së kontrakcionit të atriumit.

Në njeriun e shëndoshë vëllimi minutor nuk është i kufizuar me kontraktilitetin e miokardit por me ardhjen venoze (fig. 26-4). Medikamentet me veprimin pozitiv inotrop dhe rritja e vëllimit të gjakut refleksivisht e zvogëlojnë stimulimin simpatik, kështu që vëllimi minutor nuk rritet përhershëm. Mirëpo, në gjendjet e dobësimit të zemrës, kontraktiliteti i dobësuar i miokardit e kufizon vëllimin minutor, kështu që medikamentet me veprim pozitiv inotrop e rrisin.

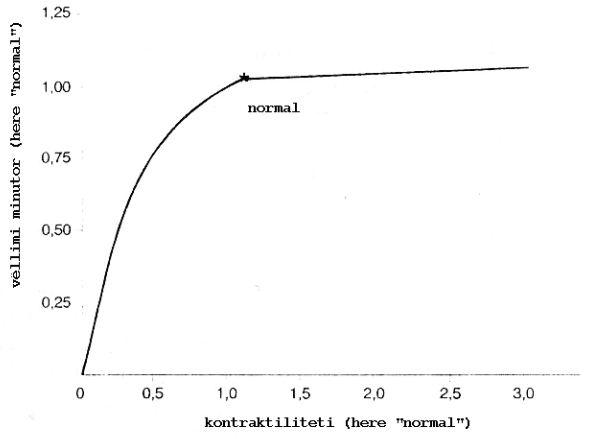


Figura 26-4. *Rritja e kontraktilitetit të miokardit te personat e shëndoshë, nuk e rritë dukshëm vëllimin minutor të zemrës.*

Për funksionin sistolik të barkushës së majtë, është i rëndësishëm edhe harmonizimi i kontrakcionit të pjesëve të veçanta të miokardit. Disharmonia mund të zërë fill për shkak të çrregullimit të aktivimit elektrik të miokardit, p.sh. pranë bllokut të degës së majtë, apo për shkak të pasojave të irigimit të pamjaftueshëm të pjesëve të veçanta të miokardit.

4. Funksioni diastolik i miokardit

Në vijimin hemodinamik të rregullimit të vëllimit minutor të zemrës, diastola në kuptimin kohor dhe funksional e lidhë ardhjen venoze dhe sistolën. Shpejtësia e uljës së shtypjes në barkushe në fazën e relaksimit izovëllimore, varet nga vetitë e ventrikulit, kështu që në miokardin e hipertrofuar dhe atë normal, mund të jetë e ndryshme. Faza e mbushjes së ventrikulit ndahet në fazat e mbushjes së shpejtë dhe të ngadalshme të ventrikujve, si dhe në fazën e kontrakcionit atrial. Raporti midis vëllimit të gjakut dhe shtypjes në barkushen e majtë në fund të diastoles, prezentohet me kurbat e raporteve të shtypjeve dhe vëllimeve (fig. 26-3) dhe rëndom është eksponencial. Forma dhe pozita e kurbës varet nga vetitë funksionale të miokardit dhe perikardit, mënyra e mbushjes së barkushes së majtë, shtypja e mbushjes së barkushes së djathtë, shtypja intrapleurale dhe intraperikardiale, qarkullimi koronar dhe relaksimi i ventrikulit (shih kapit. e 25-të, I. B dhe III). Për shembull, te pacienti me hipertrofi koncentrike të miokardit (ndryshimi i vetive funksionale të barkushes së majtë), është më e madhe ngritja e shtypjes diastolike në barkushe. Kur mbushja e zemrës është e zvogëluar (tamponada e perikardit, perikarditi konstriktiv), zvogëlohet edhe vëllimi goditës. Raporti shtypja-vëllimi ndryshon dhe krahas ardhjes së rritur të gjakut në barkushen e majtë në diastolen e hershme, p.sh. në insuficiencën aortale (mënyrën e ndryshuar të mbushjes diastolike të barkushes së majtë).

B. ÇRREGULLIMET E RREGULLIMIT TË FREKUENCËS SË ZEMRËS

Frekuenca e zemrës nuk ndikon dukshëm në rregullimin e vëllimit minutor të zemrës te njerëzit e shëndoshë në qetësi, por rritja e frekuencës është e rëndësishme për rritjen e vëllimit minutor më rastin e angazhimit. Vëllimi minutor i zemrës së shëndoshë, fillon të zvogëlohet pran tahikardisë më të madhe se 170 apo 180/min. Kjo, kryesisht është pasojë e mbushjes së zvogëluar diastolike të barkushes (diastola e shkurtër); atëherë është i zvogëluar edhe qarkullimi koronar (i cili është kryesisht diastolik). Rritja e frekuencës së zemrës e rritë lehtë kontraktilitetin (fenomeni i Bowditch-it), por pranë tahikardisë së shprehur dhe shkurtimit të sistolës kontraktiliteti mund të dobësohet. Te njerëzit më të moshuar dhe pacientët me sëmundje të zemrës, vëllimi minutor mund të zvogëlohet qysh pranë frekuencës së zemrës më të madhe se 120/min.

Në bradikardinë patologjike, p.sh. pranë bllokut të plotë atrioventrikular, qysh në qetësi mund të zvogëlohet

vëllimi minutor krahas humbjes së vetëdijes dhe dekompensimit të zemrës.

C. GJENDJET ME VËLLIMIN E ZVOGËLUAR MINUTOR TË ZEMRËS

1. Ngarkimi i zvogëluar vëllimor

Hipovolemia për shkak të gjakderdhjes së përnjëhershme, dehidratimit apo djegies e zvogëlon vëllimin minutor vetëm kur të tejkalohet mundësia e kompensimit me stimulim të simpatikusit dhe me tahikardi. Stimulimi simpatikus me centralizim të qarkullimit, mban shtypjen arteriale dhe perfuzionin adekuat të trurit dhe miokardit, edhe pas zvogëlimit të dukshëm të vëllimit minutor, por në rastet më të rënda, zhvillohet shoku hipovolemik. Në shokun septik, për shkak të çrregullimit të tonusit të enëve të vogla të gjakut në pjesët periferike të qarkullimit, mund të grumbullohet gjaku dhe të zvogëlohet ardhja në zemër.

Stenoza mitrale e kufizon mbushjen diastolike të barkushes së majtë, e me këtë edhe mundësinë e rritjes së vëllimit minutor. Kjo, posaçërisht vie në shprehje në rastin e angazhimit fizik.

2. Rritja e ngarkimit me shtypje me zvogëlimin e vëllimit minutor

Gjendje të këtillë gjejmë pranë hipertensionit arterial dhe stenozës së aortës. Pranë hipertensionit tani më të qëndrueshëm esencial me rezistencë të rritur periferike, vëllimi minutor i zemrës rëndom është i zvogëluar.

Mundësia e kufizuar e rritjes së vëllimit minutor në stenozën e aortës, posaçërisht është e dukshme gjatë angazhimit, me vazodilatim në muskuj (autorregullimi) dhe me zvogëlim të perfuzionit të trurit dhe atij koronar (me sinkopë dhe stenokardi!).

3. Çrregullimet e funksionit sistolik dhe diastolik të barkusheve

Pos sëmundjes koronare, sëmundjeve të miokardit me çrregullimet e valvulave dhe me hipertensionin arterial, sëmundjeve parësore dhe infiltrative të miokardit (kardiomiopatitë) edhe sëmundjet e perikardit e kufizojnë rritjen e vëllimit minutor të zemrës gjatë ngarkimit. Në rastin e dekompenzimit të shprehur të zemrës, vëllimi minutor është i zvogëluar qysh në qetësi, kurse e përcjell edhe vazokonstrikcioni periferik (ekstremitetet e ftohta, cianotike).

4. Çrregullimet e ritmit të punës së zemrës

Pos çrregullimeve të përshkruara të frekuencës së zemrës, pamundësia e rritjes së vëllimit minutor me rritjen e frekuencës, posaçërisht shprehet në gjendjet me vëllim të kufizuar goditës (stenoza aortale, apo mitrale). Ngritja e frekuencës mund të mungojë në rastin e formave të ndryshme të bllokut atrioventrikular, në sëmundjet e nyjës sinusale, në varshmërinë nga elektrostimulatori apo gjatë aplikimit të bllokatorëve të receptorëve β-adrenergjik.

Ekstrasistolet e shpeshta me vëllim të vogël apo të parëndësishëm goditës, për shkak të mbushjes së pamjaftuar diastolike, po ashtu mund të zvogëlojnë vëllimin minutor.

Ç. GJENDJET ME VËLLIM TË RRITUR MINUTOR TË ZEMRËS

Shkaku themelor i rritjes së vëllimit minutor të zemrës në aneminë kronike është zvogëlimi i ngarkimit me shtypje, për shkak të zvogëlimit të viskozitetit të gjakut dhe tonusit më të dobët të arterioleve. Ky tonus, dobësohet për shkak të ndikimit të sistemit autonom nervor, me gjasë si refleks në hipoksinë indore. Vëllimi minutor rritet për shkak të rritjes së vëllimit goditës, ndërsa frekuenca e zemrës është normale apo e ngritur vetëm lehtë. Në aneminë akute posthemoragjike, kur humbja e gjakut nuk është e shpejtë kështu që vëllimi intravaskular mund të kompensohet me zhvendosjen e lëngut nga hapësira mesqelizore (përndryshe zhvillohet shoku hipovolemik), zhvillohet anemia me vëllimin e rritur minutor, për shkak të stimulimit të shtuar simpatik dhe ngritjës së frekuencës së zemrës me ndryshime të vogla të vëllimit goditës.

Hipertireoza është shënuar me rritjen e vëllimit minutor me indeksin e zemrës në diapazon 5-7 L/min/m^2. Kjo ka bile katër shpjegime: a) Metabolizmi i rritur në inde shkakton vazodilatimin dhe zvogëlimin e rezistencës periferike, b) Lirimi i shtuar i nxehtësisë shkakton vazodilatimin në lëkurë, c) Hormonet e tireoidesë me veprim të drejtpërdrejtë në miokard e rrisin kontraktilitetin dhe frekuencën e zemrës dhe d) Është i theksuar ndikimi i sistemit simpatoadrenergjik në zemër dhe është e rritur ndieshmëria e miokardit në veprimin e kateholamineve nga gjaku. Vëllimi i rritur minutor te shumë pacientë me hipertireozë, jo vetëm që i plotëson nevojat e shtuara metabolike të indeve por është edhe më i madh se ato.

Fistula arteriovenoze sistemike (e lindur apo e fituar) e zvogëlon rezistencën periferike, ndërsa e rritë frekuencën, vëllimin goditës dhe atë minutor të zemrës.

Sindromi hiperkinetik rëndom shihet te njerëzit e rinj, ndërsa është i shënuar me vëllimin e rritur minutor (rreth 6,5 L/min.), me shtypje lehtë të ngritur sistolike dhe me shtypje normale mesatare arteriale, si dhe me rezistencë të zvogëluar periferike. Me gjasë zë fill për shkak të stimulimit të simpatikusit. Shërohet me sukses me bllokatorë të receptorëve β-adrenergjikë.

Mungesa e tiaminës (beriberi) e rritë vëllimin minutor me mekanizëm, i cili nuk është i shpjeguar plotësisht. Disa pacientë kanë nyje të dëmtuara simpatike, për çka

mund të zvogëlohet rezistenca periferike. Mungesa e vitaminës B_1 e ngadalëson edhe shndërrimin e piruvateve në acetil-CoA (shih kapit. e 6-të).

Te pacientët me *sëmundjen e Paget-it* (shih kapit. e 23-të. II. E), mund të rritet shumëfish qarkullimi nëpër ekstremitetet e përfshira. Qarkullimi i rritur i gjakut shpjegohet me perfuzionin e rritur të ashtit të sëmurë, mbase me shumë fistula të vogla arteriovenoze. Është i rritur edhe qarkullimi i gjakut nëpër lëkurë mbi ashtin e sëmurë.

Vëllimin e rritur minutor mund ta hasim krahas me *sëmundjet e mëlçisë* - cirozën dhe hepatitin infektiv. Kjo shpjegohet me ekzistimin e fistulave të imëta arteriovenoze në mëlçinë cirotike, qarkullimin mezenhimal dhe mushkëror, si dhe me vazodilatimin periferik, i cili zhvillohet për shkak të inaktivimit të zvogëluar të estrogjeneve dhe substancave vazodilatatore. Pos vazodilatimit, zhvillohet edhe hipoksemia e shkaktuar me fistulat arteriovenoze në mushkëri, kurse më rrallë edhe me kolaterale midis venave mushkërore dhe portale.

Vëllimi minutor, mund të jetë i rritur për shkak të mbajtjes së kripërave dhe hipervolemisë te pacientët me *glomerulonefritin akut*. Është e rritur shtypja arteriale dhe shtypja telediastolike në barkushen e majtë, kështu që mund të zhvillohet edema e mushkërive e cila nuk është pasojë e dobësimit të kontraktilitetit të zemrës, por e hipervolemisë. Te pacientët në hemodializë kronike, anemia, fistula arteriovenoze dhe gjendja hipermetabolike pranë uremisë, po ashtu mund të ngrisin vëllimin minutor.

Te pacientët me *sëmundjen kronike obstruktive të mushkërive,* vëllimi minutor mund të jetë i rritur për shkak të hipoksemisë e cila përcjellë infeksionin. Mirëpo, vëllimi minutor, shpesh është edhe i zvogëluar për shkak të rritjes së rezistencës në qarkullimin mushkëror dhe dekompenzimit të anës së djathtë të zemrës.

Ethet e rrisin vëllimin minutor duke rritur nevojat metabolike të indeve.

Vëllimi minutor mund të jetë i rritur te pacientët me *policitemia vera,* gjë që korelon me hipervoleminë.

Vëllimin e rritur minutor mund ta gjejmë edhe pranë *sindromit karcinoid*. Rezistenca periferike është e zvogëluar, ndërsa serotonina nga tumori e rritë drejtpërdrejtë kontraktilitetin e miokardit.

Te personat shprehimisht të trashë, vëllimi minutor ka tendencë kah vlerat më të larta, por vetëm proporcionalisht me rritjen e peshës dhe shpenzimit të oksigjenit.

II. Çrregullimet e shtypjes arteriale

A. HEMODINAMIKA E SHTYPJES ARTERIALE

Shtypja arteriale është e përcaktuar me raportin e ndërlikuar të faktorëve të varshëm midis veti - punës së zemrës, vetive të sistemit enor të gjakut, vëllimit të lëngut brenda dha jashtë enëve, si dhe viskozitetit të gjakut.

Mekanizmat e rregullimit të shtypjes arteriale, mund t`i ndajmë në ato nervore, vëllimore, humorale (para së gjithash renina) dhe adrenale. Të gjithë janë të lidhur midis veti (fig. 26-5), e kjo është posaçërisht e rëndësishme për shpjegimin e çrregullimeve të kontrollit të shtypjes arteriale.

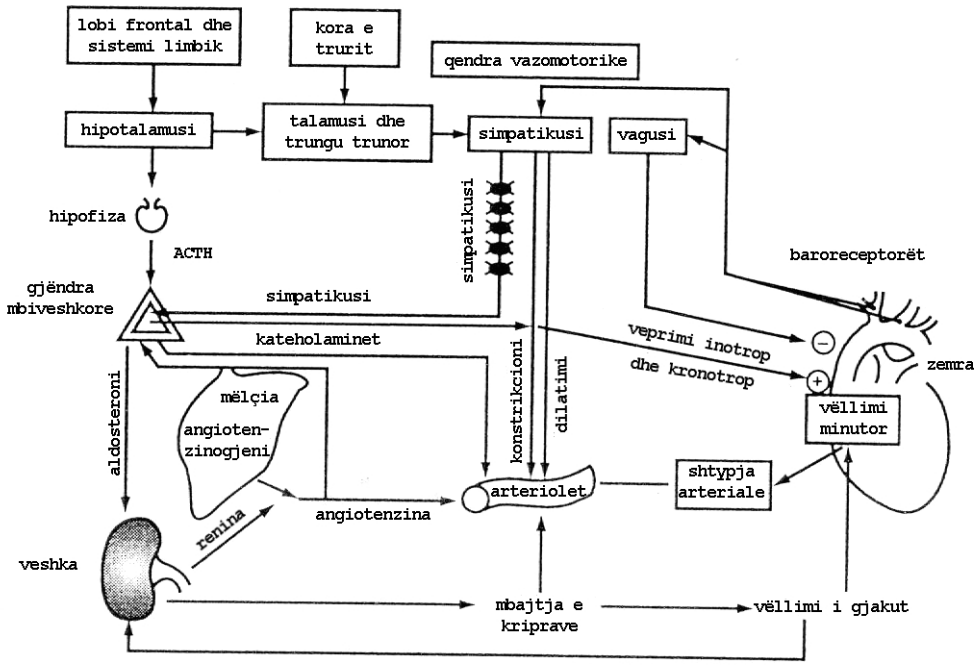


Figura 26-5. *Mbikëqyrja e shtypjes arteriale.*

B. DISA FAKTORË FISPATOLOGJIKË TË SHTYPJES ARTERIALE

Vëllimin e gjakut në qarkullim e përcakton vëllimi minutor i zemrës. Është i lidhur drejtpërdrejtë me metabolizmin e natriumit dhe ujit, e me këtë edhe i varshëm nga funksioni i veshkëve dhe tajimi i aldosteronit. Kur te personat me veshkët e shëndosha shtypja arteriale ngritet, do të rritet edhe diureza dhe eliminimi i natriumit derisa zvogëlimi i vëllimit të gjakut në qarkullim nuk ta kthen shtypjen në normale. Përkundër kësaj, në rastin e hipotensionit mbahen uji dhe kripërat, e me këtë rritet vëllimi i gjakut në qarkullim. Ky është mekanizmi bazal i homeostazës së shtypjes arteriale në periudhën më të gjatë meqë mekanizmat nervorë për disa ditë përshtaten në vlerën e re të shtypjes dhe kështu përfundojnë së vepruari.

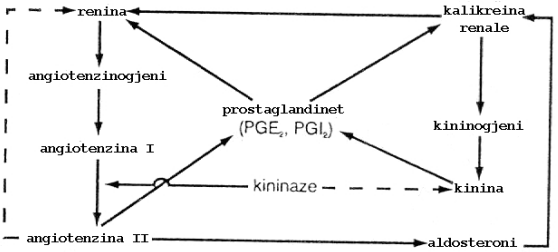


Figura 26-6. *Prezentimi i ndikimit të sistemit kalikreinë-kininë, reninë-angiotenzinë dhe prostaglandineve. Vijat e plota shënojnë aktivimin, kurse ato të ndërprera inaktivimin.*

Vazokonstrikcioni i kushtëzuar me stimulimin e simpatikusit, e më vonë edhe ndryshimet strukturale të arteriolave te pacientët me hipertensionin esencial, rrisin rezistencën në qarkullimin veshkor të gjakut. Me këtë, natriureza përkatëse arrihet vetëm pran vlerave më të larta të shtypjes arteriale, sesa që është e nevojshme te personat normotensivë. Çrregullimi i rregullimit vëllimor të shtypjes arteriale, është principi themelor në zanafillën e hipertensionit veshkor.

Midis mekanizmave humoralë të rregullimit të shtypjes arteriale, më i rëndësishmi është *sistemi reninë-angiotenzinë-aldosteron*. Perfuzioni i zvogëluar i indit të veshkës është stimulues për tajimin e reninës; këtë tajim përmes β-receptorëve e stimulon edhe sistemi simpatik. Angiotenzina II e lehtëson lirimin e transmitorëve nervorë në mbaresat e nervave simpatikë, kurse vepron edhe tërthorazi në sistemin nervor qendror.

Sistemi kalikreinë-kininë është i lidhur me sistemin reninë-angiotenzinë (fig. 26-6). Në rregullimin e shtypjes arteriale, kininet nuk shkaktojnë vazodilatimin sistemor, por veprimet u janë lokalizuar në inde. Pranë vazodilatimit në indin e veshkës nxitojnë ekskretimin e natriumit me frenimin e drejtpërdrejtë të transportit të natriumit në pjesën distale të nefronit dhe me ndryshimin e gradientit osmotik të palcës së veshkëve. Kalikreina stimulon tajimin dhe aktivimin e reninës; kininet e intensifikojnë sintezën e prostaglandineve me veprim vazodilatator (fig. 26-6).

Besohet se prostaglandinet në murin e enëve të gjakut dhe në veshkë, drejtpërdrejtë marrin pjesë në rregullimin e shtypjes së gjakut, por edhe ndikojnë në sistemet tjera rregullatore (fig. 26-7). Në përgjithësi, ato e dobësojnë veprimin e vazokonstriktorëve midis të cilëve edhe

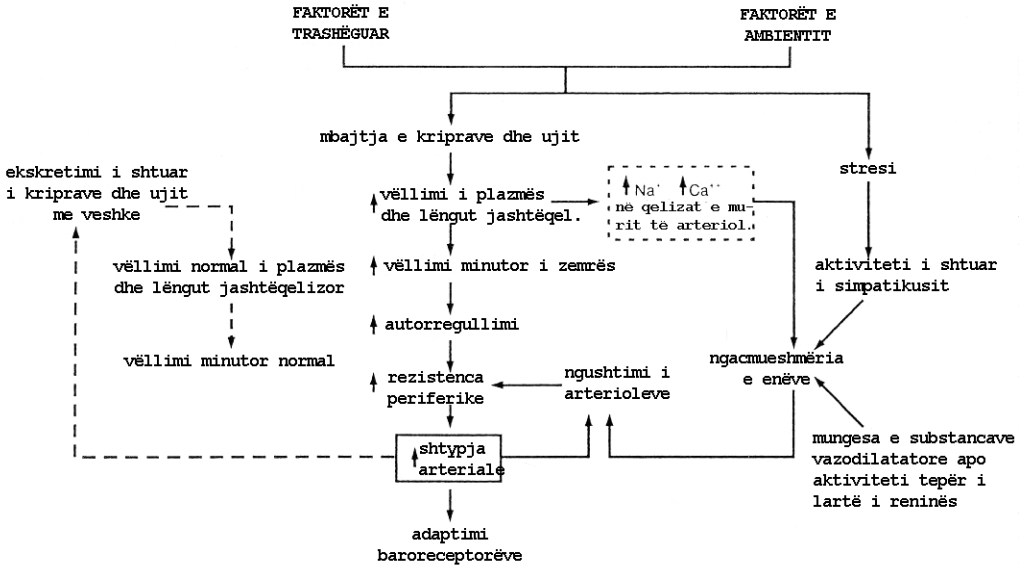


Figura 26-7. *Shema e përgjithshme e patogjenezës së hipertensionit esencial. Vija e këputur sugjeron në atë se hipertensioni së pari rritë ekskretimin e kripërave dhe ujit, gjë që e kthen vëllimin e plazmës dhe vëllimin minutor të zemrës në normale. Më vonë ata shpesh janë të zvogëluar.*

noradrenalinës, kurse në palcën e veshkëve, në të cilën janë në përqëndrim të lartë, veprojnë edhe si vazodilatatorë lokalë dhe si natriuretikë të fortë (posaçë-risht prostaglandina E apo PGE). Veprimi antihipertensiv i prostaglandineve është më i fortë sesa ai hipertensiv, ndërsa zvogëlimi i sintezës së PGE_2 në veshkë, mund të jetë faktor etiologjik te pacientët me hipertensionin esencial dhe renal (shih kapit. e 10-të, III. B3).

C. FISPATOLOGJIA E HIPERTENSIONIT ARTERIAL

Sipas definicionit të Organizatës Botërore Shëndetësore, vlerat hipertensive të shtypjes arteriale janë prej 21,3/12,7 kPa apo më të larta, ndërsa vlerat në diapazon 18,7/12,0 - 21,2/12,6 kPa, konsiderohen si vlera kufitare.

Sipas shkakut, hipertensioni arterial mund të shënohet si *esencial*, prejardhja e së cilit nuk është e njohur, apo *dytësor* i cili është pasojë e çrregullimit të caktuar patogjenik. Hipertensioni dytësor mund të jetë pasojë e sëmundjes së parenhimit të veshkës (hipertensioni renal), çrregullimit të qarkullimit të gjakut të veshkës (hipertensioni renovaskular) dhe sëmundjet e sistemit endokrin dhe kardiovaskular. Mund të jetë edhe e kushtëzuar në mënyrë neurogjene, apo si dukuri përcjellëse e veprimit të barërave (hipertensioni jatrogjen).

Pavarësisht nga shkaku, hipertensioni arterial është i rëndësishëm në zhvillimin e sëmundjeve të zemrës, sëmundjeve të sistemit enor të gjakut, sistemit nervor qendror dhe të veshkeve. Më këtë rast, janë të rëndësishme lartësia e shtypjes së gjakut dhe kohëzgjatja e hipertensionit. Hipertensioni arterial e shpejton paraqitjen e infarktit të miokardit dhe trurit. Te shumë hipertonikë trashen muret e barkushes së majtë (hipertrofia koncentrike), kështu që mbushja diastolike është e vështirësuar dhe e mundshme vetëm pran shtypjes së rritur në hapësirën e barkushes, e kjo bartet edhe në qarkullimin e mushkërive. Në fund, mund të dobësohet funksioni sistolik i barkushes së majtë (kontraktiliteti), ndërsa vet hapësira gjithnjë e më tepër zgjerohet (hipertrofia ekscentrike). Për dilatimin e barkushes së majtë, posaçërisht janë të predispozuar personat e trashë.

1. Hipertensioni esencial

Hipertensioni esencial është ai, etiologjia e të cilit (prejardhja) është e pasqaruar. E shënon shpeshtësia e madhe (një e pesta e banorëve të rritur të vendeve të zhvilluara) dhe pjesa e dukshme në mesin e të gjithë hipertensioneve (9/10).

a) Etiologjia dhe patogjeneza e hipertensionit esencial

Ekzaminimet epidemiologjike dhe klinike, tregojnë se hipertensioni esencial është grup i çrregullimeve të cilët me mekanizmat e ndryshëm patogjenikë mund të shkaktojnë ngritjen e shtypjes arteriale. Në këto çrregullime marrin pjesë faktorët e trashëguar dhe të ambientit të rrezikut, të cilët i rrisin gjasat e zhvillimit të hipertensionit esencial, kurse nuk është e domosdoshme të jenë të kyçur në zanafillën e hipertensionit në pacientët e veçantë.

Hipertensioni esencial shpesh është i lidhur me aktivitetin e rritur simpatik, trashësinë, hiperinsulinizëm, si dhe me përqëndrime jonormale plazmatike të lipoproteineve. Këto veti, krahas hipertensionit pëbëjnë fenotipin mesatar të hipertensionit esencial, në të cilin pacientët e veçantë përfshihen vetëm me gjasat e caktuara varshëm nga mosha, gjinia, raca dhe vetitë tjera. Hipertensioni esencial është sëmundje tipike e shoqërisë së industrializuar. Rëndom, së pari paraqitet në moshën midis 30 dhe 50 vjeçare; 70 - 80% të pacientëve kanë hipertension në anamnezën familjare (përkundër 40% të pacientëve me hipertensionin dytësor), gjë që qartë e sugjeron pjesëmarrjen e faktorëve të trashëgimit. Me gjasë predispozicionin e trashëguar e japin mutacionet e numrit më të madh të gjeneve, të cilët tash për tash nuk janë të vërtetuar.

aa) Faktorët e ambientit

Faktorët më të rëndësishëm të rrezikut të ambientit, të cilët lidhen me zanafillën e hipertensionit esencial janë marrja e tepruar e kripërave, teprica energjetike e ushqimit, aktiviteti i pamjaftuar fizik, stresi psikosocial dhe alkoolizmi.

Shpeshtësia e hipertensionit esencial në popullatë është proporcionale me marrjen e kripërave me ushqim. Në popullatat primitive të Amazonisë, Afrikës dhe midis Eskimëve të cilët marrin më pak se 10 mmol kripë në ditë, hipertensioni esencial është gati i panjohur. Popullatat e zhvilluara të Perëndimit, me marrjen e rreth 200 mmol kripë në ditë, kanë edhe shpeshtësinë e lartpërmendur të hipertensionit esencial. Ajo është edhe më e lartë në Japoni ku hahet shumë peshku i kripur. Në popullatën e cila merr shumë kripë, zhvillimi i hipertensionit është i lidhur me marrjen e gjatë të sasisë më të madhe të kripës. Duket se veprimi i kripës në ushqim është i lidhur edhe me mungesën e njëkohshme të kaliumit dhe kalciumit.

Teprica energjike e ushqimit dhe aktiviteti i zvogëluar fizik, shkaktojnë trashje. Pandieshmëria e pastajme në insulinë dhe hiperinsulinemia (shih kapit. e 5-të, II. B3), kanë rëndësi të veçantë në zhvillimin e hipertensionit esencial (shih më vonë).

Pjesëmarrja e faktorëve psikosocial në patogjenezën e hipertensionit është shumë e ndërlikuar. Këta mund të veprojnë si stresorë (shih kapit. e 1-rë, II. F. fig. 1-5), apo tërthorazi duke formësuar mënyrën e jetesës, që i konvenon zhvillimit të hipertensionit esencial (marrja e tepruar e ushqimit, kriposja e tepërt e ushqimit, zvogëlimi i aktivitetit fizik, alkoolizmi). Duket se stresin psiko-

social e rritë marrja e kripës. Supozohet se në këto rrethana hipertensionet zënë fill në atë mënyrë që stresi e rritë aktivitetin simpatik, kurse marrja e shtuar e kripës rritë përgjigjen vazokonstriktore të arterioleve. Alkoolizmi është dy herë më i shpeshtë në mesin e pacientëve me hipertension esencial, sesa në mesin e personave normotensivë, kështu që edhe marrja e alkoolit merret si faktor i rrezikut të hipertensionit esencial.

ab) Mekanizmat nervorë

Ekzistojnë disa mekanizma nervorë, të cilët mund të nxisin dhe mbajnë hipertensionin arterial: çrregullimi i rregullimit qendror të aktivitetit simpatik, veprimi i adrenalinës nga gjaku dhe disharmonia e receptorëve α dhe β-adrenergjikë.

Çrregullimi i rregullimit të aktivitetit simpatik në sistemin nervor qendror, që në moshën e rinisë së hershme gradualisht çon kah zhvillimi i hipertensionit arterial, kurse ndryshimet dytësore në periferinë e sistemit të enëve mbajnë shtypjen e lartë. Faktorët psikosocialë përmes strukturave telencefalike mund të veprojnë në aktivitetin e qendrës vazomotorike e cila pos kësaj është nën ndikimin e stimulimeve aferente nga periferia dhe të angiotenzinës.

Adrenalina qarkulluese që lirohet në gjendjet e "stresit" me veprimin në receptorët-β parasinaptikë e shton lirimin e noradrenalinës në mbaresat simpatike.

Mbizotërimi i α-receptorëve simpatikë me veprim vazokonstriktorë mbi β-receptorët me veprim vazodilatatorë shkakton rritje të rezistencës periferike.

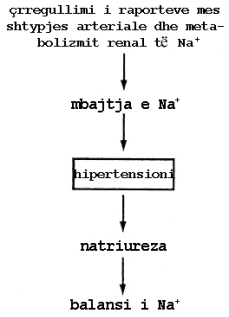


Figura 26-8. *Roli i veshkës në zënafillën e hipertensionit esencial.*

Në zhvillimin e hipertensionit esencial mbizotëron rritja e vëllimit minutor të zemrës mbi rritjen e rezistencës periferike (shih fig. 26-11). Atëherë me gjasë mbizotëron veprimi i β-receptorëve simpatikë me rritjen e vëllimit minutor, kurse në fazën e mbajtjes së hipertensionit është dominant veprimi i α-receptorëve me rritjen e rezistencës periferike.

ac) Vëllimi i gjakut, natriumi dhe veshkët

Merret se për ekskretimin renal të natriumit në personat me hipertension esencial, është e nevojshme shtypja më e lartë se ajo normale. Me fjalë të tjera, pacientët me hipertension esencial e mbajnë baraspeshën e natriumit krahas shtypjes më të madhe arteriale (fig. 26-8). Për shkak të baraspeshës së mbajtur të natriumit, nuk rritet vëllimi i lëngut jashtëqelizor. Rolin e veshkëve në hipertensionin esencial e tregon edhe transplantimi i veshkëve. Kur marrësit normotensiv i transplantohet veshka e hipertonikut esencial, ai bëhet hipertonik. Në të kundërtën, hipertensioni humb kur hipertonikut esencial i transplantohet veshka e dhënësit normotensiv.

aç) Renina

Në pacientët me hipertensionin esencial, mund të gjenden aktivitete të larta (5-15% të pacientëve), normale (50-70%) apo të ulëta (15-30%) të reninës në plazmë (fig. 26-9). Aktiviteti i reninës shpesh është i ngritur në hipertenikët e rinj me rritje të vëllimit minutor të zemrës dhe me përqëndrim më të lartë të noradrenalinës në gjak. Adrenalina dhe noradrenalina qarkulluese, krahas veprimit të simpatikusit përmes β-receptorëve, nxisin tajimin e reninës. Aktiviteti i ulët është më i shpeshtë te hipertonikët e moshuar me rezistencë të rritur periferike. Shpjegimi i këtyre vrojtimeve është i vështirësuar me faktin se aktiviteti i reninës është më i shprehur në moshë.

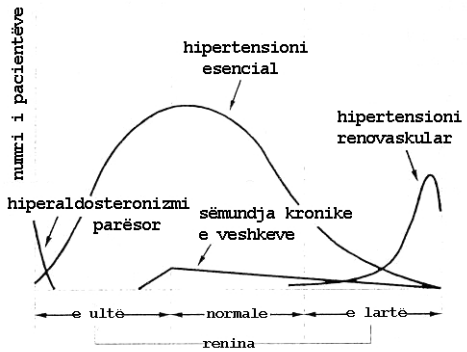


Figura 26-9. *Prezentimi i aktivitetit të reninës në format e ndryshme të hipertensionit. Në ordinatë është pjesa e pacientit për secilën formë të hipertensionit, varësisht nga aktiviteti i reninës në ta.*

ad) Bartja e natriumit dhe kaliumit nëpër membrana dhe ndryshimet në murin e enëve të gjakut

Të dhënat e shumëta sugjerojnë se çrregullimi i bartjes së natriumit dhe kaliumit nëpër membrana, mund të shkaktojë përqëndrimin e rritur brendaqelizor të natriumit. Te shumica e pacientëve në mënyrë të trashëguar është zvogëluar kotransporti Na-K, bartja e cila hudhë Na^+ nga qeliza. Çrregullimet e funksionit të pompës së Na-K më shumë manifestohen pranë marrjes së rritur të natriumit me ushqim.

Po ashtu është konstatuar zvogëlimi i afinitetit të pompës Na-K për Na^+ si dhe këmbimi i shtuar Na-Na (matet si kundërbartje Na-Li). Këto çrregullime bashkarisht e rrisin përmbajtjen brendaqelizore të Na^+ me rritjen konsekuente brendaqelizore të përmbajtjes së Ca^{++} (për shkak të këmbimit të zvogëluar të Na^+/Ca^{++}, shih kapit. e 25-të, I. A2). Rritja e përqëndrimit brendaqelizor të Ca^{++} rritë ngacmueshmërinë e qelizave të muskulaturës së lëmuar të arterioleve me përgjigjen më të fortë vazokonstriktore në ngacmimet adrenergjike.

ae) Insulina

Hiperinsulinemia, e cila është e shpeshtë te pacientët me hipertensionin esencial, është pasojë e pandieshmërisë në insulinë, para së gjithash të muskujve skeletorë. Janë të shumtë mekanizmat me të cilët pandieshmëria në insulinë dhe hiperinsulinemia mund ta rrisin shtypjen arteriale, por nuk është konstatuar se cili nga ata vërtetë është efikas në patogjenezën e hipertensionit esencial. Për shembull (fig. 26-10) insulina rritë reabsorbimin renal të Na^+ dhe aktivitetin adrenergjik, ndërsa pandieshmëria në insulinë zvogëlon aktivitetin e pompës Na-K. Me veprim të përbashkët këto çrregullime shkaktojnë hipertension arterial. Lidhshmëria e pandieshmërisë në insulinë, hiperinsulinemisë dhe hipertensionit pasqyrohet me shpeshtësi të lartë (50%), të hipertensionit arterial në mesin e pacientëve me sëmundjen e sheqerit të tipit 2.

b) Hemodinamika e hipertensionit esencial

Te personat e rinj me hipertension kufitar, të lehtë apo labil (vetëm ngritja e përkohshme e shtypjes arteriale), shpeshëherë gjejmë rritje mesatare të vëllimit minutor, rritje të frekuencës dhe vëllimit goditës (fig. 26-11). Rritja e vëllimit goditës është pasojë e kontraktilitetit të rritur të miokardit dhe centralizimit të gjakut nga venat sistemike në zemër, qarkullimin mushkëror dhe në arterie. Vëllimi i gjithëmbarshëm i gjakut në qarkullim bile tregon luhatje kah zvogëlimi.

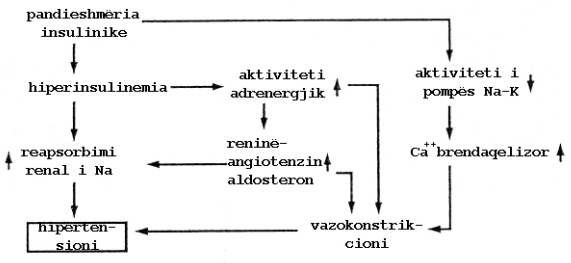


Figura 26-10. *Roli i hiperinsulinemisë në zënafillën e hipertensionit esencial.*

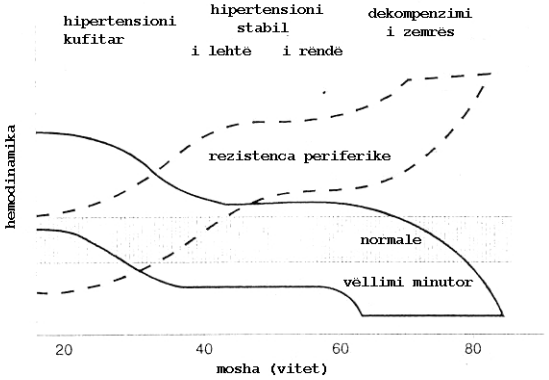


Figura 26-11. *Hemodinamika e stadeve të zhvillimit të hipertensionit arterial, duke filluar nga hipertensioni me vëllimin e madh minutor të zemrës, deri te hipertensioni me vëllimin e zvogëluar minutor dhe me rezistencë të lartë periferike.*

Veti tjetër themelore e fazës parë (e ashtuquajtur zhvillimore) të hipertensionit esencial, është rezistenca normale periferike. Baza e përbashkët patogjenike e fazës zhvillimore nuk është e qartë deri në fund; dihet se është i sforcuar stimulimi adrenergjik dhe mbizotërimi i simpatikusit ndaj parasimpatikusit.

Krahas hipertensionit esencial mesatarisht të rëndë apo të rëndë (në të ashtuquajturën fazë e mbajtjes së hipertensionit të vendosur arterial), hemodinamika rëndom ndryshohet (fig. 26-11). Rezistenca periferike është e rritur, së pari për shkak të vazokonstrikcionit adrenergjik dhe ndryshimeve funksionale dhe më vonë për shkak të ndryshimeve në murin e enëve të gjakut. Është e rritur përmbajtja e natriumit dhe kaliumit në murin e enëve të gjakut dhe është e rritur ndieshmëria në veprimin e noradrenalinës dhe angiotenzinës. Zhvillohet hipertrofia e muskulaturës së lëmuar të arterieve të vogla dhe arterioleve, si dhe zvogëlimi i lumenit në raport me trashësinë. Rritja e rezistencës më e shprehura është në veshkë, ndërsa në muskuj është më e dobët sesa në lëkurë dhe në organet abdominale.

Krahas rritjes së rezistencës periferike, zvogëlohet vëllimi minutor i zemrës, së pari në normale, e pastaj edhe në vlera të ulta. Zvogëlohen frekuenca e zemrës dhe kontraktiliteti i miokardit dhe humbin edhe shenjat e aktivitetit simpatik. Te personat e trashë janë të veçanta vetitë e hemodinamikës së hipertensionit esencial: vëllimi i madh minutor, vëllimi i rritur i gjakut në qarkullim dhe rezistenca normale periferike.

2. Hipertensioni i shkaktuar me sëmundjen e veshkëve dhe qarkullimit të veshkëve

Hipertensionin arterial në rastin e sëmundjeve të veshkëve e shkaktojnë dy mekanizma themelorë fispatologjikë: çrregullimi i rregullimit vëllimor dhe i rregu-

llimit të shtypjes arteriale me reninë. Në mjekësinë klinike është bërë e rëndomt ndarja në hipertensionin veshkor (renal) në kuptimin më të ngushtë dhe hipertensionin renovaskular.

a) Hipertensioni i shkaktuar me sëmundjen e parenkimit të veshkës

Hipertensioni veshkor në kuptimin më të ngushtë të fjalës, është pasojë e sëmundjes së indit të veshkës me pjesëmarrje të ndryshme të çrregullimit vëllimor dhe të reninës.

Hipertensioni arterial pranë glomerulonefritit akut, është pasojë e rritjes së vëllimit jashtëqelizor (fig. 26-12), vëllimit të gjakut në qarkullim dhe me këtë sipas ligjit të Starlingut, edhe të vëllimit minutor të zemrës. Rezistenca periferike mbetet e pandryshuar, ndërsa as tajimi i reninës nuk zvogëlohet aq sa të normalizohet shtypja. Shkaqet e joefikasitetit të mekanizmave rregullatorë nuk janë shpjeguar mjaftueshëm.

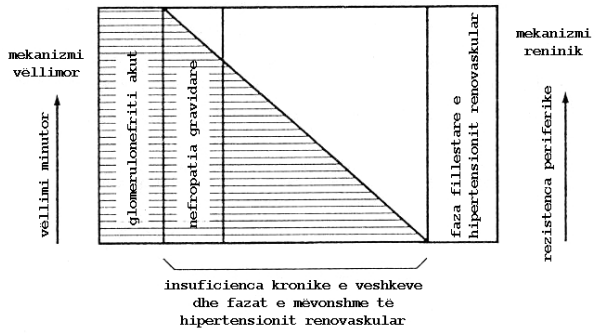


Figura 26-12. *Pjesëmarrja e mekanizmit vëllimor dhe të reninës në patogjenezën e formave të ndryshme të hipertensionit arterial në sëmundjet e veshkeve. Shihet se në patogjenezën e hipertensionit arterial pranë glomerulonefritit akut dhe nefropatisë së shtatzënësisë, mbizotëron mekanizmi vëllimor me rritjen e vëllimit minutor të zemrës. Faza fillestare e hipertensionit renovaskular është shënuar me rritjen e aktivitetit të reninës dhe të rezistencës periferike. Që të dy mekanizmat (vëllimor dhe ai i reninës) me pjesëmarje të ndryshme i kontribuojnë paraqitjes së hipertensionit arterial në insuficiencën kronike të veshkëve dhe fazës kronike të hipertensionit renovaskular.*

Hipertensioni pranë nefropatisë së shtatzënisë (është e rritur shtypja arteriale, proteinuria, edemet), po ashtu është vëllimore (fig. 26-12) dhe ka mekanizëm të ngjashëm patogjenik. Mund të gjendet vetëm aktiviteti i lartë i reninës, për shkak të krijimit të sforcuar të substratit të reninës në mëlçi.

Patogjeneza e hipertensionit arterial është më e ndërlikuar në rastin e glomerulonefritit kronik, pielonefritit, sëmundjeve tjera kronike të veshkëve, si dhe të insuficienca kronike e veshkëve në përgjithësi (fig. 26-12). Te disa pacientë (rëndom te ata me glomerulonefrit kronik apo nefroangiosklerozë), gjejmë rritje të aktivitetit të sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteron dhe rritje të rezistencës periferike. Mund të supozojmë se çrregullimi i qarkullimit në indin e veshkëve është shkak i tajimit të reninës. Kjo formë e hipertensionit arterial, përkundër hemodializës rëndom nuk humbet, kurse eliminohet vështirë edhe me barëra. Ndonjëherë mund të ndihmojë nefrektomia e dyanshme.

Paraqitja e hipertesionit arterial te disa pacientë me sëmundjen kronike të veshkëve, shpjegohet para së gjithash me mbajtjen e kripërave dhe lëngut jashtëqelizor, si dhe me rritjen konsekuente të vëllimit minutor. Supozohet se mbajtja e kripërave është faktori më i rëndësishëm i zhvillimit të hipertensionit te pacientët me insuficiencën e përparuar të veshkeve. Kjo formë e hipertensionit arterial pas hemodializës rëndom tërhiqet, kurse më lehtë pengohet edhe me barëra.

Hipertensioni në uremi shpesh shënohet si *renopriv* (lat. privo - privim) me çka kuptohet humbja e homeostazës së kripës dhe ujit. Megjithatë, siç kemi thënë, disa forma të hipertensionit në uremi janë kushtëzuar me mekanizmin e reninës (fig. 26-9).

Paraqitja e hipertensionit renopriv në kafshët eksperimentale pas nefrektomisë së dyanshme, shpjegohet me mungesën e të ashtuquajturës substancave vazodepresive, para së gjithash prostaglandineve. Këto substanca krijohen në intersticiumin e palcës së veshkës dhe supozohet se edhe në njeriun janë të rëndësishme për mbajtjen e normotensionit.

Paraqitjen e hipertensionit pas nefrektomisë së njëanshme, mund ta shpjegojmë edhe me mbajtjen e kripës dhe lëngut, meqë një veshke nuk mund të ndërmerr plotësisht funksionin ekskretues.

b) Hipertensioni i shkaktuar me çrregullimin e qarkullimit nëpër arteriet e veshkëve (hipertensioni renovaskular)

Hipertensioni renovaskular është pasojë e ngushtimit të arteries së veshkës, apo të ndonjërës nga degët e saja më të mëdha. Në këtë grup ndonjëherë bëjnë pjesë edhe hipertensionet e shkaktuara me çrregullimin e qarkullimit arterial apo venoz në vet veshkët, mirëpo atëherë humbet përkufizimi ndaj hipertensionit të shkaktuar me sëmundjen e indit të veshkës.

Ngushtimi eksperimental i arteries së veshkës (veshka e Goldblatt-it), për disa ditë shkakton hipertension arterial. Për disa javë në arteriet e veshkës tjetër zhvillohen ndryshimet sklerotizuese e ndonjëherë edhe nekrotizuese. Me eliminimin e veshkës ishemike, zë fill normotensioni vetëm kur në veshkën kontralaterale ende nuk janë zhvilluar ndryshimet vaskulare.

Ngushtimi i arteries së veshkës i shkaktuar me displazionin fibromuskular, apo me ndryshimet aterosklerotike i përgjigjet këtyre modeleve eksperimentale.

Hipertensionin arterial, në fillim e shkakton tajimi i shtuar i reninës nga veshka ishemike (fig. 26-9 dhe 26-13), kurse më vonë hipertensionin e mban veshka tjetër, në të cilën ndërkohë zënë fill ndryshimet vaskulare. Andaj, me eliminimin e stenozës së arteries renale të veshkës ishemike, nuk mund të rivendoset më normotensioni. Në këtë stad, aktiviteti periferik i reninës dhe përqëndrimet e angiotenzinës dhe aldosteronit, më së shpeshti nuk janë të ngritura fare. Mekanizmat patogjenikë të cilët mbajnë hipertensionin renovaskular hulumtohen edhe më tej. Me gjasë në stadet e mëvonshme hipertensioni mbahet para së gjithash me retencionin e kripës dhe me rritjen e vëllimit jashtëqelizor, i cili e frenon tajimin e enzimeve (fig. 26-12 dhe 26-13).

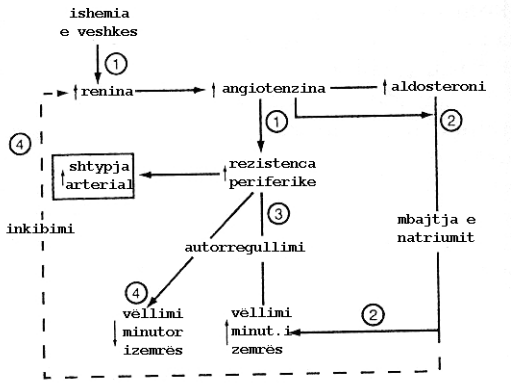


Fig. 26-13. *Faza e ndryshimeve hemodinamike në zhvillimin e hipertensionit renovaskular. Numrat shënojnë ecurinë e ndryshimeve në çdo stad të sëmundjes: 1) pasojat e drejtpërdrejta të ishemisë së veshkës, 2) ndryshimet të cilat zhvillohen për disa ditë, 3) dhe 4) ndryshimet në fazën kronike.*

Për vlerësimin e rëndësisë së tajimit të reninës nga veshka ishemike (e me këtë edhe të indikacioneve për eliminimin e stenozës së arteries renale), është e dobishme të përcaktohen aktivitetet e reninës nga të dy venat renale. Raporti i aktivitetit të reninës nga vena e veshkës ishemike dhe asaj kontralaterale prej 1,5 apo më e madhe sugjeron në rolin patogjenik të ngushtimit.

Rritja e rezistencës periferike është veti e rëndësishme hemodinamike e hipertensionit renovaskular (fig. 26-12 dhe 26-13). Shpesh është lehtë i rritur edhe vëllimi minutor, por kjo nuk është vendimtare për paraqitjen e këtij lloji të hipertensionit.

3. Hipertensioni endokrin

Feokromocitoma (shih kapit. e 9-të, VII. B), është tumor i palcës së gjëndrës mbiveshkore (apo indit tjetër kromafin), i cili në mënyrë të pakontrolluar tajon noradrenalinën dhe adrenalinën, më rrallë vetëm njërin nga këta dy hormone, e shumë rrallë dopaminën, dopën apo serotoninën. Karakteristikat hemodinamike të hipertensionit pranë feokromocitomës janë rritja e rezistencës periferike (noradrenalina) dhe vëllimit minutor të zemrës (adrenalina). Hipertensioni mund të jetë i përhershëm apo paraqitet në "kërcimet" karakteristike të shtypjes. Vëllimi i plazmës është i zvogëluar për shkak të veprimit vazokonstriktiv të kateholamineve dhe kapacitetit të zvogëluar venoz. Andaj, pas eliminimit operativ të tumorit, ekziston rreziku nga hipotensioni dhe shoku.

Hiperaldosteronizmi parësor (sindromi i Conn-it), është pasojë e rritjes së pakontrolluar të tajimit të aldosteronit pranë adenomës apo hiperplazionit adenomatoz të kores së gjëndrës mbiveshkore (shih kapit. e 9-të, VII. A). Për shkak të veprimit të aldosteronit zënë fill simptomet karakteristike. Pos hipokaliemisë, është karakteristik hipertensioni arterial me vëllimin e rritur minutor të zemrës, apo me rezistencë të ngritur periferike. Shpesh ekziston hipernatriemia dhe vëllimi i rritur i plazmës, si dhe alkaloza. Tajimi i reninës është i zvogëluar (fig. 26-9).

Nuk është plotësisht e qartë patogjeneza e hipertensionit arterial në *sëmundjen e Cushing-ut* dhe në format e ndryshme të sindromit të Cushingut (shih kapit. e 9-të, VII. A). Edhe përqëndrimi i lartë i kortizolit, me gjasë kushtëzon mbajtjen e kripës, kurse për shkak të sintezës së shtuar të angiotenzinogjenit, që është pasojë e ndikimit të kortizolit, është i mundur aktiviteti i shtuar i sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteron. Mbase është e rritur edhe ndieshmëria e enëve periferike në veprimin e substancave vazokonstriktive, kurse te disa pacientë është intensifikuar tajimi i mineralokortikoideve (dezoksi-kortikosteroni dhe aldosteroni). Gjejmë edhe rritje të vëllimit të plazmës, vëllimit minutor të zemrës dhe rezistencës periferike.

Në hipertireozë (shih kapit. e 9-të, VI. A), është e ngritur shtypja sistemike, kurse shtypja diastolike është normale. Qarkullimi është hiperkinetik, me vëllim të rritur minutor dhe me zvogëlim të rezistencës periferike. Pranë *hiperparatireozës* (shih kapit. e 9-të, VIII. A), si pasojë e tajimit të intensifikuar të reninës për shkak të hiperkalciemisë, mund të gjejmë hipertension. Hipertensionin në *akromegali* e shpjegojmë me rritjen e vëllimit jashtëqelizor, për shkak të veprimit të hormonit të rritjes dhe mbajtjes së natriumit. Hormoni i rritjes pos kësaj, mund të stimulojë edhe drejtpërdrejtë tajimin e renines.

4. Hipertensioni në sëmundjet e sistemit kardiovaskular

Ateroskleroza e arterieve të mëdha (për shkak të elasticitetit të zvogëluar të tyre), shkakton ngritje të shtypjes sistolike, krahas shtypjes normale apo të ulur diastolike.

Hipertensioni në rastin e *koarktacionit të aortës,* kryesisht është sistolike. Meqë është e zvogëluar dukshëm pjesa e aortës e cila merr gjakun në sistolë, është e kufizuar mundësia që me rritjen sistolike të

vëllimit të aortës të zvogëlohet ngritja sistolike e shtypjes. Ngushtimi i shprehur i aortës mund të ketë rëndësi hemodinamike, ngjashëm me ngritjen e rezistencës në arteriole. Në vendin e ngushtimit të aortës, shtypja arteriale përnjëherë zvogëlohet, kështu që dallimi i shtypjes arteriale e matur në dorë dhe këmbë është aq më e madhe, sa më i shprehur është ngushtimi. Rezistenca periferike nuk është dukshëm e ndryshuar, ndërsa vëllimi i plazmës dhe vëllimi minutor rëndom janë të rritur.

Pran *regurgitimit aortal, duktusit perzistues të Botallit dhe fistullës së madhe arteriovenoze,* gjejmë edhe rritje të vëllimit goditës dhe të shtypjes sistolike (fig. 26-14). Vëllimi i gjakut që në regurgitimin e aortës, grumbullohet në barkushën e majtë gjatë diastoles është i rritur meqë gjaku vjen nga atriumi i majtë dhe nga aorta. Vetia hemodinamike e barkushes së majtë kështu të mbingarkuar (me vëllim) është vëllimi i rritur goditës, pranë dilatimit dhe kontraktilitetit të theksuar (ligji i Starlingut!). Edhe në duktusin e Botallit dhe në rastin e fistullës arteriovenoze, barkushja e majtë është e mbingarkuar me vëllim meqë gjaku kthehet në zemër duke iu shmangur rezistencës së lartë periferike, që i bënë qarkullimi sistemor i gjakut. Në të gjithë këta shembuj, shtypja diastolike është e ulët dhe për shkak të hyrjes së gjakut në sistem me shtypje dukshëm më të vogël (barkushja e majtë, trunkusi pulmonal, apo vena). Në gjendjet të cilat shkaktojnë bradikardi, shtypja sistolike është e ngritur për shkak të ngritjes së vëllimit goditës, ndërsa shtypja diastolike është e ulët, për shkak të sistolës së gjatë.

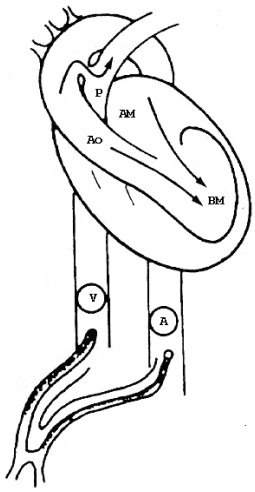


Figura 26-14. *Prezentimi shematik i çrregullimeve hemodinamike me shtypjen e lartë dhe të ulët diastolike, për shkak të ngarkimit vëllimor të barkushes së majtë dhe derdhja e gjakut në sistemin me shtypje më të ultë (regurgitimi aortal, duktusi arterioz perzistues dhe fistula arteriovenoze). Shigjetat shënojnë hyrjen e gjakut në sistemin me shtypje më të ulët, ndërsa është shënuar dhe mbushja diastolike e barkushes së majtë nga atriumi i majtë dhe aorta gjatë regurgitimit. Kjo shkakton ngarkimin vëllimor të barkushes së majtë. Ao = aorta, AM = atriumi i majtë; BM = barkusha e majtë; P = trucus pulmonalis; A = arteria; V = vena.*

Në *sindromin hiperkinetik*, pos stimulimit të β-receptorëve simpatikë, janë të rritur vëllimi minutor dhe shtypja sistolike, ndërsa rezistenca periferike është e ulët. Vet hipertensionin sistolik mund ta gjejmë edhe në gjendjet me vëllim të rritur minutor dhe rezistencë të zvogëluar apo normale periferike (beriberi, sëmundja e Pagetit, anemitë, tireotoksikoza).

Ndonjëherë pranë *dekompenzimit të zemrës* gjejmë hipertension të lehtë, i cili humbet pas arritjes së kompenzimit. Supozohet se kjo dukuri mund të jetë pasojë e shtypjes së rritur hidrostatike në tërë sistemin enorë të gjakut, për shkak të "ngecjes" në pjesën venoze të qarkullimit. Me gjasë është me rëndësi edhe rritja e rezistencës periferike, më shprehimisht sesa zvogëlimi i vëllimit minutor për shkak të dekompensimit të zemrës. Rezistenca periferike mund të rritet për shkak të stimulimit adrenergjik, stimulimit të sistemit reninë-angiotenzinë dhe ndryshimeve në murin e enëve të vogla të gjakut pranë edemës së intersticiumit. Në edemën kardiogjene të mushkërive, papritmas mund të ngritet shtypja arteriale, gjë që shpjegohet me hipoksinë e trurit dhe me çrregullimin e kontrollit nervor të shtypjes arteriale.

Pranë insuficiencës koronare, pas eliminimit të aneurizmës aortale, apo urrëzimit aortokoronar, mund të ngritet papritmas shtypja arteriale. Kjo është pasojë e reflekseve nervore që kanë prejardhje nga zemra, arterieve koronare apo enëve të mëdha. Ngritja e shtypjes arteriale është pasojë e ngritjes së rezistencës periferike pa ndryshime të frekuencës së zemrës dhe vëllimit goditës.

5. Format tjera të hipertensionit dytësor

Rrallë është hipertensioni arterial pasojë e sëmundjes së sistemit nervor (hipertensioni neurogjen), p.sh. encefalitit apo poliomielitit. Midis barërave të cilat mund të shkaktojnë hipertensionin arterial, posaçërisht janë të shpeshtë inhibitorët e ovulacionit (kontraceptivët oral). Estrogjenët stimulojnë sistemin reninë-angiotenzinë, me gjasë me stimulimin e sintezës së angiotenzinogjenit; me intensifikimin e tajimit të aldosteronit dhe me veprimin e drejtpërdrejtë në veshkë, ata e stimulojnë edhe mbajtjen e natriumit. Kontraceptivët oralë frenojnë zbërthimin e kateholamineve, rrisin vëllimin minutor, vëllimin e plazmës dhe vëllimin goditës, pa ndryshimin e frekuencës së zemrës dhe të rezistencës periferike.

6. Hipertensioni malinj

Zhvillohet si bazë e sëmundjes në 1% të pacientëve me hipertension esencial dhe dytësor, e më rrallë si formë e parë e hipertensionit arterial. Patogjeneza ende nuk është sçaruar mjaftueshëm. Në shumicën e pacientëve është i rritur aktiviteti i reninës dhe përqëndrimi i aldosteronit në plazmë.

Karakterizohet me shtypje shumë të lartë arteriale, me ndryshime në fundusin e syrit dhe me encefalopatinë hipertensive. Jo rrallë gjendet dekompensimi i zemrës dhe insuficienca e funksionit të veshkëve me oliguri. Disa pacientë kanë anemi hemolitike mikroangiopatike.

Encefalopatia hipertensive shpjegohet me spazme, por edhe me dilatim të arterieve të trurit. Dilatimi është pasojë e shkatërrimit të autorregullimit të qarkullimit të gjakut të trurit për shkak të shtypjes shumë të lartë. Zhvillohet qarkullimi i pakontrolluar i madh nëpër tru me edemën e trurit. Mund të gjenden edhe trombet e shumëfishta të arterieve të vogla të trurit.

Pos oligurisë gjejmë edhe nekrozë fibrinoide të murit të arterieve të vogla dhe arterioleve të veshkëve.

Anemia hemolitike mikroangiopatike, zë fill për shkak të mikrotrombozave të shumëfishta në vendet e dëmtimit të endotelit të arterieve të vogla dhe arterioleve. Gjatë kalimit të eritrociteve nëpër rrjetën fibrine të mikrotrombit, këto dëmtohen dhe kanë predispozicion për pëlcitje. Mendohet edhe në dëmtimin kimik të membranës eritrocitare në mikroqarkullim.

C. FISPATOLOGJIA E HIPOTENSIONIT ARTERIAL

Hipotensioni arterial është gjendje me shtypjen sistolike më të vogël sesa 13,3 apo 14,7 kPa. Hipotensioni kronik me shtypjen sistolike me atë diapazon, rëndom nuk ka rëndësi klinike, bile edhe duket se shtypja e tillë arteriale në mënyrë të volitshme vepron në sistemin kardiovaskular dhe se personat e këtillë mesatarisht jetojnë më gjatë. Në rastet më të rralla, hipotensioni arterial ka rëndësinë e sëmundjes serioze. Kur hipotensioni manifestohet në pozitën e ngritur në këmbë, flasim për *hipotensionin ortostatik* apo *postural.*

Sipas etiologjisë, hipotensionin arterial mund ta ndajmë në parësor dhe dytësor, si dhe në forma të ndryshme të hipotensionit dytësor (simptomatik).

1. Hipotensioni parësor (esencial)

Nuk është e shkaktuar me ndonjë sëmundje të caktuar, kurse i përfshinë gjendjet siç janë, sindromi ortostatik, hipotensioni konstitucional, hipotensioni te sportistët dhe predispozicioni për reakcionet vazovagale.

a) Sindromi ortostatik

Karakterizohet me hipotension me rastin e ngritjes, ndërsa hipotensioni është pasojë e zvogëlimit shumë të shprehur të vëllimit minutor të zemrës. Më rastin e ngritjes në këmbë, zë fill zhvendosja e pjesës së gjakut (gjysmë litre apo pak më shumë), në pjesët e poshtme të trupit; me këtë zvogëlohet mbushja e barkushës së djathtë, si dhe vëllimi goditës dhe minutor. Për disa sekonda zë fill konstrikcioni i arterioleve, për shkak të ndikimit të simpatikusit, ndërsa lokalisht lirohet noradrenalina. Kështu rritet rezistenca periferike dhe shtypja arteriale, por zë fill edhe ekstravazimi dhe zvogëlimi i vëllimit të plazmës për rreth 5%. Njëherësh aktivohet sistemi reninë-angiotenzinë-aldosteron.

Zvogëlimi i vëllimit minutor të zemrës, pas drejtimit normalisht është rreth 20%, ndërsa më i shprehur është në personat me sindromin ortostatik, rreth 40%.

Normalisht, vazokonstrikcioni arteriolar e ngritë aq rezistencën periferike, sa që, në rregullimin normal, përkundër zvogëlimit të vëllimit minutor të zemrës, shtypja mesatare arteriale mbetet e pandryshuar, apo është edhe lehtë e ngritur. Zvogëlimin e vëllimit goditës (për shkak të zvogëlimit të mbushjes venoze të zemrës) e përcjell rritja e frekuencës së zemrës.

Në të ashtuquajturën *formë hiperdiastolike (apo hiperadrenergjike) të sindromit ortostatik,* rritja e theksuar e rezistencës periferike kompenzon zvogëlimin e vëllimit minutor, ashtu që nuk zvogëlohet shtypja diastolike por vetëm ajo sistolike, krahas me rritjen e theksuar të frekuencës së zemrës. Përkundër kësaj, në *formën*

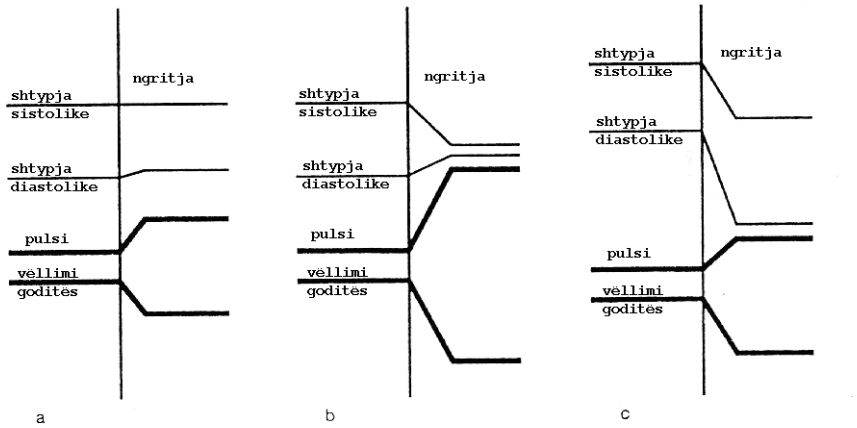


Figura 26-15. *Çrregullimet e rregullimit ortostatik (sipas Schellong-ut). Ndryshimet e shtypjes sistolike dhe diastolike, pulsit dhe vëllimit goditës me rastin e ngritjes në këmbë nga pozita e shtrirë: (a) rregullimi normal, (b) çrregullimi hiperdiastolik i rregullimit, (c) çrregullimi hipodiastolik i rregullimit.*

hipodiastolike (apo hipoadrenergjike) të sindromit ortostatik, nuk ka konstrikcion të fortë të arterioleve, kështu që shtypja diastolike zvogëlohet dukshëm (fig. 26-15). Për çrregullimet e sistemit nervor autonom në sindromin ortostatik, shih kapit. e 11-të, IV.

b) Reakcioni vazovagal

Manifestohet me rastin e ngritjes apo të qëndrimit në këmbë. Mund ta shkaktojë dhembja, përjetimi i pakëndshëm emocional, punkcioni venoz, të shikuarit e gjakut, qëndrimi në tollovi në hapësirën e nxehtë, etj. Pranë zvogëlimit shumë të vogël të vëllimit minutor, dominon zvogëlimi shumë i shprehur i rezistencës periferike me hipotension dhe shfrytëzimin e zvogëluar të oksigjenit nga gjaku. Megjithëse para sinkopës shpesh është e shpejtuar puna e zemrës, gjatë sinkopës është karakteristikë e dhëna për bradikardi.

Rezistenca periferike zvogëlohet për shkak të ndryshimit të tonusit simpatik të arterioleve. Nuk është plotësisht e sqaruar se çka i pengon mekanizmat rregullatorë që me rritjen e vëllimit minutor ta kompensojnë rënien e rezistencës periferike. Stimulimi i vagusit dhe zhvendosja e gjakut nga qarkullimi venoz qendror në atë periferik, nuk mjaftojnë për shpjegimin e plotë. Me gjasë, fjala është për çrregullimin e ndërlikuar të rregullimit nervor autonom të shtypjes arteriale.

c) Hipotensioni konstitucional

Pacientët me këtë hipotension kanë vlera përhershëm të ulëta të shtypjes arteriale, por pa shenja të sëmundjes. Shtypja e ulët te ata me gjasë është variantë fiziologjike e normales.

Te sportistët e ushtruar, pos vagotonisë dhe bradikardisë, vlerat e shtypjes arteriale shpesh janë më të ulëta.

2. Hipotensioni dytësor (simptomatik)

Hipotensioni dytësor mund të paraqitet si pasojë e sëmundjes së sistemit endokrin, kardiovaskular dhe nervor, sëmundjes infektive-toksike, si dhe pranë disa gjendjeve tjera.

a) Hipotensioni endokrin

Në *sëmundjen e Addisonit* (shih kapit. e 9-të, VII. A), pos humbjes së natriumit dhe hipovolemisë, zvogëlohet vëllimi minutor i zemrës dhe zë fill hipotensioni. Për shkak të mungesës së hormoneve steroide të gjëndrës mbiveshkore, mund të dobësohet tonusi i arterioleve dhe kontraktiliteti i miokardit.

Hipotensioni në disa shembuj të *hipotireozës* (shih kapit. e 9-të, VI. B), shpjegohet me zvogëlimin e vëllimit minutor të zemrës.

Hipotensioni pranë *insuficiencës së adenohipofizës* (hipopituitarizmi, shih kapit. e 9-të, V. A), shpjegohet me hipofunksionin e gjëndrës mbiveshkore dhe tireoide për shkak të mungesës së ACTH dhe TSH.

b) Hipotensioni në sëmundjet e sistemit kardiovaskular

Insuficiencën e miokardit për shkak të vëllimit të vogël minutor, mund ta përcjell hipotensioni. Në shembujt më të rëndë, kjo manifestohet si shok kardiogjen. *Stenoza mitrale dhe aortale* janë çrregullime të valvulave, në të cilat është e kufizuar mundësia e rritjes së vëllimit minutor, të nevojshme për mbajtjen e shtypjes arteriale. Çrregullimit mund t`i kontribuojë zvogëlimi i rezistencës periferike gjatë punës muskulare, në gjendjet febrile apo në anestezionin e përgjithshëm. Kjo posaçërisht manifestohet kur për shkak të bllokut atrioventrikular është e kufizuar mundësia e rritjes së frekuencës së zemrës. Simptom karakteristik i stenozës aortale është sinkopa, e cila zë fill për shkak të zvogëlimit të shtypjes arteriale dhe ishemisë konsekuente të trurit.

Në *sindromin e harkut të aortës,* pos stenozës së vendnisjes së arterieve të mëdha, gjejmë hipotension të regjionit furnizues të arterieve të përfshira. Kështu, në këtë sëmundje (të kundërt me koarktacionin e aortës), vlerat e shtypjes arteriale në njërën apo në të dyja duart janë të ulëta, ndërsa ekzistojnë edhe pengesat e qarkullimit të trurit me sinkopa.

Në *sindromin e sinusit karotid,* ekziston refleksi hiperaktiv i sinusit karotid, rëndom për shkak të ndryshimeve degjenerative lokale. Lëvizjet e kokës apo shtypja lokale, mund të shkaktojnë bradikardi me hipotension, sinkopë, apo edhe asistoli.

Deri te hipotensioni çon *hipovolemia* e shkaktuar me gjakderdhje apo dehidratim nëse nuk është e kompensuar me vazokonstrikcion. Në fazën fillestare të gjendjeve të tilla, hipotensioni manifestohet gjatë lëvizjes së trupit prej pozitës së shtrirë në atë të ulur, apo me rastin e ngritjes kur zvogëlohet ardhja venoze në zemër.

c) Hipotensioni nervor

Hipotensioni arterial mund të zërë fill për shkak të dëmtimit të rrugëve nervore, të nevojshme për mbajtjen e shtypjes arteriale në poziten e ngritur të trupit të pacientit. Me këtë rast, mungojnë shenjat e stimulimit të simpatikusit (tahikardia, djersitja), të cilat përndryshe e përcjellin hipotensionin. Shkak mund të jenë sëmundjet e sistemit nervor qendror, siç janë sëmundja e Parkinsonit, tabes dorsalis, apo siringomielia. Hipotensioni mund të jetë pasojë e dëmtimit të nervave periferikë, p.sh. në rastin e polineuropatisë diabetike apo alkoolike (hipotensioni dytësor ortostatik).

Hipotensioni kronik idiopatik ortostatik (sindromi i Bradbury-Eggleston-it), është pasojë e ndryshimeve

degjenerative të sistemit nervor. E takojmë te njerëzit e moshuar, kurse e karakterizon hipotensioni me rastin e drejtimit të trupit, mungesa e tahikardisë kompensatore dhe djersitjes, pranë sinkopave të shpeshta dhe çrregullimeve të mbikëqyrjes së sfinkterve.

ç) Hipotensioni infektivo-toksik

Hipotensioni arterial në sëmundjet infektive mund të jetë pasojë e hipovolemisë, dëmtimit të miokardit apo çrregullimit të rregullimit nervor të shtypjes arteriale. Mund të jetë edhe shoku septik fillestar.

d) Shkaqet tjera të hipotensionit

Në rastin e eksperimentit të Valsalvit (tentimi i ekspirimit me glotis të mbyllur) apo të kollit të fortë, zvogëlohet ardhja venoze në zemër, ulet shtypja arteriale, ndërsa jo rrallë shkaktohet sinkopa.

Te shtatzënat, ndonjëherë mund të gjejmë hipotension i cili shpjegohet me zvogëlimin e ardhjes venoze në zemër, për shkak të shtypjes së mitres në venën e zgavërt të poshtme. Në pozitën e shtrirë mund të zhvillohet edhe sinkopa.

Ngecja venoze në varikozitetet e zhvilluara të këmbëve apo humbja e funksionit të "pompës muskulare", në rastin e atrofisë së muskujve të këmbës mund të jenë shkak i hipotensionit ortostatik (për shkak të zvogëlimit të ardhjes venoze në zemër).

Shumë medikamente mund të shkaktojnë hipotensionin arterial, duke vepruar në mekanizmat e mbikëqyrjes së shtypjes arteriale.

III. Çrregullimet e pulsit arterial dhe venoz

A. PULSI ARTERIAL

Palpimi i pulsit në arteriet e përshtatshme (arteria temporalis, karotis, brahialis, femoralis, poplitealis, tibialis posterior dhe anterior, si dhe arterien dorsalis pedis), është pjesë e obligueshme e secilit ekzaminim klinik, i cili mundëson vlerësimin e sëmundjes së zemrës apo asaj vaskulare periferike. Me rastin e palpimit të pulsimit të arterieve (gjithërë në të dyja anët) analizohet frekuenca, ritmi dhe shtypja e pulsit (amplituda gjegjësisht "vëllimi" i pulsit), forma e valës së pulsit dhe gjendja e murit të arteries. Pulsimet e karotidës, i shprehin më besnikërisht ngjarjet afër valvulës aortale dhe ofrojnë pasqyrimin më të mirë në kualitetin e pulsit, meqë pulsimet e arterieve periferike janë të ndryshuara me valët e dëbuara nga vet arteriet. Disa lloje të pulsit në periferi janë aq të ndryshuara, sa që abnormalitetet bëhen më të dukshme (pulsi i insuficiencës aortale).

Frekuenca e pulsit normalisht është e rritur te fëmijët, me rastin e angazhimit fizik dhe pas tij, në gjendjet emocionale, gjendjet hiperkinetike të qarkullimit (tireotoksikoza, anemia e rëndë), në insuficiencën respiratore, si dhe në disa lloje të shokut cirkulator. Bradikardia është e dhënë normale në personat e rinj të shëndoshë, posaçërisht te sportistët. Bradikardinë patologjike sinusale e shkakton frenimi i aktivitetit të nyjës sinusale (infarkti akut i miokardit, sëmundja e nyjës sinusale, miokarditi virusal, gjendjet me ngritjen e shtypjes intrakraniale, blloku AV i shkallës II-III). Disa çrregullime të ritmit (p.sh. paraqitja e ekstrasistoleve), mund t`i përcjell pulsi i rregullt dhe atëherë në diagnozë ndihmon shumë auskultimi.

Pulsi, në të vërtetë rrallëherë është plotësisht i rregullt. Aritmia sinusale është dukuri normale në cilëndo moshë, por është më e shpeshtë te fëmijët dhe personat e moshës së re. Në ekspirium është e rritur mbushja e barkushës së majtë, e me këtë edhe vëllimi goditës, si dhe shtypja sistolike, për çka stimulohen baroreceptorët dhe n. vagus dhe zë fill ngadalësimi refleksiv i frekuencës së zemrës. Nëse e vërejmë ritmin i cili është më i parregullt sesa aritmia sinusale, duhet pyetur se a është kjo "parregullësi e rregulltë", gjegjësisht a përsëritet ajo me ndonjë rend, apo është fjala për "parregullësinë e parregullt", në të cilën pulsimet janë plotësisht të përziera, pa kurrfarë rendi të dukshëm. Shkaku më i shpeshtë i pulsit "parregullësisht të rregullt" janë ekstrasistolet, kurse pulsi "parregullësisht i parregullt" (aritmia absolute) më së shpeshti është i shkaktuar me fibrilimin e atriumeve. Kohëzgjatja e diastolës në fibrilimin e atriumeve është e ndryshme, e me këtë edhe mbushja diastolike e barkushës dhe vëllimi goditës. Diastola e shkurtër nuk do të mbush mjaftueshëm barkushën e majtë, vëllimi goditës do të jetë i vogël, ndërsa vala e pulsit nuk do të arrijë deri në arterien radiale. Andaj në periferi nuk do të mund të palpojmë pulsin, gjegjësisht frekuenca e tij do të jetë më e vogël sesa ajo e zemrës dhe atëherë flasim për *deficitin (mungesën) e pulsit.*

Shtypja e pulsit (amplituda e valës së pulsit) është dallimi midis shtypjes më të lartë sistolike dhe asaj më të ulët diastolike të gjakut, të matur në cilindo vend në qarkullimin sistemor arterial. Shtypja e pulsit e përcaktuar me palpim të arteries gabimisht (!) quhet "vëllimi" i pulsit. Në të vërtetë, shtypja e pulsit në vendin e palpimit të arteries nuk ka kurrfarë lidhje me vëllimin e gjakut që rrjedhë nën gisht. Lartësia e shtypjes së pulsit varet nga vëllimi goditës dhe shpejtësia e zbrazjes së barkushës së majtë, elasticiteti i trungut arterial, nga shtypja sistolike dhe diastolike, shpejtësia e rrjedhës diastolike të gjakut prej aortës, nga rezistenca periferike, frekuenca e zemrës, madhësia dhe vetitë shtypje-vëllimore të arteries, e cila palpohet si dhe nga largësia e saj prej zemrës. Shtypja e pulsit është e ulët në gjendjet me vëllimin e vogël goditës, gjegjësisht me shpejtësinë e

zvogëluar të zbrazjes së barkushës së majtë (stenoza aortale dhe mitrale) dhe në rastin e rezistencës së rritur periferike (dobësimi i ventrikulit të majtë me cilëndo natyrë). Vëllimi më i madh goditës, shtypja më e lartë sistolike, rrjedha e shpejtë diastolike e gjakut nga aorta, vazodilatimi periferik apo elasticiteti i zvogëluar i murit të arteries shkakton rritje të shtypjes së pulsit. Çrregullimet e madhësisë së pulsit mund t`i ndajmë në ato hipokinetike (pulsi i vogël, i dobët - pulsus parvus) dhe hiperkinetik (pulsi i madh, i fortë - pulsus magnus).

Forma karakteristike e valës së pulsit, mund të fitohet me regjistrimin e kurbës së shtypjes në rënien e aortës me ndihmën e kateterit me mikromanometër në majë (fig. 26-16). Gjatë zbrazjes së barkushes së majtë në kurbë paraqitet ngritja e përnjëhershme e cila para majës është e ndërprerë me të ashtuquajturën valë anakrotike. Në pjesën e dytë të sistolës, kur zbrazja është më e dobët, zë fill rafshi sistolik i cili ka ecuri descendente, më pak të pjerët. Sistola mbaron me çarjen (incisurën), e cila si edhe komponenta aortale e tonit II, i përgjigjet mbylljes së grykës aortale.

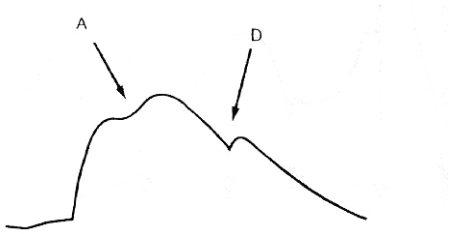


Figura 26-16. *Forma normale e kurbës së pulsit arterial të regjistruar me mikromanometër në aortën ascendente. Me shigjetë janë shënuar valët anakrotike (A) dhe dikrotike (D).*

Pas incizurës paraqitet vala dikrotike, e cila zë fill për shkak të oscilimit të shtyllës së gjakut në aortë. Sa më shumë që të largohet nga aorta, pjesa ascendente e kurbës së valës së pulsit bëhet më e pjerët, vala anakrotike humbet, shtypja sistolike ngritet, ndërsa ajo diastolike zvogëlohet.

1. Pulsi diferent (pulsus differens)

Shënon dallimin e pulsit në krahasim me anën e kundërt gjegjësisht pulsi asinkron dhe jo i barabart i arteries radiale dhe femorale në anën e njëjtë. Zvogëlimi i amplitudës së valës së pulsit, apo mungesa e pulsit në njërën nga arteriet e palpuara sugjeron në pengesën lokale të qarkullimit të gjakut, e më së shpeshti për shkak të sëmundjes obliterative aterosklerotike. Pulsimet që mungojnë apo që janë të zvogëluara, si dhe pulzimet e vonuara të arteries femorale në krahasim me pulsimet e arteries brahiale sugjerojnë në koarktacionin e aortës, distalisht nga gryka e arteries subklavia. Asimetria e qartë e pulseve karotide dhe brahiale në stenozën e aortës (i djathti më i fortë sesa i majti) sugjeron se obstrukcioni është supraklavikular.

2. Pulsus alterans

Shënon ndërrimin e rregullt të kontrakcioneve me amplitudë të pulsit më të madhe dhe më të vogël, ndërsa është shenjë e dobësimit të barkushës së majtë (fig. 26-17,A). Zë fill për shkak të ndryshimeve të forcës kontraktile të miokardit, e më së shpeshti është i lidhur me ndryshimet e vëllimit të barkushes së majtë në fund të diastolës.

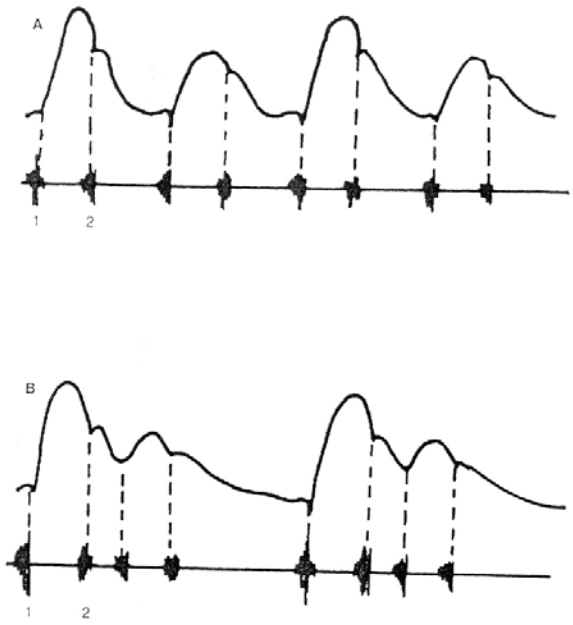


Figura 26-17. *Kurba e pulsit të arteries karotide (karotidogrami) dhe tonet e zemrës.*
Pulsus alterans: në mënyrë të rregullt ndlërrohen kontrakcionet më të forta dhe më të dobëta ventrikulare.
(B) Pulsus bigeminus: pas secilit kontrakcion të rregullt, pason kontrakcioni dukshëm më i dobët i shkaktuar me ekstrasistolën ventrikulare, ndërsa pas saj vjen pauza kompensatore. Nëse paraqitet kontrakcioni i parakohshëm shumë shpejtë pas atij normal, për shkak të vëllimit të vogël goditës mund të mungojë pulsi periferik.

3. Pulsus bigeminus

Paraqitet si dy goditje të njëpasnjëshme të pulsit të ndara me pauzë. Më së shpeshti zë fill me ndërrimin e rregullt të kontrakcionit të parakohshëm ektopik me kontrakcionin e rregullt ventrikular (fig. 26-17,B).

4. Pulsus parvus et tardus

Në mënyrë tipike, zhvillohet në stenozën e ngushtë valvulare të aortës dhe zë fill për shkak të vëllimit të vogël goditës (parvus) dhe arritjes së vonuar të majës, për

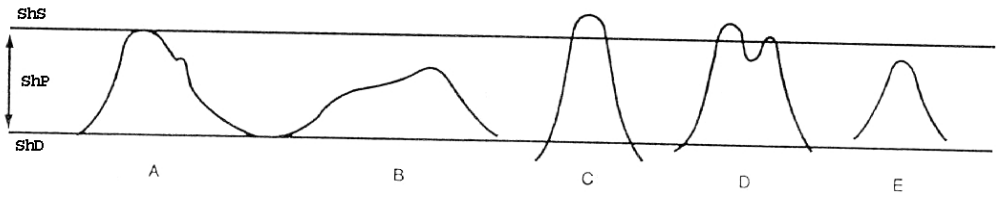


Figura 26-18. *Çrregullimet më të mëdha të formës dhe amplitudës së valës së pulsit arterial.*
A. Pulsi normal; B. pulsus parvus et tardus në stenozën e aortës; C. pulsus altus et celer (pulsi i Corriganit) në insuficinecën e aortës; D. pulsus bisferiens në miokardiopatinë obstruktive; E. pulsi kolaps në insuficiencën mitrale. ShS = shtypja sistolike; ShD = shtypja diastolike; ShP = shtypja e pulsit.

shkak të kohëzgjatjes së zgjatur të hudhjes (tardus) (fig. 26-18,B). Andaj në kurbën e pulsit, ngritja është më e ngadalshme, maja është e paqartë, ndërsa midis valës anakrotike dhe majës vërehen vibrimet sistolike (preket rrymimi).

5. Pulsus altus et celer (pulsi i Corrigan-it)

Kjo është vala me shtypje të lartë sistolike dhe të ulët diastolike, ndërsa në mënyrë tipike paraqitet në insuficiencën e aortës (fig. 26-8,C). Vëllimi goditës në insuficiencën e aortës është shumë i rritur, meqë barkushja e majtë duhet të nxjerrë ardhjen normale venoze dhe vëllimin plotësues të kthyer nga aorta. Përkundër kësaj, shtypja diastolike në aortë ulet shpejtë për shkak të rrjedhës së gjakut në periferi dhe mbushjes së shpejtë kthyese të barkushës së majtë. Në insuficiencën aortale, ekziston kolapsi sistolik dhe diastolik i pulsit (pulsi kolaps). Shtypja kryesisht ulet gjatë pjesës së dytë të sistolës, kur zbrazja e barkushës është dukshëm e zvogëluar, kurse vëllimi regurgitues i kontribuon vetëm kolapsit diastolik, i cili pason pas incizurës, gjegjësisht komponentës aortale të tonit të dytë. Pulsi i Corriganit intensifikohet në pozitën kur gravitacioni ndihmon në mënyrë retrograde rrjedhën e gjakut (gjatë palpimit të pulsit radial duhet ngritur dorën e pacientit). Ndonjëherë shihen pulsimet kapilare në mukoza, gjegjësisht në bazat e thonjëve. Pulsi kolaps paraqitet edhe në gjendjet tjera me vëllimet e mëdha goditëse, siç janë septumi i hapur bemtrikular, blloku total A-V (diastola e gjatë), si edhe në gjendjet me vazodilatimin periferik fiziologjik apo patologjik, si dhe me rrjedhë të shpejtë të gjakut nga arteriet (ductus arteriosus persistens, ruptura e sinusit Vasalva në zemrën e djathtë, fistula më e madhe AV). Pulsi kolaps me shtypje normale të pulsit, por me ngritje dhe ulje të shpejtë është karakteristikë e insuficiencës së rëndë kronike mitrale (fig. 26-18,E).

6. Pulsi i dyfishtë (pulsus bisferiens)

Pulsi i këtillë tregon dy valë në sistolë, ndërsa në mënyrë tipike paraqitet në miokardiopatinë obstruktive dhe mund të jetë tregues i parë për diagnozën e saktë (fig. 26-18). Për shkak të kontrakcionit të fortë të barkushës në fillim ngritja është shumë e pjerët, e pastaj për shkak të obstrukcionit, të cilin e shkakton afrimi i pjesëve hipertrofike të miokardit gjatë sistolës, papritmas zvogëlohet shpejtësia e hudhjes së gjakut, kështu që zë fill incizura, pas së cilës paraqitet vala dytësore e vonshme e pulsit. Rrallë mund të palpohet (vetëm në karotidë) edhe vala anakrotike, kështu që flasim për pulsin anakrotik, i cili po ashtu ka dy valë në sistolë (fig. 26-19,B). Pulsi dikrotik po ashtu ka dy valë, por vala e dytë është në diastolë, pas tonit të dytë, dhe ky në të vërtetë është vala e intensifikuar dikrotike, gjë që shihet në rastin e rezistencës periferike dhe shtypjes diastolike shumë të shprehur të ulët, p.sh. në rastin e temperaturës së lartë të trupit (fig. 26-19,C).

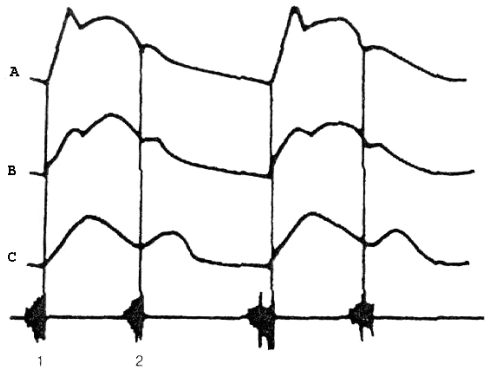


Figura 26-19. *Forma më e shpeshtë e pulsit të "dyfishtë". Pulsus bisferiens, paraqitet në mënyrë tipike në miokardiopatinë obstruktive dhe vesin e kombinuar të aortës (A), ka dy valë në sistolë, si dhe pulsi anakrotik (B), i cili paraqitet në stenozën e rëndë valvulare të aortës. Pulsi dikrotik (C), ka valën e dytë në diastolë dhe paraqitet me rastin e rezistencës shumë theksueshëm të ulët periferike.*

7. Pulsi paradoksal (pulsus paradoxus)

Pulsi i tillë kupton intensifikimin e uljes fiziologjike të shtypjes sistemore sistolike arteriale, për më shumë se 1,3 kPa në inspirium, ndërsa në mënyrë karakteristike paraqitet në tamponadën e zemrës (shih kapit. e 25-të, III).

B. PULSI DHE SHTYPJA VENOZE JUGULARE

Shtypja dhe pulsi venoz jugular, janë funksion i ndryshimeve ciklike të ndryshimeve të vëllimit dhe shtypjes së atriumit dhe ventrikulit të djathtë gjatë ciklusit të zemrës që drejtpërdrejtë përcillen në venat qendrore, prej nga vala e pulsit zgjerohet kah periferia, në drejtim të kundërt nga rrjedha e gjakut.

Andaj me inspektimin e kujdesshëm të pulsimeve të venës jugulare interne, mund të kemi pasqyrimin e ngjarjeve hemodinamike në zemrën e djathtë, çrregullimeve të ritmit të zemrës dhe përçuarjes.

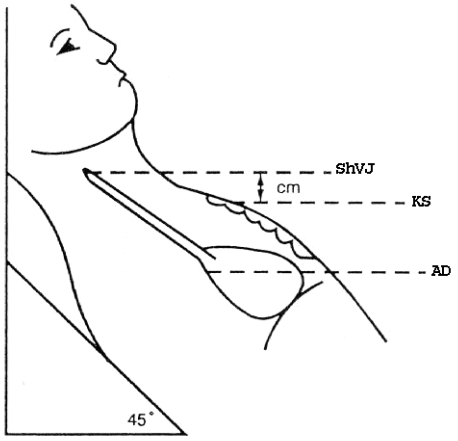


Figura 26-20. *Vlerësimi i shtypjes dhe pulsit venoz me inspektimin e pikës më të lartë të pulsimeve ende të dukshme të venës së djathtë të brendshme jugulare. ShVJ = shtypja e venës jugulare; KS = këndi sternal; AD = atriumi i djathtë.*

Pulsimet venoze, normalisht nuk mund të palpohen. Përbëhen nga dy valë, janë më difuze dhe të drejtuara radialisht, gjegjësisht nga jashtë dhe brenda, e jo nga poshtë dhe lartë, siç janë ato arteriale. Pulsimet e venës së brendshme jugulare, bëhen normalisht të dukshme në pozitën gjysmë të shtrirë nën këndin prej 45°, meqë atëherë shtypja venoze mund ta mbushë venën përkundër veprimit të gravitacionit, shtypjes atmosferike dhe shtypjes negative intratorakale, të cilët tentojnë ta mbajnë të kolabuar (fig. 26-20). Pika më e lartë e pulsimeve ende të dukshme në qafë e matur prej këndit sternal, mbi të cilën vena është e kolabuar, shënon lartësinë e shtypjes venoze jugulare të shprehur në centimetra të gjakut. Në pozitën prej 45°, shtypja normale venoze është 3 cm. Pulsi venoz, gjegjësisht shtypja në inspirium, për shkak të uljes së shtypjes intratorakale normalisht zvogëlohet, por në dekompenzimin e zemrës dhe perikarditin konstriktiv, rritet për shkak të hemodinamikës së çrregulluar. Shtypja në abdomen në personat e shëndoshë, e edhe më tepër te të dekompensuarit kardialë, do ta rritë shtypjen jugulare, gjegjësisht do ta ngritë pikën deri në të cilën shihen pulsimet e venës. Ky është i ashtuquajturi refluksi hepato- gjegjësisht abdominojugular. Shtypja dhe pulsi jugular janë të rritur në gjendjet me vëllimin e rritur të gjakut qarkullues, e mund të rritet edhe pavarësisht nga gjendja e zemrës, p.sh. në sindromin e venës së zgavërt të sipërme (shtypja e tumorit nga regjioni i mediastinumit të sipërm). Kur venat janë të stërmbushura, të zgjatuara dhe të zgjeruara, shtypja në to është më e lartë sesa ai atmosferik dhe atëherë pulsimet venoze shpesh mund edhe të palpohen.

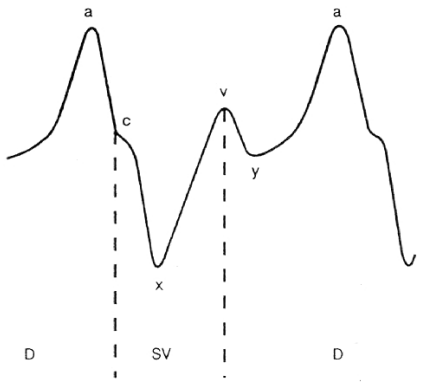


Figura 26-21. *Jugulogrami normal: a = sistola e atriumeve; c = fillimi i sistolës së ventrikulit; v = shtypja në atriumin e djathtë mu para hapjes së valvulës trikuspidale; x = relaksimi i atriumit; y = fillimi i mbushjes së barkushes së djathtë; D = diastola; SV = sistola e ventrikulit.*

Prezentimi grafik i pulsimeve të venës së brendshme jugulare quhet *jugulogram.* Normalisht, në jugulogram dallohen tri valë pozitive - *a*, *c* dhe *v* si dhe dy valë negative, *x* dhe *y*, analog me kurbën e shtypjes së atriumit të majtë, por me vonim prej 0,0 - 0,11 s, sa është koha e përhapjes retrograde të valës së pulsit (fig. 26-21). Valën *a* e shkakton kontrakcioni i atriumit të djathtë. Vala *c* është pasojë e pulsimeve të përcjella nga karotida, ndërsa në kurbën e shtypjes së atriumit të djathtë zë fill për shkak të fryrjes së grykës trikuspidale në atriumin e djathtë gjatë kontrakcionit izovëllimor të barkushës së djathtë. Klinikisht nuk është i rëndësishëm. Vala *x* është pjesë zbritëse e valës *a*, kurse e shkakton relaksimi i atriumit të djathtë. Kryesisht zë fill për shkak të zhvendosjes së bazës së barkushës së djathtë, gjegjësisht të unazës a-v kah maja derisa zgjatë kontrakcioni izotonik i barkushës. Kjo e ulë shtypjen në atriumin e djathtë dhe në venat e mëdha. Vala *v* zë fill me mbushjen graduale të atriumit të djathtë me gjakun venoz gjatë sistolës së ventrikulit të djathtë, derisa valvula trikuspidale ende është mbyllur. Lartësia e valës *v* është e përcaktuar me shpejtësinë e ardhjes venoze, si dhe me madhësinë dhe elasticitetin e atriumit të djathtë. Kur në diastolën e hershme hapet valvula trikuspidale,

regjistrohet vala *y*. Thellësia dhe pjerrtësia e valës *y,* varën nga lartësia e shtypjes në atriumin e djathtë në fund të valës *v*, shpejtësia e qarkullimit nëpër grykën trikuspidale, elasticiteti i barkushës së djathtë dhe lartësia e shtypjes në të. Forma e jugulogramit varet dukshëm nga frekuenca e zemrës dhe të gjitha valët dallohen mirë kur frekuenca nuk është më e lartë se 85/min.

1. Fibrilimi i atriumeve

Në fibrilimin e atriumeve, nuk ka kontrakcion të atriumeve andaj mungon vala *a*, e dukshme është vetëm vala *v*, ndërsa vala *x* është më e cekët sesa vala *y* (fig. 26-22,A).

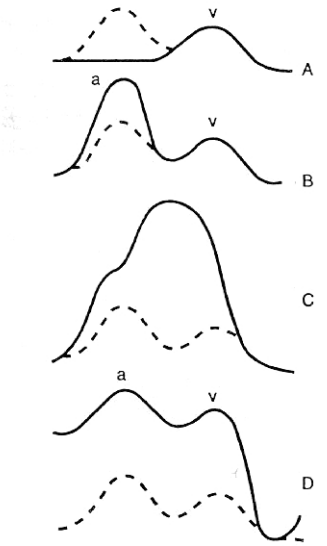


Figura 26-22. *Format patologjike të jugulogramit. (A) fibrilimi i atriumit; (B) vala gjigante* a *në hipertrofinë e barkushes së djathtë, për shkak të hipertensionit mushkëror; (C) vala sistolike* s *në insuficiencën trikuspidale; (D) vala e thellë* y *në perikarditin konstriktiv. Me vija të këputura është prezentuar jugulogrami normal.*

2. Vala e lartë *a*

Valën *a* shumë të lartë gjigante, e shkakton kontrakcioni i fortë i atriumit të djathtë për shkak të rezistencës së rritur të zbrazjes së atriumit (stenoza trikuspidale, hipertrofia e barkushes së djathtë) (fig. 26-22,B). Në stenozën trikuspidale dhe pulmonale si dhe në hipertensionin mushkëror është e vështirësuar rrjedha e gjakut prej atriumit në ventrikul, për shkak të obstrukcionit të grykës trikuspidale, gjegjësisht elasticitetit të zvogëluar të ventrikulit, kështu që vala *y* është e cektë. Në çrregullimet e ritmit të zemrës dhe të përçueshmërisë, vala *a* gjigante paraqitet rregullisht, kur kontrakcioni është i njëkohshëm me kontrakcionin e barkushës (ritmi i lidhur). Në mënyrë irregullare paraqitet pranë bllokut të plotë A-V dhe në tahikardinë ventrikulare. Vala *a* gjigante, e cila paraqitet vetëm kohë pas kohe, quhet "goditje topi" (angl. cannon wave), ndërsa shihet në qafë si pulzim i qartë, shumë para pulsit arterial (fig. 26-23, A dhe B).

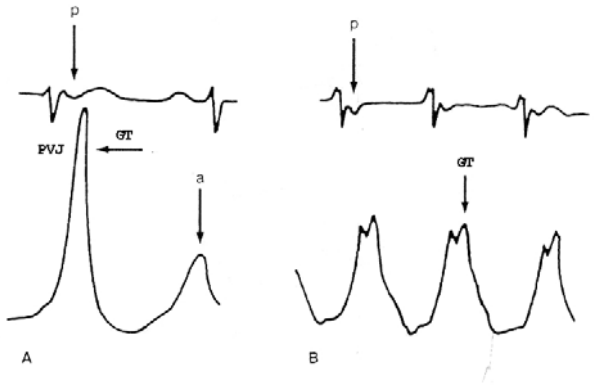


Figura 26-23. *(A) Vala* a *gjigante (goditje topi) e shkaktuar me ekstrasistolën e lidhur meqë atriumi i djathtë, kontrahohet përkundër grykës së mbyllur trikuspidale. Vala P shihet pas kompleksit QRS. (B) Secili kontrakcion në ritmin e lidhur shkakton paraqitjen e "goditjes së topit" në jugulogram. P = vala P: PVJ = pulsi venoz jugular; GT = goditje topi (angl. cannon wave).*

3. Insuficienca trikuspidale

Në insuficiencën trikuspidale, rriten shtypja dhe vëllimi në atriumin e djathtë në sistolë dhe në kurbën e shtypjes mungon defleksioni-*x* negativ, kurse paraqitet vala pozitive, e madhe dhe unike (sistolike), gjegjësisht zë fill ventrikulizimi i jugulogramit. Për shkak të mbushjes së përnjëhershme të barkushës së djathtë në diastolën e hershme, zë fill vala e thellë *v* (fig. 26-22,C). Vena e zgavërt e poshtme është e zgjatuar dhe e zgjeruar, kështu që janë të dukshme qartazi pulsimet e mëlçisë.

4. Lidhja majtë-djathtë

Nëse ekziston lidhja e madhe majtë-djathtë, në nivelin e atriumit, do të zërë fill vala e lartë *v* për shkak të ngritjes së përnjëhershme të shtypjes në atriumin e djathtë pranë grykës së mbyllur trikuspidale.

5. Perikarditi konstriktiv

Në perikarditin konstriktiv, valët *a* dhe *v* janë të larta dhe të barabarta, por janë të pavërejtshme meqë venat jugulare janë shumë të zgjatuara dhe maja e shtyllës së gjakut arrinë mbi vesh. Në jugulogram vërehet vala

tipike e thellë *y*, e cila zë fill për shkak të mbushjes së shpejtë të barkushës së djathtë, në diastolën e hershme (fig. 26-22, D), pas së cilës për shkak të konstrikcionit ndërpritet mbushja. Më rrallë gjendet vala e thellë *x*, por nganjëherë është shumë e shprehur për shkak të shtypjes së lartë në venat qendrore dhe zhvendosjes së intensifikuar të atriumit të djathtë kah poshtë, të shkaktuar me majën e ngjitur të barkushës së majtë. Atëherë zë fill forma karakteristike M apo W e jugulogramit (fig. 26-24).

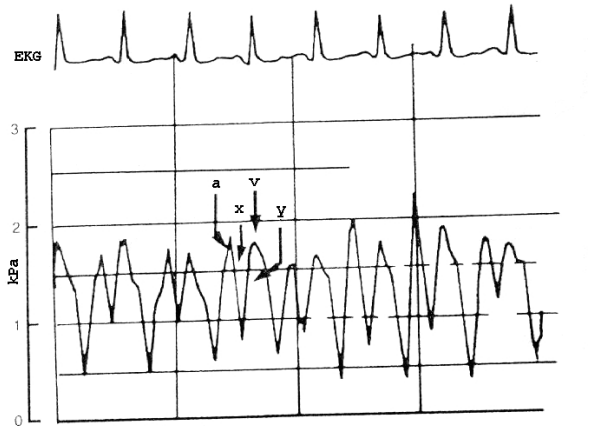


Figura 26-24. *Forma karakteristike M apo W e jugulogramit në perikarditin konstriktiv. Valët* a *dhe* v *janë të larta, të barabarta, ndërsa* x *dhe* y *janë shumë të pjerët dhe të thellë.*

IV. Çrregullimet e perfuzionit lokal të indeve

A. ÇRREGULLIMET E QARKULLIMIT PERIFERIK ARTERIAL

1. Ishemia kronike

Me ngushtimin e lumenit të arterieve çrregullohet rrjedha lineare e gjakut në hyrjen dhe daljen nga stenoza. Kjo çon deri te humbja e energjisë kinetike, zvogëlimi i shpejtësisë, qarkullimit dhe ulja e shtypjes (fig. 26-25). Humbja e energjisë për shkak të stenozës është proporcional me potencën e katërt të diametrit të arteries (r^4). Kështu, zvogëlimet 50% të diametrit shkakton humbjen deri 16 herë më të madhe të energjisë.

Zvogëlimi i diametrit për ½ , gjegjësisht stenoza e përgjysmuar (50%) e arteries i përgjigjet zvogëlimit 75% të sipërfaqës së prerjes së arteries. Ngushtimi i tillë quhet stenoza kritike, meqë dukshëm e ulë shtypjen dhe qarkullimin e gjakut. Mirëpo, stenoza kritike nuk është vlerë statike, por ndryshon varësisht nga nevoja e regjionit distal për oksigjen. Në këmbë, simptomet e insuficiencës arteriale paraqiten si shtangime të dhembshme në muskuj gjatë të ecurit. Meqë humben në qetësi kur sërish rivendoset baraspesha midis ardhjes së gjakut dhe nevojës metabolike të muskujve, quhet klaudikacione intermitente. Sa më e madhe të jetë stenoza, aq më e shkurtë është gjatësia e të ecurit pa dhembje. Varësisht nga lokalizimi i arteries së stenozuar, klaudikacionet paraqiten në çapok (aorta, arteriet e komblikut), kofshë (arteriet e komblikut, aorta), si dhe nën gju (aorta, arteriet e komblikut, arteriet femorale). Klaudikacionet në thembra mund të janë shenjat e para të sëmundjes, të cilësdo arterie proksimale. Dhembjet janë pasojë e metabolizmit anaerob në hipoksi dhe veprimit të acidit laktik dhe metaboliteve të tjerë në mbaresat nervore.

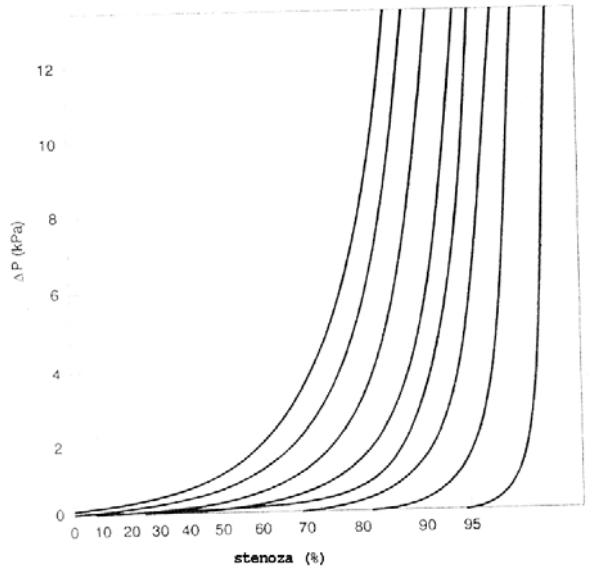


Figura 26-25. *Raporti midis uljes së shtypjes dhe ngushtimit të arteries.*

Në vendin e stenozës, qarkullimi shpejtësohet dhe zvogëlohet shtypja në muret laterale. Pas vendit të stenozës, shpejtësia e qarkullimit zvogëlohet, ndërsa rritet shtypja në muret e arteries. Pranë vibracioneve të përhershme në vendin e daljes së gjakut nga stenoza (për shkak të ecurisë turbulente të gjakut), këto ndryshime i lodhin fijet elastike të murit të arterieve dhe shkaktohet dilatimi poststenotik (fig. 26-26).

Te njerëzit janë shumë të shpeshta stenozat multipe të arterieve. Në veprimin definitiv në perfuzionin e perife-risë mblidhen veprimet e tyre.

Pasojat për qarkullimin periferik të gjakut varen nga ajo se a është zvogëlimi i qarkullimit dhe ulja e shtypjes progresiv, kronik, apo kemi të bëjmë me okluzionin akut të arteries.

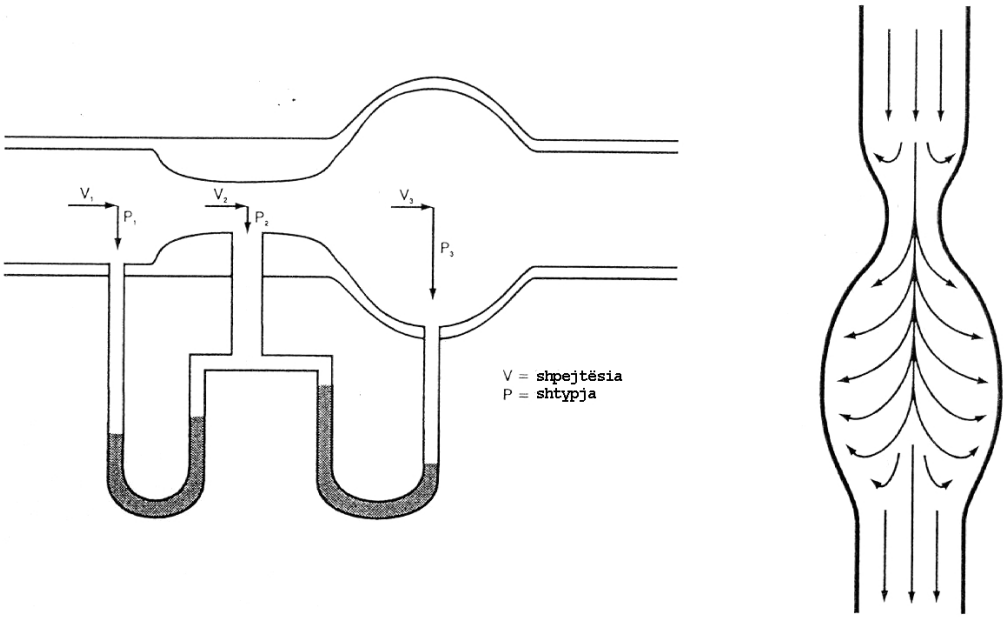


Figura 26-26. *Ndryshimet hemodinamike te stenoza e arteries - dilatimi poststenotik. V = shpejtësia e qarkullimit, P = shtypja. Vërej zvogëlimin poststenotik të shpejtësisë së qarkullimit dhe sipërfaqes së shtypjes.*

Mbijetimi i indit distal pas ngushtimit të arteries kryesore, varet nga kapaciteti i qarkullimit kolateral. Pas zvogëlimit të qarkullimit maksimalisht dilatohet arteria ekzistuese, ndërsa hipoksia është stimulus i fortë për zhvillimin e kolateralave të reja (angiogjeneza) dhe zgjerimi gradual i enëve ekzistuese të gjakut. Sipas ligjit të Poiseuille-it qarkullimi (V), nëpër gyp është në proporcion të drejtë me potencën e katërt të diametrit (r):

$$V = \frac{\pi r^4}{8\eta l}(P_1 - P_2)\, t,$$

ku η është viskoziteti, l gjatësia, $P_1 - P_2$ dallimi midis shtypjeve, ndërsa t koha.

Andaj, te okluzioni i arteries me diametër prej 1 cm., për qarkullimin përkatës të gjakut duhen më shumë se 500 kolaterale me diametër prej 0,2 cm. Kolateralet ekzistojnë prej lindjes, por në hipoksi dhe ishemi krijohen edhe të rejat.

Ndryshimet në makroqarkullim, shkaktojnë ndryshime edhe në mikroqarkullim. Perfuzioni i zvogëluar i periferisë përmes metabolizmit anaerob, shkakton dilatimin e arterioleve. Ai është pasojë e metaboliteve vazoaktive dhe hipotonisë lokale. Në fazën e mëvonshme të sëmundjes, zë fill kolapsi i arterioleve parakapilare për shkak të shtypjes së ulët transmurale, si dhe vazospazmit të arterioleve. Kapilarët pjesërisht kolabojnë për shkak të edemës intersticiale, ndërsa pjesërisht janë okluduar për shkak të edemës së endotelit dhe trombozës së hapësirës. Në krijimin e trombit marrin pjesë trombocitet, por edhe leukocitet rigjide dhe eritrocitet, të cilat nuk mund të kalojnë duke u deformuar nëpër kapilare. Ndryshimet e tilla lokalisht aktivojnë sistemin imunologjik. Faktorët reologjikë, si hematokriti më i lartë, viskoziteti i rritur i gjakut, fibrinogjeni dhe leukocitet zvogëlojnë perfuzionin e mëtejmë, e kjo çon deri te ishemia kritike. Ishemia shihet në pacientët me shtypjen sistolike në regjionin e nyjës së këmbës më të vogël se 6,7 kPa, apo në regjionin e gishtit të madh më të vogël se 4,0 kPa. Pacientët e tillë kanë dhembje edhe në qetësi. Për shkak të dilatimit të arterioleve, lëkura e shputës është e kuqe e mbyllët (rubori ishemik). Lëkura është e lëmuar, pa qime, ndërsa thonjët janë hiperkeratikë. Për perfuzion më të mirë, pacientët ditën dhe natën i mbajnë këmbët në pozitën e lëshuar. Me këtë rritet edema distale dhe krijohet rrethi magjik, i cili më tej e zvogëlon perfuzionin e periferisë.

Në lëkurën e atrofuar dhe të lëndueshme zënë fill dëmtimet mekanike dhe infekcioni lokal, të cilat me veptimin e toksineve dhe me reakcione imunologjike lokale, nxitojnë ndryshimet në mikroqarkullim. Nëse hipoksia përparon, vdes indi dhe zë fill nekroza. Kjo rëndom shihet në periferinë e fundme, ndërsa quhet gangrena.

Shkak i pengesave të përshkruara të qarkullimit periferik të gjakut janë sëmundjet obliterative (ateroskleroza) dhe inflamatore (sëmundja e Bürgerit, vaskuliti). Shkaku më i shpeshtë i stenozës dhe okluzionit të arteries është forma obliteruese e arteriosklerozës (shih kapit. e 5-të, II. B).

2. Ishemia akute

Ishemia akute e indit apo e organit, zë fill si pasojë e ndërprerjes së përnjëhershme të qarkullimit arterial. Pa marrë parasysh shkakun e ishemisë akute, ecuria e

ndryshimeve fispatologjike është e njëjtë dhe varet nga shkalla dhe kohëzgjatja e ishemisë, qarkullimit kolateral, lokalizimit të arteries dhe toleranncës ishemike të indit.

Shkalla e ishemisë varet nga vendi i pengesës, si dhe nga funksionimi i qarkullimit kolateral. Proksimalisht dhe distalisht nga vendi i pengesës vie deri te staza e gjakut. Staza e rritë aglomerimin e trombociteve dhe lirimin e tromboksanit A_2, si dhe e zvogëlon krijimin e prostaciklineve, gjë që shkakton trombozën. Sa më gjatë që të jetë ishemia, për shkak të rritjes së trombit, numri gjithnjë e më i madh i kolateraleve eliminohet nga qarkullimi, kështu që ishemia e periferisë shtohet.

Nëse shkak i ishemisë akute është okluzioni i arteries, në vendin e okluzionit të arteries infiltrohen qelizat e inflamacionit. Në 24 orët e para, pëlcet membrana elastike krahas krijimit të shtresës së fibrinës. Ditëve të ardhshme, vaza vazorum trombotizojnë, zë fill edema e medies pranë gjakderdhjes, si dhe edema e indit përreth. Metabolizmi anaerob (shih kapit. e 3-të, V), shkakton acidozën metaboilike dhe hiperkalieminë. Hyrja e toksineve dhe produkteve të zbërthimit në qarkullim i rritë pengesat metabolike dhe cirkulatore.

Në ishemi, më i ndieshmi është indi nervor. Paraqitja e dhembjes varet nga shkalla e ishemisë. Pas 15 minutash të ishemisë së ekstremiteteve, pacienti fillon të ndiejë therrje në gishta, të cilat përhapen proksimalisht me shpejtësi prej 3-4 cm/min. Mpirja është pasojë e veprimit në mbaresat nervore senzitive në lëkurë. Për 10-15 minuta është e shprehur dobësia në muskujt e nëngjurit, e cila më vonë zgjerohet në tërë këmbën. Dobësimi po ashtu është pasojë e dëmtimit të nervave, e jo të vet qelizave muskulare. Nekroza e qelizave muskulare zë fill pas 6 orëve të ishemisë së plotë.

Pas dy orëve të ishemisë, mitohondriet bymehen (shih kapit. e 3-të, II. B) dhe bie përqëndrimi i glikogjenit në muskuj, nerva dhe mbaresat nervore në pllakën motorike. Është i shprehur infiltrimi i leukociteve. Pas 4-6 orë të ishemisë janë të dukshme dëmtimet e membranës qelizore dhe krijimi i vakuoleve në mitohondrie. Nekroza e muskujve pas revaskularizimit dhe cirkulimit kthyes, mund të shkaktojë hiperkaliemi, acidozë metabolike dhe dëmtime të veshkëve për shkak të mioglobinurisë.

Ishemia e ekstremiteteve ndahet në tri shkallë:

1. Ishemia jo e plotë me ekstremitet të ftohtë dhe të zbehtë pa puls, por me ndiesi dhe motorikë të ruajtur. Qarkullimi kolateral është i mjaftueshëm. Kjo shkallë mund të jetë edhe faza fillestare e ishemisë së plotë, por ende në fazën reverzibile.

2. Ishemia e plotë me lëkurë të marmorizuar, cianotike për shkak të stazës venoze dhe trombozës, pranë humbjes së ndiesisë së motorikës dhe dhembshmërisë në palpim.

3. Gangrena e indeve, rigjiditeti, kurse më vonë gjendja e qullët e muskujve me bula në lëkurë. Stadi i dytë dhe i tretë janë ireverzibil, meqë ndryshimet janë pasojë e tejkalimit të tolerancës ishemike të indit.

3. Vaskulitet

Ndryshimet patologjike në arterie, janë pasojë e deponimit të imunokomplekseve në endotelin e enës së gjakut, infiltrimit të murit me polimorfonuklearë, si dhe lirimit të enzimeve proteolitike, të cilët e dëmtojnë murin e enës së gjakut. Pasojë është nekroza e murit, tromboza, okluzioni dhe gjakderdhja. Për shkak të dobësimit të murit, mund të shkaktohet krijimi i aneurizmës së arteries. Pasojat më të shpeshta janë obliterimi dhe ishemia distale. Antigjeni i cili shkakton reakcione të tilla mund të jetë medikament, bashkëdyzim kimik, virus i hepatitit B, si dhe veprimi i ARN apo ADN.

Morbus Bürger-Winiwarter, thrombangitis obliterans është vaskulit, i cili përfshinë arteriet mesatare dhe të vogla. Etiologjia vihet në lidhje me pirjen e duhanit. Në pacientët e tillë është gjetur shpeshtësia më e madhe e antigjenit HLA-A9 dhe HLA-B5, si dhe kundërtrupat dhe imuniteti specifik qelizor kundër antigjenit të arteries. Në serum është ngritur përqëndrimi i imunokomplekseve. Përqëndrimi i fibrinogjenit është ngritur krahas me dëmtimin e aktivitetit fibrinolitik dhe tolerancës së rritur në heparinë.

Reakcioni imunologjik shkakton infiltrimin inflama-tor të murit të arteries, por pa shenjat e nekrozës. Inflamacioni përfshinë të gjitha shtresat e murit pranë proliferimit të endotelit dhe infiltrimit të limfociteve. Pasqyra klinike është pasojë e stenozës dhe okluzionit të arterieve me tromboflebitet përcjellëse sipërfaqësore migruese, si dhe me klaudikacionet tipike të shputave. Mjekimi përbëhet nga ndërprerja e pirjes së duhanit dhe simpatektomia.

4. Aneurizmat

Aneurizma është zgjerim i arteries, murin e së cilës e përbëjnë të gjitha shtresat e arteries (aneurysma verum). Shkaku më i shpeshtë i aneurizmes është arterioskleroza, e pastaj infekcioni. Muri i sëmurë i arteries e humb elasticitetin dhe fortësinë, kështu që nën veprimin e shtypjes së gjakut aneurizma zgjerohet. Aneurizmat mund të janë edhe kongjenitale, më së shpeshti në bazën e trurit, pasojë e dobësisë së trashëguar të kolagjenit (sindromi i Marfanit, Ehler-Danlosit, shih kapit. e 23-të, I. A). Zgjerimet e arterieve, sipas ligjit të Laplace-it shkaktojnë rritje proporcionale të tendosjes së murit të aneurizmës, Për shkak të rrymimit vorbullor të gjakut nëpër aneurizmë krijohen trombet murale, të cilët mund të jenë burime për embolitë periferike. Pasqyra klinike është pasojë e shtypjes mekanike.

Aneurizma disekuese e aortës nuk është aneurizmë e vërtetë, por zë fill me shtresimin e murit të aortës, kështu që quhet edhe hematomi disekues. Gjaku depërton nëpër defektin e intimës në murin e aortës dhe ndanë shtresat e intimës, medies dhe adventicies. Kështu, zgjerohet lumeni i aortës, gjë që me disekcion zgjerohet kah periferia. Shkaku më i shpeshtë i disekcionit është ateroskleroza, kështu që shihet shpesh te pacientët me hipertoni. Aneurizma disekuese mund të jetë edhe pasojë e degjenerimit të medies te sindromi i Marfanit, ndërsa shihet edhe te femrat shtatzënë.

5. Fistula arteriovenoze

Fistula arteriovenoze (AV) është lidhje midis arteries dhe venës. Kjo e shkurton rrjedhën e një pjese të gjakut, e cila i shmanget kapilarëve.

Nëse lidhja patologjike midis arteries dhe venës krijohet përnjëherë, p.sh. me lëndim, ndryshimet fispato-

logjike mund të ndahen në tri stade. Në stadin I., shkaktohet derdhja e përnjëhershme e gjakut prej arteries në venë, për shkak të dallimit në shtypje. Baseni venoz zgjerohet, kështu që në rast të fistulës më të madhe më afër zemrës, mund të vie edhe deri te shoku hipovolemik. Në stadin II., vie deri te kompensimi, gjegjësisht adaptimi hemodinamik në qarkullimin e gjakut "parazit". Ngritet vëllimi minutor i zemrës, zhvillohet vazokonstrikcioni në periferi dhe rritet vëllimi cirkulator i gjakut. Stadi III., përfshinë dekompenzimin: rritja e vëllimit të gjakut dhe shtypjes cirkulatore. Zgjerohen arteriet dhe vena ardhëse pranë rrymimit palpabil në vena, si dhe zhurmës diastoliko-sistolike. Me shtypje në vendin e fistulës AV ndërpritet së funksionuari qarkullimi parazitar dhe menjëherë zvogëlohet frekuenca e zemrës (shenja e Nicoladoni-Branham-it).

Fistulat A-V mund të jenë të lindura dhe të fituara. Mjekimi i fistulës A-V shërben si prevencion i dekompensimit të zemrës, si dhe ndryshimeve dytësore në arterie dhe vena, kurse te fistulat indirekte A-V që të parandalohet gjakderdhja dytësore apo infeksioni. Mjekimi është operativ dhe përbëhet nga mbyllja e fistulës.

6. Gjendjet angiospastike

Zënë fill për shkak të arteriospazmit, më së shpeshti në periferi të ekstremitetit. Arteriospazmat i provokojnë ndryshimet e temperaturës apo streset emocionale. Në fillim janë reverzibile. Çrregullimet me kohëzgjatje të gjatë shkaktojnë ndryshime trofike në gishtërinj. Gjendjeve angiospastike, rëndom nuk ua dimë shkakun (parësore apo idiopatike); te ato ndryshimet trofike në periferi janë të rralla. Gjendjet dytësore angiospastike zënë fill në kuadër të sëmundjes së gjatë themelore dhe më shpesh zhvillohen ndryshimet trofike. Si shembull i gjendjes angiospastike e japim fenomenin e Raynaud-së.

Shkaku i fenomenit parësor të Raynaud-së, nuk është i njohur. Sëmundja shpjegohet me hiperaktivitet të sistemit adrenegjik, meqë në pacientin është gjetur numri më i madh i α_2-adrenoreceptorëve në trombocite. Pasqyra klinike përbëhet nga triasi i ndryshimit të lëkurës në shuplakë: zbehja, cianoza dhe rubori. Në fazën e parë të zbehjeve vjen deri te spazmi i arterioleve, me çka ndërpritet qarkullimi kapilar i gjakut nëpër dermis. Në fazën e lëshimit të spazmit, qarkullimi ende është i zvogëluar me përqëndrim të rritur të hemoglobinës, gjë që manifestohet me cianozë. Kur spazmi lëshon, vie deri te hiperemia reaktive së bashku me dhembje. Dhembja është pasojë e grumbullimit të metabolitëve gjatë anoksisë. Trashja e mureve dhe okluzionet e lumenit janë të dukshme në fazën e mëvonshme të sëmundjes. Rëndom pas 1-2 vjetësh, prej diagnozës së fenomenit parësor të Raynaud-së, tregohet sëmundja e cila në bazë është përgjegjëse për fenomenin e Raynaud-së, gjegjësisht më së shpeshti kemi të bëjmë me sindromin apo fenomenin dytësor të Raynaud-së.

Në pacientët me fenomenin parësor të Raynaud-së, sëmundja është beninje dhe nuk shkakton gangrenë të gishtërinjëve. Fenomeni dytësor i Raynaud-së ka ecuri shumë më të rëndë, janë më të shpashta gangrenat e majave të gishtërinjëve, ndërsa prognoza është e varshme nga sëmundja parësore. Derisa në pacientët me fenomenin parësor të Raynaud-së ndryshimet janë simetrike, te fenomeni dytësor i Raynaud-së ndryshimet më shpesh janë unilaterale.

Tabela 26-1. *Ndarja e fenomenit parësor dhe dytësor të Raynaud-së*

I. Fenomeni i Raynaud-it, parësor (etiologjia e panjohur)
Sëmundja e Raynaud-it, fenomeni i padiagnostifikuar, dytësor i Raynaud--së (rëndom pas 1-2 vitesh paraqitet
sëmundja themelore)
II. Fenomeni i Raynaud-së, dytësor (etiologjia e njohur)
Kolagjenozat
- sklerodermia
- artriti reumatoid
- lupus eritematodes
- periarteritis nodosa
Sëmundjet organike vaskulare
- trombangitis obliterans
- arteriosclerosis obliterans
- okluzionet me tromb, embolitë
Trauma
- sëmundja e vibracionit
- dëmtimi me goditje (pianistët, radhitësit e shkronjave)
Sindromi neurovaskular
- sindromi i aperturës së sipërme të toraksit
- causalgia
Dëmtimet me të ftohtë
- krioglobulinemia
- aglutinimi i ftohtë
- policitemia vera
Intoksikimi
- ergotizmi
- metalet e rënda (plumbi)

B. ÇRREGULLIMET E QARKULLIMIT PERIFERIK VENOZ

Çrregullimet themelore hemodinamike te sëmundja e venave janë obstrukcioni i venave apo tromboza, insuficienca e valvulave, si dhe të dy gjendjet patologjike të një-kohshme. Pos këtyre ndryshimeve të lokalizuara, sëmundjet e venave përfshijnë edhe komplikimet e largëta, të cilat zënë fill me shkëputjen dhe rrjedhën e trombit në qarkullimin mushkëror.

1. Trombogjeneza venoze

Trombogjeneza venoze fillon në vendin e stazës dhe turbulencës venoze, që ekzistojnë në vendin e valvulës, si dhe të hyrjes së venave më të vogla në trungun kryesor. Në këmbë, vendi më i shpeshtë i zënafillës së trombozës është sinusi soleal i nëngjurit, por tromboza si çrregullim parësor mund të paraqitet edhe në venën femorale, gjegjësisht iliake.

Fati dhe rritja e trombit varën nga raporti i mekanizmave trombogjenë dhe antitrombogjenë (mbrojtës). Mekanizmi trombogjen është përbërje e triasit të Virchow-it faktorët themelorë të të cilit janë ata hemodinamikë (venostaza dhe turbulenca), të gjakut (predispozicioni për koagulimin e shtuar) dhe vaskularë (dëmtimi i endotelit vaskular, shih kapit. e 24-të, III. B). Për shkak të venostazës dhe turbulencës në fillim të trombogjenezës, krijohen bërthamat jostabile lymore, dhe atë në vet fundin e xhepit të valvulës. Ky lym përbëhet nga trombocitet, eritrocitet dhe leukocitet. Pranë veprimit të faktorëve prokoagulatorë, këto bërthama lymore fillestare e mbushin fundin e valvulës venoze. Në fazën fillestare të trombogjenezës, lymi mund të shkrihet apo të futet pa pasoja në qarkullimin venoz. Nëse me veprimin e intensifikuar të pompës muskulo-venoz dhe me shpejtësimin e qarkullimit venoz nuk eliminohen staza dhe turbulenca, atëherë do të mbizotërojnë proceset e koagulimit të gjakut.

Kur trombi parësor e mbyll hapësirën e venës, trombi dytësor rritet proksimalisht dhe distalisht nga vendi i mbylljes. Në afat prej 24 deri 48 orë trombi dytësor mund të rritet edhe për më shumë se dhjetë centimetra në gjatësi. Rritja e mëtejme e trombit dytësor varet nga gjendja e atyre kolateralave, të cilat ndikojnë në venën kryesore mbi vendin e trombozës. Rritja e trombit në venën femorale mund të ndalet përfundi hyrjes së venës safena magna, apo venës profunda femoris.

2. Tromboza akute e venave të thella

Trombozën akute të venave të thella e quajmë phlebothromosis, për dallim nga tromboza akute e venave sipërfaqësore, ku gjithëherë ekziston komponenta më e theksuar inflamatore, kështu që më parë i shënojmë si thrombophlebitis. Flobotromboza akute manifestohet me zgjerimin e venës dhe me edemë distalisht nga vendi i mbylljes. Këto ndryshime janë pasojë e shtypjes së rritur intravazale venoze. Nëse qarkullimi vëllimor i gjakut venoz (Qv), është përafërsisht konstant (krejt çka hyn, duhet të del), ndërsa shtypja qendrore (Shqv) relativisht e pandryshuar, ngritja e shtypjes periferike venoze (Shpv) është në varshmëri të drejtë me rritjen e rezistencës venoze (Rv):

$$Shpv = Qv \times Rv + Shqv$$

Madhësinë e rezistencës venoze, e me këtë edhe ndryshimin e shtypjes periferike venoze, e përcaktojnë vendi i trombit, gjatësia e obstrukcionit dhe numri i venave kolaterale të përfshirë me trombozë. Në pozitën e shtrirë, shtypja intravenoze në lartësinë e shputës te tromboza e venës popliteale është 1,1 deri 2,4 kPa, te tromboza e venës femorale është 2,7 deri 6,7 kPa, ndërsa te tromboza e venës femoroiliake 4,7 deri 11,3 kPa.

Trombet jookluzive në venat e thella të këmbëve, e rrisin pak rezistencën venoze dhe shtypjen periferike venoze, kështu që embolia e arteries pulmonale mund të jetë shenja e parë e flebotrombozës (të ashtuquajturat "trombozat e heshtura të venave të thella").

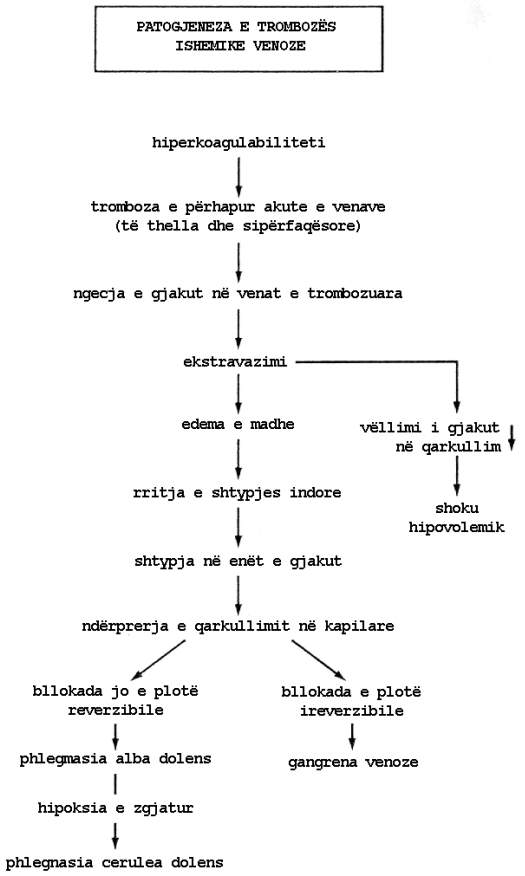


Figura 26-27. *Patogjeneza e trombozës akute ishemike venoze.*

Forma më e rëndë klinike e flebotrombozës akute të venës femoroiliake, është sindromi i trombozës ishemike venoze (fig. 26-27). Fjala është për edemën enorme subfasciale, e pastaj edhe epifasciale. Zhvendosja e lëngut nga qarkullimi në ind, mund të jetë aq e madhe sa të shkaktojë shokun hipovolemik, ndërsa shtypja në enët e gjakut e ndërprenë qarkullimin dhe shkakton isheminë me të gjitha pasojat e saj.

Ky sindrom përfundimisht manifestohet me *phlegma-sia alba dolens, phlegmasia ceruleus dolens* dhe *gangre-nën venoze*. Shtypja e ngritur intravenoze dhe staza e cila zë fill nën vendin e trombozës e prishin raportin normal të shtypjes hidrostatike dhe osmotike në qarkullimin kapilar aq përnjëherë dhe fort, sa që praktikisht menjë-herë vjen deri te ekstravazimi. Kjo është baza e edemës akute. Shtypja periferike venoze mund të ngritet 10 pra edhe 15 herë. Edema së pari zhvillohet në hapësirën sub-fasciale e pastaj edhe në atë epifasciale. Në këmbën e përfshirë mund të ngec (dhe praktikisht të jetë e nxjerrë nga qarkullimi) 3 deri 5 L gjak dhe lëng, gjë që shkakton shokun hipovolemik.

Phlegmasia alba dolens ("këmba e dhembshme qumështore") diagnostifikohet rrallë, meqë në të lidhet shpejtë forma klinikisht më progresive e flebotrombozës akute. Në të vërtetë, paraqet fazë kalimtare. Ngjyra e bardhë e këmbës është pasojë e edemës epifasciale dhe kompresionit të enëve të gjakut

të lëkurës dhe nënlëkurës. Shkak i mundshëm i zbehjes dhe të ftohtit është spazmi arterial, edhe pse në shputë rëndom ekzistojnë pulsacionet e arterieve periferike.

Plegmasia ceruleus dolens përfshinë triasin klasik të cianozës, edemës dhe dhembjes. Ngjyra e shprehur e kaltërt-violete e lëkurës është pasojë e dezoksigjenimit të gjakut në enët nënlëkurore të gjakut. Lëkura është e tendosur, e lëmuar dhe e shëndritshme, ndërsa për dhëmbje janë përgjegjëse fijet nervore të tipit C.

Gangrena venoze zë fill pasi shtypja indore e tejkalon shtypjen kritike të mbylljes së arterioleve 2,7 deri 4,0 kPa. Krijohen bullat me ngjyrë të kaltërt të mbyllët në të zezë në shputë dhe nën gju, të mbushura me lëng të mbyllët të përgjakur. Gjendja është e pashërueshme.

Trombi i cili mbetet i fiksuar për intimën e venës, mund të organizohet apo të rikanalizohet. Organizimi i trombit fillon gjashtë ditë pas fillimit të trombozës dhe zgjatë dy deri tri javë. Me zbërthimin e eritrociteve, hemosiderina fundërrohet në tromb dhe në indin përreth. Te tromboflebiti, ky infiltrim mund të hetohet në lëkurë mbi vendin e trombozës si vijë e pigmentuar ngjyrë gështenjë.

Trombi i cili e mbyll plotësisht lumenin e venës, rëndom retrahohet dhe organizohet si trashje murale fibrokolagjene e murit. Procesi i rikanalizimit fillon me krijimin e lakunave dhe kanalëzave në trombin parësor dhe mund të zgjas disa vjet. Më në fund, rikanalizimi i venës së mbyllur me tromb shkakton resorbimin dhe shkatërrimin e plotë të valvulave venoze. Në këtë vend, vena bëhet më e ngurtë, gyp joelastik me mur të trashur. Ndryshimet e tilla patomorfologjike shkaktojnë fillimin e sindromit posttrombotik.

3. Insuficienca e valvulave venoze

Qarkullimin normal të gjakut venoz e mban veprimi i harmonizuar i zemrës dhe faktorëve hemodinamikë, të cilët veprojnë si forcë shtytëse (*via a fronte*) dhe thithëse (*via a tergo*). Në rastin e shtrirjes dhe qëndrimit të qetë, ecuria venoze kah zemra varet nga forca e kontrakcionit të zemrës së majtë.

Me rastin e ngritjes nga pozita e shtrirë në atë në këmbë, e posaçërisht gjatë ecjes dhe ushtrimit, inkuadrohet në këmbë pompa muskulo-venoze. Në veprimin e kësaj pompe në pjesën më të madhe marrin pjesë muskujt e nëngjurit, ndërsa diç më pak edhe muskujt e kofshës, të cilët janë të mbështjellë me fascien e fortë lidhore. Me kontrakcionin e saj ("sistola") dhe relaksimin ("diastola"), me ndihmën e valvulave venoze të venave sipërfaqësore, perforative dhe të thella, ecuria venoze nga periferia drejtohet kah zemra. Me rastin e ushtrimit apo ecjes kjo "zemër periferike" merr pjesë në qarkullimin venoz me rreth 30% të energjisë së gjithëmbarshme të nevojshme. Në personat normalë me venat e shëndosha 90% të qarkullimit kah vena e zgavërt e poshtme, vijon nëpër venat e thella e vetëm 10% të qarkullimit i marrin venat sipërfaqësore. Me kontrahimin e muskujve, zbrazen sinuset venozë nga m. soleus drejtpërdrejtë, ndërsa nga pleksusi i mbetur i venave të thella tërthorazi në venën e thellë kryesore. Me mbylljen e valvulave të venave perforante dhe të thella nën vendin e kontrakcionit pengohet kthimi i gjakut në venat sipërfaqësore dhe nga poshtë (distalisht në venën kryesore). Në relaksimin muskular hapet hapësira në venën e thellë dhe gjaku nëpër venën perforante thithet në venën kryesore të thellë. Kthimi në drejtim teposhtë, tashmë është i penguar me mbylljen e çiftit të sipërm të valvulave (fig. 26-28).

Me veprimin e pompës muskulo-venoze në venat e këmbës shtylla e gjakut ndahet në më shumë pjesë të vogla, gjë që dukshëm e zvoglon shtypjen hidrostatike. Sipas ligjit të Starlingut, shtypja normale hidrostatike mundëson dallimin e përshtatshëm të shtypjeve në arteriole (+1,3 kPa) dhe venulave (-1,3 kPa) e me këtë edhe këmbimin e lëngut midis kapilarëve dhe hapësirës intersticiale.

Varikozitetet parësore mund të jenë të lindura apo të fituara, kurse zënë fill për shkak të insuficiencës së valvulës përfundimtare venoze në grykën safenofemorale, apo të atyre që gjenden më poshtë në venën safena magna (80%), kurse më rrallë në venën safena parva (20%).

Dilatimi i venës e pamundëson mbylljen e plotë të valvulës, kështu që për shkak të kthimit të gjakut rritet shtypja hidrostatike. Ai, në mënyrë retrograde bartet në pjesët më të poshtme të venës, ndërsa dilatimi progresiv dhe insuficienca e valvulave shkaktojnë varikozitete. Valvulat e venave të thella janë intakte dhe funksionale. Varikoziotetet e këmbëve manifestohen me vena të zgjeruara, të dredhura, të zgjatura dhe të stërfryera të sistemit sipërfaqësor. Ektazia është zgjerim i njëtrajtshëm i pjesës më të gjatë të venës sipërfaqësore për më se 4 mm në diametër. Në venat sipërfaqësore dhe ato të thella, kontrakcioni i muskujve të nëngjurit e drejton qarkullimin e gjakut kah zemra. Me ralaksimin e muskujve, ndryshon kahja e qarkullimit të gjakut e cila kthehet distalisht, por përmes venave sërish të hapura perforante, po ashtu drejtohet edhe në venën e thellë. Andaj në këmbë mbetet një pjesë e gjakut venoz (fig. 26-29).

Varikozitetet dytësore zënë fill pas flebotrombozës, lëndimit, si dhe fistulave të lindura apo të fituara arteriovenoze. Valvulat në venat e thella dhe ato perforante, janë insuficiente. Veprimi i pompës muskulo-venoze nuk është i përshtatshëm, kështu që gjaku nga venat e thella nëpër venat insuficiente perforante kalon në venat sipërfaqësore. Në vendin e venës perforante mund të preket hapja në fascie, kurse te kontrakcioni muskular, në këtë vend fryhet variksi i venës sipërfaqësore. Kjo do të thot se varikozitetet dytësore krijohen si rrugë kolaterale pas obstrukcionit të venës së thellë. Me dilatimin gradual të venave sipërfaqësore, edhe valvulat e tyre bëhen insuficiente, gjë që edhe më tepër i kontribuon çrregullimit të qarkullimit venoz kah zemra. Kontrakcioni i muskujve e rritë qarkullimin e gjakut nëpër venat insuficiente perforante dhe e drejton në kahjen retrograde, në venat po ashtu insuficiente të thella. Me relaksimin e muskujve, gjaku kthehet poshtë (distalisht) dhe në venat sipërfaqësore dhe të thella. Kjo

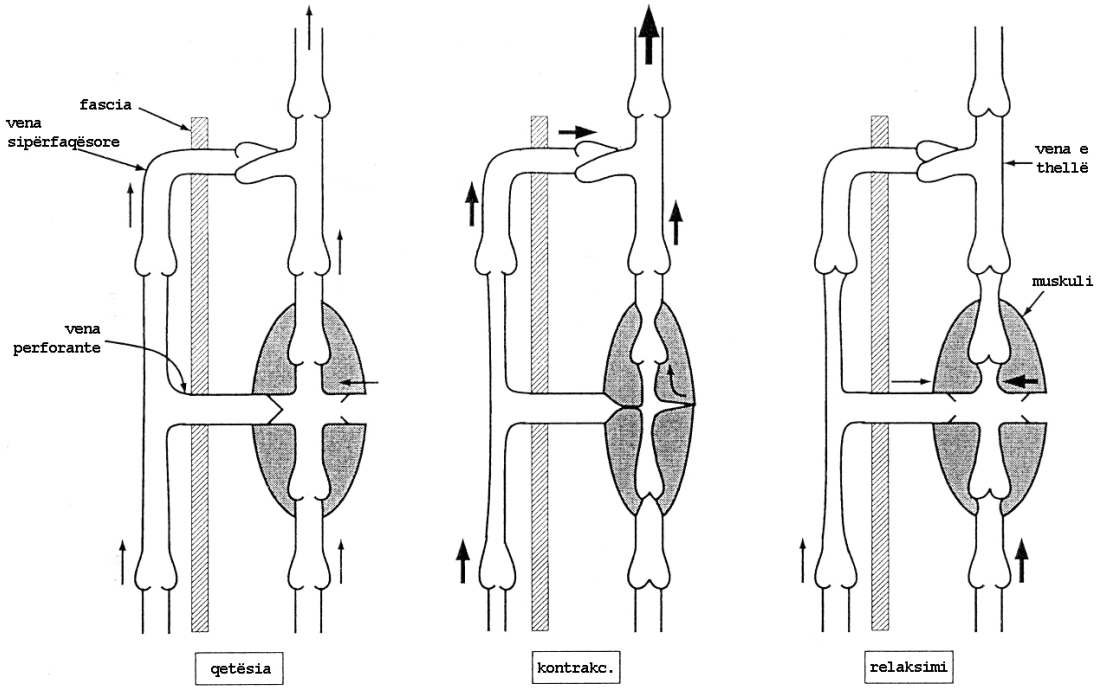


Figura 26-28. *Hemodinamika e qarkullimit venoz të gjakut në këmbën normale.*

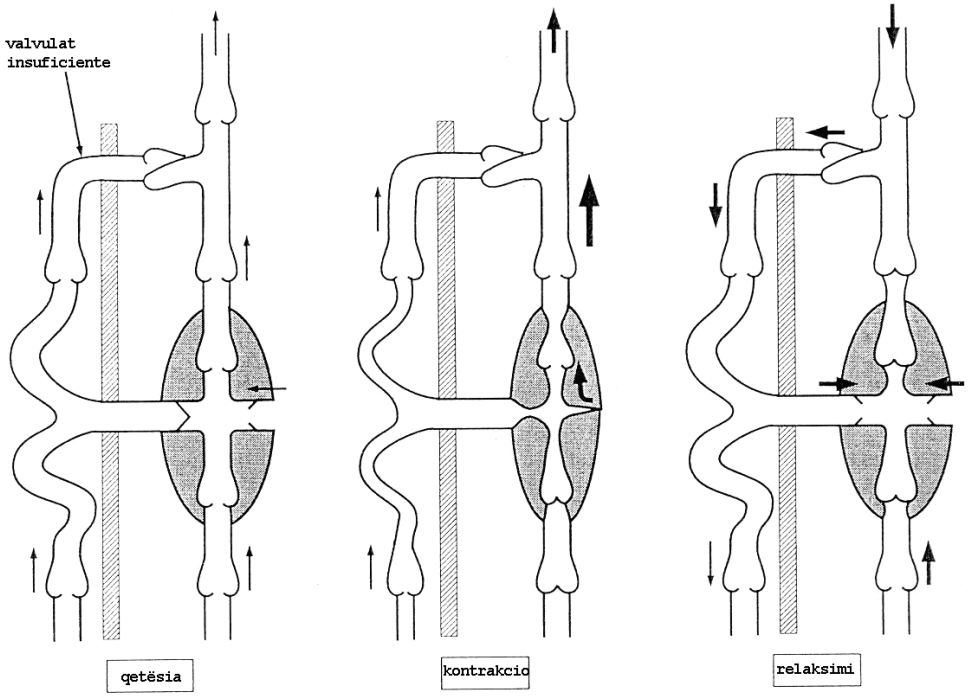


Figura 26-29. *Hemodinamika e qarkullimit venoz të gjakut në këmbën me venat parësisht varikoze.*

kahje çarkore, penduluese e qarkullimit në venat e këmbëve plotësisht është joefikas (fig. 26-30). Shtylla e pandërprerë e gjakut krijohet në që të dy sistemet dhe pasojë e kësaj është ulja shumë e vogël e shtypjes periferike venoze. Në rastet më të rënda, me obstrukcion më të madh, shtypja edhe mund të rritet (fig. 26-31).

Insuficienca kronike venoze zë fill për shkak të hipertensionit venoz, ndërsa grupi i sindromeve konsekutive e

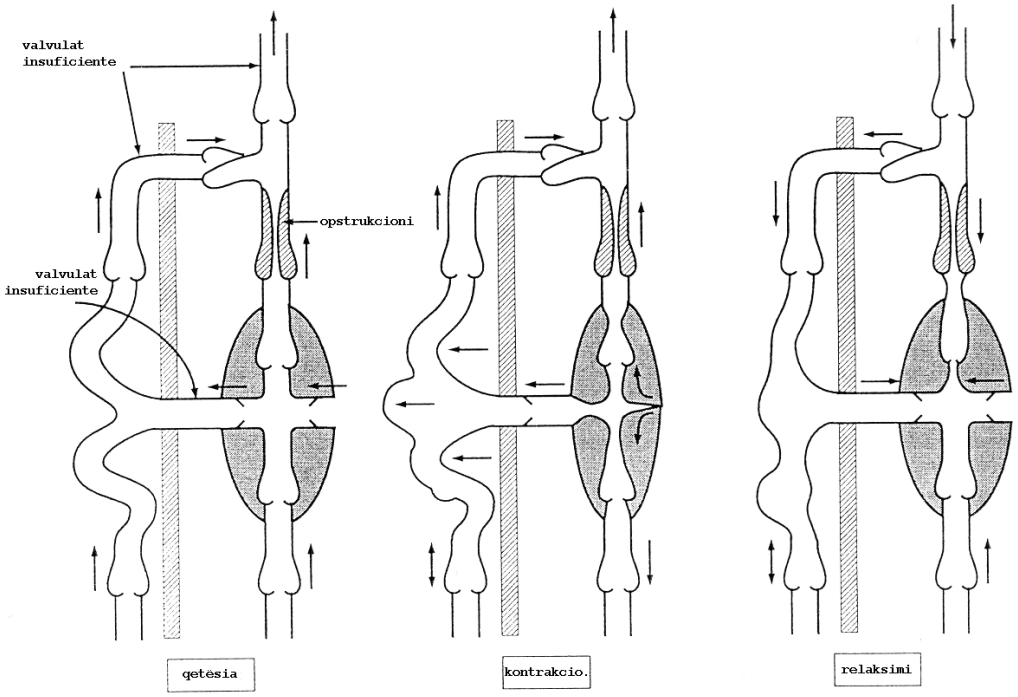


Figura 26-30. *Hemodinamika e qarkullimit venoz të gjakut në këmbën me insuficiencën kronike venoze.*

përbën sindromin posttrombotik. Hipertensioni venoz e ngritë shtypjen hidrostatike në kapilarë, kështu që zë fill edema. Hemosiderina nga eritrocitet e shkatërruara, e cila grumbullohet në lëkurë dhe reakcioni inflamator melanocitar shkakton hiperpigmentimin. Zvogëlimi i ushqyeshmërisë së lëkurës shkakton dermatitin hipostatik. Lëkura është vulnerabile, kështu që edhe lëndimi më i vogël mund të shkaktojë ulçerë dhe gjakderdhje.

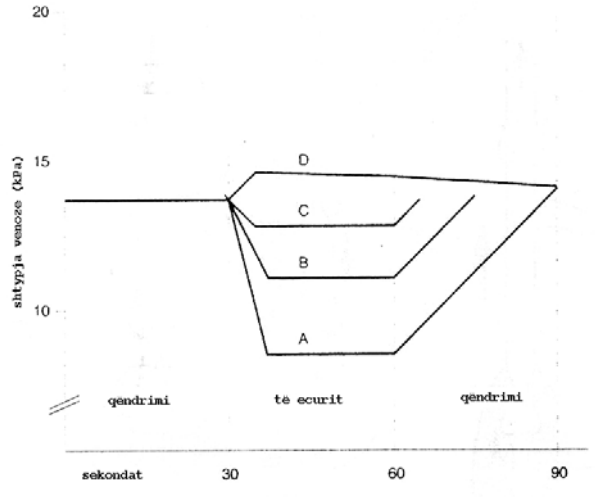


Figura 26-31. *Ndryshimet e shtypjes venoze në venën safena magna në pacientin me A) venat normale, B) venat parësisht varikoze, C) sindromin posttrombotik dhe venën e rekanalizuar, D) sindromin posttrombotik dhe venën e obstruuar.*

V. Testet për vlerësimin e shtypjes së qarkullimit të gjakut

A. TESTET HEMODINAMIKE

1. Testet e ngarkimit

Pranë angazhimit fizik, vëllimi minutor i zemrës mund të rritet deri në pesë herë, kështu që përkundër vazodilatimit periferik shtypja mesatare arteriale ngritet për 50%. Rritja e vëllimit minutor kryesisht është pasojë e rritjes së frekuencës së zemrës, ndërsa më pak e rritjes së vëllimit goditës për shkak të kontraktilitetit më të mirë. Kështu, rritet shpenzimi i oksigjenit në miokard dhe mund të manifestohet insuficienca përndryshe në qetësi e fshehur koronare. Mund të zbulojmë edhe aftësinë e zvogëluar të zemrës që t`i plotësojë nevojat e shtuara të indeve për gjak dhe oksigjen, gjegjësisht të njihet insuficienca e fshehur e zemrës. Testet me ngarkim, përdoren edhe në diagnozën e sindromit të cirkulimit hiperkinetik (rritja e shpejtë e frekuencës së zemrës), hipertensionit arterial mushkëror dhe sistemor (ngritja e përnjëhershme e shtypjes), astmës së shkaktuar me angazhim, sëmundjes me çrregullimin e këmbimit të gazërave në mushkëri, në vlerësimin e efikasitetit të mjekimit dhe prognozës së sëmundjes, si dhe për ekzaminimin e adaptabilitetit të personave të shëndoshë në angazhim (shih kapit. e 25-të, IX).

Ngarkimi në test, mund të arrihet edhe me rritjen e frekuencës së zemrës me elektrostimulator, farmakologji-kisht dhe me ekspozimin të ftohtit.

Ngarkimi statik arrihet me shtrëngimin e fortë të shuplakës. Në muskujt, të cilët me këtë rast kontrahohen izometrikisht, zë

fill ishemia me lirimin e laktateve. Stimulimi i kemoreceptorëve dhe mekanoreceptorëve refleksivisht e rritë rezistencën periferike, frekuencën e zemrës dhe shtypjen arteriale. Testimi i tillë është lehtë të ekzekutohet, por me të rëndom nuk arrihet shkalla e lartë e ngarkimit si me ngarkimin dinamik.

Testet dinamike të ngarkimit mund të ekzekutohen në biciklетë-ergometrin, apo në shiritin e pafund. Ngarkimi me ngritjen dhe zbritjen në një apo dy shkallë të lartësisë së caktuar me shpejtësi të caktuar, sot përdoret më rrallë. Testimi në biciklетë-ergometër apo në shiritin e pafund e mundëson matjen e saktë të punës, krahas përcjelljes së frekuencës së zemrës, shtypjes arteriale dhe elektrokardiogramit. Testimit nuk guxojnë t`i nënshtrohen personat te të cilët ngarkimi do të mund të shkaktojë keqësim të sëmundjes së zemrës apo sëmundjes tjetër. Më së shpeshti aplikohet rritja graduale e ngarkimit, deri te frekuenca e caktuar e pulsit, dukurisë së vlerës jashtëzakonisht hipertensive të shtypjes arteriale apo uljes së shtypjes, paraqitjes së stenokardisë apo shenjave elektrokardiografike të insuficiencës koronare, çrregullimeve të rrezikshme të ritmit të zemrës dhe përçueshmërisë, frymëzënies së fortë apo shenjave të insuficiencës së qarkullimit periferik (zbehja, dobësimi i pulsit, dobësimi i përgjithshëm, djersitja).

Ngarkimi i zemrës mund të arrihet edhe me barëra të cilat ngrisin shtypjen arteriale apo shpejtojnë frekuencën, si dhe me zhytjen e dorës në ujin e ftohtë, gjë që ka veprim të ngjashëm me shtrëngimin e shumplakës.

2. Eksperimenti i Valsalvës

Bëhet me ekspirimin e sforcuar, pranë glotisit të mbyllur, 10-15 sekonda pas inspiriumit maksimal. Testi mund t'i adaptohet fryerjes në manometrin aneroid, pranë mbajtjes së shtypjes prej 5,3 kPa gjatë 30 sekondave. Eksperimenti është i dobishëm për zbulimin e dobësisë së fshehur të zemrës dhe për shpjegimin e zhurmave dhe ndryshimeve tjera akustike të zemrës. Me stimulimin e vagusit, ky po ashtu mund të ndalojë tahikardinë paroksizmale supraventrikulare.

Veprimet hemodinamike të eksperimentit të Valsalvës mund të ndahen në katër faza (fig. 26-32). Në fazën e parë, shtypja arteriale ngritet për shkak të bartjes së shtypjes së ngritur intratorakale në periferi. Në fazën e dytë, 10-15 sekonda pas fillimit të eksperimentit, te personat e shëndoshë zvogëlohet shtypje mesatare arteriale, shtypja e pulsit dhe vëllimi goditës, ndërsa rritet frekuenca e zemrës. Kjo shpjegohet me zvogëlimin e ardhjes venoze në zemër, për shkak të rritjes së shtypjes intratorakale dhe intraabdominale. Zvogëlimi i mbushjes diastolike të barkushës së djathtë, e pastaj edhe asaj të majtë, zvogëlon vëllimin goditës, por pranë tahikardisë refleksive me konstrikcion periferik arterial.

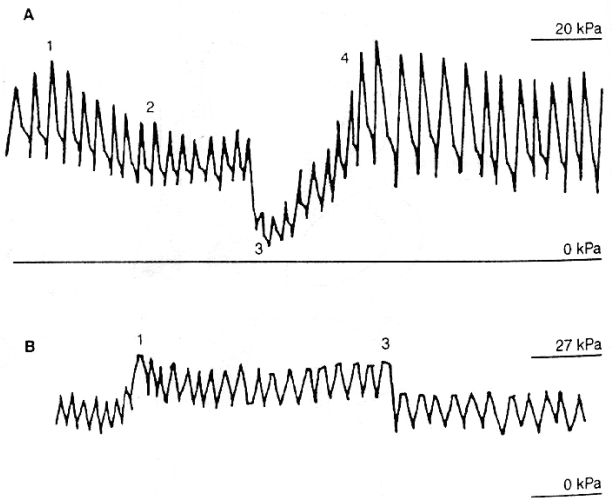


Figura 26-32. *Lëkundjet e shtypjes arteriale në eksperimentin e Valsalvës (vizatimi i shematizuar i matjes intraarteriale). (A) të dhënat normale, shpjegimet e fazave të veçanta të shënuara me numra janë të dhëna në tekst; (B) e dhëna krahas dekompensimit të zemrës. Fazat 2 dhe 4 nuk janë të shprehura, kështu që shënimi ka formë të katërkëndëshit.*

Te pacientët me dobësimin e zemrës, shtypja arteriale mbetet e pandryshuar, apo vetëm padukshëm ulet (deri 1,3 kPa), meqë te ata, raporti midis mbushjes diastolike të barkushes dhe vëllimit goditës është në pjesën horizontale të kurbës së Starlingut. Me këtë, ndryshimet e ardhjes venoze në zemër nuk ndikojnë dukshëm në shtypjen arteriale.

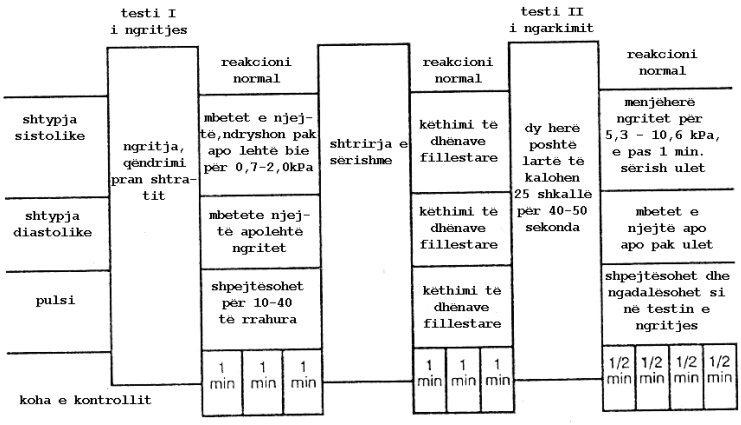


Figura 26-33. *Shema për bërjen e eksperimentit të Schellong-ut. Janë të shenuara reakcionet "normale" karshi ndryshimeve të shtypjes arteriale dhe pulsit.*

Te pacientët me sëmundjen kronike obstruktive mushkërore, për shkak të vëllimit të zvogëluar të gjakut intratorakal, ulja e shtypjes sistolike dhe diastolike është aq e madhe, sa që gjatë kohës së bërjes së eksperimentit të Valsalvës jo rrallë zë fill sinkopa. "Sinkopat presore", të ngjashme mund të shihen edhe te personat e shëndoshë. Paraqiten me rastin e kollitjes, defekimit, ngritjes dhe bartjes së peshës, si dhe gjatë zgjatjes së testit të Valsalvës.

Faza e tretë e eksperimentit të Valsalvës shihet pas lëshimit të shtypjes, me ç'rast ulja e përnjëhershme e shtypjes intratorakale bartet në periferi në formë të uljes së shtypjes arteriale

Rritja e përnjëhershme e ardhjes venoze në fazën e katërt, për shkak të uljes së shtypjes intratorakale dhe intraabdominale, e rritë shpejtë vëllimin goditës. Pos rritjes së rezistencës periferike për shkak të konstrikcionit arterial, kjo shkakton edhe ngritje të shtypjes arteriale në vlerat më të larta sesa në ato pikënisëse. Ngritja e shtypjes për shkak të stimulimit të mekanoreceptorëve, shkakton inhibimin qendror simpatik, e ky sërish e zvogëlon shtypjen arteriale dhe e ngadalëson frekuencën e zemrës deri te vlerat bradikardike.

Te pacientët me dobësimin e zemrës, shtypja arteriale në fazën e 4-të nuk ndryshon, meqë mungon konstrikcioni arterial në fazën e 2-të dhe meqë ndryshimet ngjajnë në pjesën e "rrafshët" të kurbës së Starlingut të funksionit të barkushës. Ngritja e shtypjes në fazën e katërt të eksperimentit të Valsalvës rëndom është e dobët, si edhe te pacientët me hipertensionin e rëndë esencial arterial. Kjo shpjegohet me shtytjen e refelekseve "presore" simpatike.

Ndryshimet hemodinamike në eksperimentin e Valsalvës, më saktë regjistrohen me gjilpërën e futur në arterie dhe të lidhur me manometër. Palpacioni i kujdesshëm i pulsit po ashtu e zbulon fazën e 2-të dhe të 4-të apo mungesën e tyre. Në sëmundjen e zemrës posaçërisht është e dukshme mungesa e ngadalësimit të pulsit në fazën e 4-të.

Pos zvogëlimit të ardhjes venoze në zemër, me uljen e vëllimit goditës dhe shtypjes arteriale, dobësohet intensiteti i toneve të zemrës dhe të të gjitha zhurmave, të cilat zënë fill për shkak të veseve në valvule. Mirëpo, intensifikohet zhurma sistolike te pacientët me kardiomiopatinë hipertrofike obstruktive, meqë paralelisht me zvogëlimin e vëllimit të barkushës së majtë rritet edhe shkalla e obstrukcionit në pjesën e saj dalëse. Të ulurit dhe të ngriturit e shpejtë kanë efekt të kundërt nga ai që shkakton eksperimenti i Valsalvës. Ulja dhe ngritja e rrisin ardhjen venoze në gjak dhe shtypjen arteriale, kështu që intensifikohet shumica e zhurmave të zemrës për shkak të qarkullimit më të madh nëpër zemër. Përkundër kësaj, zhurma sistolike e kardiomiopatisë hipertrofike obstruktive dobësohet shpesh, meqë me rritjen e vëllimit të barkushës së majtë, zvogëlohet shkalla e obstrukcionit në pjesën dalëse të saj.

3. Eksperimenti i Schellong-ut

Me këtë test, ekzaminohet reakcioni i sistemit kardiovaskular në ngritje dhe ngarkim. Maten frekuenca e pulsit dhe shtypja arteriale, si dhe gjerësia e kompleksit QRS në elektrokardiogram, para dhe pas ngarkimit. Bërja e testit dhe reakcionet "normale" janë prezentuar në figurën 26-33.

Shmangiet nga reakcionet e pritura në pjesën e parë të eksperimentit, mund të manifestohen si ulje e shprehur e shtypjes sistolike dhe ngritje e asaj diastolike (çrregullimi "hipoton", ose "hiperdiastolik"), apo si ulje e shprehur e shtypjes sistolike dhe diastolike (çrregullimi "reakcioni hipodinamik" apo "hipodiastolik"). Me rastin e çrregu-llimit hiperdiastolik, është theksuar ngritja refleksive e rezistencës periferike në pozitën në këmbë: frekuenca e pulsit rëndom rritet për më shumë se 40 të rrahura, ndërsa vëllimi goditës zvogëlohet dukshëm. Me rastin e çrregullimit hipodiastolik, mungon ngritja refleksive e rezistencës periferike, ndërsa rritja e frekuencës dhe zvogëlimi i vëllimit goditës janë më pak të shprehur (shih kapit. e 26-të,II.B). Pjesa e parë e testit të Schellong-ut shpesh aplikohet te pacientët me infarktin e miokardit, për të cilët parashikohet ngritja graduale nga shtrati, te pacientët me dyshim në sinkopën ortostatike dhe çrregullimet tjera ortostatike të qarkullimit.

Në pjesën e dytë të testit të Schellongut, pas ngarkimit, po ashtu mund të vijë deri te shprehja çrregullimi i rregullimit të shtypjes arteriale. Ngritja e shtypjes mund të mungojë, apo të paraqitet me vonesë dhe mund të gjejmë edhe ngritje të zgjatur të shtypjes në vend që një minutë pas ndërprerjes së ngarkimit të fillojë të ulet.

4. Eksperimenti i refluksit hepatojugular

Me shtypje në bark, në regjionin e mëlçisë rritet shtypja intraabdominale dhe intratorakale, kështu që gjaku shtytet kah zemra. Sipas ligjit të Starlingut, zemra e shëndoshë e kompenson rritjen e ardhjes venoze me rritjen e vëllimit goditës, kështu që mbushja e venave të qafës është e shkurtër apo e padukshme. Në rastin e insuficiencës së fshehur të zemrës, mund të mungojë rritja e vëllimit goditës të barkushës së djathtë në mënyrë që venat e qafës mbeten të stërmbushura, derisa të zgjasë kompresioni i barkut (vështrohen derisa pjesa e lartë e trupit është e ngritur nga baza për 40°.

5. Ekzaminimi i ndieshmërisë së sinusit karotid

Me shtypje të lehtë me mollëzën e gishtit në sinusin karotid, në njërën anë të qafës në kohëzgjatje prej 20 sekonda, pranë refleksit normal të sinusit karotid, shkaktohet bradikardia e lehtë sinusale. Ndonjëherë në elektrokardiogram paraqitet blloku atrioventrikular i shkallës së parë. Pos refleksit të theksuar patologjikisht të sinusit karotid (sindromi i sinusit të tejndieshëm karotid), mund të paraqitet bradikardia e shprehur, bile edhe me asistoli prej tre apo më shumë sekonda. Mënyra e tillë e reakcionit sugjeron tipin kardioinhibitor të sindromit të sinusit të tejndieshëm karotid. Në tipin vazodepresiv të këtij sindromi pas shtypjes në sinusin karotid, shtypja sistolike arteriale ulet për më shumë se 6,7 kPa. Është i mundur edhe kombinimi i të dy tipeve të sindromit të sinusit të tejndieshëm karotid me dukurinë e hipotensionit dhe të bradikardisë. Me rastin e bërjes së testit të përshkruar është i nevojshëm kujdesi i posaçëm, meqë pranë sinusit të tejndieshëm karotid, mund të zërë fill asistolia dhe inzulti cerebrovaskular.

Tejndieshmëria e sinusit karotid është më e shpeshtë te njerzit e moshuar me aterosklerozën e arterieve karotide, pranë hipertonisë dhe diabetit, e gjendet edhe pranë ndryshimeve lokale, të cilat krijojnë shtypje në sinusin karotid (cikatrikset, nyjet e rritura limfatike, struma, tumori). Pengesat (mjegullimi, sinkopat) i shkakton lëvizja e kokës apo shtypja lokale (p.sh. me jakën e ngushtë).

Veprimi hemodinamik shpjegohet me tejndieshmë-rinë e sinusit karotid në rritjen e shtypjes në murin e arteries. Numri i rritur i impulseve eferentë, bartet me nervin glosofaringeal deri

te qendra vazomotorike në palcën e zgjatuar dhe pons. Kjo e zvogëlon ndieshmërinë e simpatikusit, ndërsa e rritë aktivitetin e parasim-patikusit pranë vazodilatimit sistemor dhe bradikardisë.

Për suprimimin e tahikardisë supraventrikulare paroksizmale, aplikohet masazhi i sinusit karotid, si forma më efikase e stimulimit të vagusit.

B. TESTET FARMAKOLOGJIKE PËR VLERËSIMIN E SHTYPJES DHE QARKULLIMIT TË GJAKUT

Fentolamina (Regitina), është bllokator i receptorëve α-adrenergjikë periferikë. Zvogëlon veprimin e katehola-mineve qarkulluese dhe stimunlimit të sistemit simpatik. Veprimi hemodinamik është vazodilatimi dhe zvogëlimi i rezistencës periferike, si dhe shtypjes arteriale. Përdoret në testin e fentolaminës për diagnostikimin e feokro-mocitomës, me ç'rast pas aplikimit intravenoz përnjëherë dhe shprehimisht ulet shtypja arteriale, ndërsa në format tjera të hipertensionit kjo ulje është dukshëm më e dobët.

Nxitimi i frekuencës së zemrës pas aplikimit të atropinës në bradikardinë sinusale, apo veprimi i volit-shëm i këtij bari në bllokun atrioventrikular, sugjeron në prejardhjen funksionale (mbizotërimin e parasimpati-kusit) dhe reversibilitetin e mundshëm të këtyre ndryshimeve.

C. MATJA E SHTYPJES ARTERIALE

Shtypja arteriale rëndom matet me metodën sipas Riva-Rocci-t. Shiriti joelastik me gjerësi të caktuar (për shumicën e të rriturve është e volitshme gjerësia standarde prej 13 cm), mbështillet me kujdes rreth llërës dhe fryhet në vlerën e shtypjes 4-5 kPa më të lartë se vlera sistolike. Shtypja matet me manometrin e kyçur, kurse lartësinë e shtypjes sistolike përafërsisht mund ta përcaktojmë si atë në të cilën humb pulsi i a. radialis gjatë fryerjes së manzhetës.

Pastaj ngadalë manzheta shfryhet; si të ulet shtypja në vlerën pak nën atë sistolike, arteria brahiale deri atëherë e mbyllur bëhet e kalueshme. Më këtë rast, nxitimi i përnjëhershëm i gjakut shkakton lëvizje vorbullore dhe të ashtuquajturën zhurmë e Korotkov-it. Me zvogëlimin e shtypjes në manzhetë, këto zhurma bëhen gjithnjë e më të zëshme, e pastaj sërish qetësohen. Kur shtypja ulet nën vlerat e shtypjes diastolike, arteria mbetet përherë e hapur, kështu që lëvizja e gjakut bëhet laminare dhe e padëgjueshme. Vlerës së vërtetë të shtypjes diastolike më e afërt është vlera në të cilën zhurmat e Korotkovit përnjëherë qetësohen sesa ato në të cilat humbin plotësisht.



Figura 26-34. *Forma anakrotike e kurbës së pulsit arterial. Incizura anakrotike në pjesën ascendente të kurbës është shënuar me shigjetë.*

Në gjendjet me vëllimin e rritur goditës (p.sh. në insuficiencën aortale) apo me qarkullim hiperkinetik (p.sh. hipertireoza), të rrahurat sinkrone me pulsin mund të dëgjohen mbi arteriet periferike edhe pa fryrjen e manzhetës.

Ndonjëherë me rastin e uljes së shtypjes në manzhetë, midis vlerave të shtypjes sistolike dhe diastolike mund të gjendet "zbraztësia auskultatore", në të cilën dëgjohen zhurmat e Korotkovit. Dukuria shpjegohet me formën anakrotike të kurbës së pulsit; kjo do të thotë se me rastin e ngritjes së shtypjes prej asaj diastolike në sistolike, ekziston ngecje e përnjëhershme, por e shkurtër (fig. 26-34). Që t`i shmangemi hutisë në përcaktimin e vlerës së shtypjes sistolike pran zbraztësisë auskultatore, është mirë që vlerat e përcaktuara me auskultim të shtypjes sistolike të vërtetohen me prekjen e pulsit; vlerat e përcaktuara me auskultim rëndom janë përreth 1,3 kPa më të larta.

27

Çrregullimet e frymëmarrjes

Përmbajtja

I. Çrregullimet e ventilimit aleveolar (I. Bakran) 733
A. HIPOVENTILIMI 734
B. HIPERVENTILIMI 734
C. ÇRREGULLIMET OBSTRUKTIVE TE VENTILIMIT 735
1. Obstruksioni endobronkial 735
a) Diskrinia dhe edema e mukozës bronkiale 736
b) Bronkospazma 736
2. Obstruksioni ekzobronkial 736
3. Pasojat e obstruksionit të rrugëve të frymëmarrjes 737
Ç. ÇRREGULLIMET RESTRIKTIVE TE VENTILIMIT 738
1. Sëmundjet e kafazit të kraharorit dhe të pleurës 738
2. Sëmundjet e muskujve respirator 738
3. Sëmundjet e parenkimës mushkërore 738
4. Pasojat e çrregullimeve ventilatore restriktive 739
D. ÇRREGULLIMET E MARREDHENIES VENTILIM-PERFUZION 739
II. Çrregullimet e difuzionit të gazeve (I. bakran) 740
III. Çrregullimet e qarkullimit të lëngjeve dhe gjakut në mushkëri (I. Bakran) 741
A. PATOGJENEZA E EDEMES MUSHKERORE 741
1. Edema mushkërore kardiogjene 741
2. Edema mushkërore jokardiogjene 742
a) Patogjeneza 742
b) Pasojat 742
B. FUNKSIONET RESPIRATORE TE EDEMA MUSHKERORE 743
C. HIPERTENSIONI MUSHKEROR 744
Ç. EMBOLIA MUSHKERORE 745
IV. Çrregullimet e ritmit të frymëmarrjes (I. Bakran) 745
A. FRYMEMARRJA CHEYNE-STOKES 746
B. SINDROMI I APNESE GJATE GJUMIT 746
C. SINDROMA E HIPOVENTILIMIT TE PERSONAT E TRASHË 746
V. Insuficienca respiratore (I. Bakran) 746
A. FORMA HIPOKSEMIKE 747
B. FORMA HIPERKAPNIKE 747
VI. Çrregullimet e funksioneve metabolike të mushkërive (I. Bakran) 748
VII. Ndikimi i ndërsjellë i çrregullimeve funksionale mushkërore dhe i funksioneve të organeve tjera (I. Bakran) 749
A. PASOJAT SISTEMIKE TE ÇRREGULLIMEVE MUSHKERORE 749
B. MANIFESTIMI PULMONAR I SEMUNDJEVE SISTEMIKE 750
VIII. Testet e funksioneve mushkërore (E. Zuskin) 750
A. TESTET E VENTILIMIT MUSHKEROR 750
1. Testet statike (vëllimet dhe kapacitetet e mushkërive) 750
2. Testet dinamike 750
a) Lakorja e ekspiriumit të sforcuar 750
b) Lakorja e marrëdhënies së rrjedhjes ekspiratore të sforcuar dhe vëllimit 751
c). Qëndresa në rrugët e frymëmarrrjes 751
ç) Kompliansa e mushkërive 752
3. Testet e shpërndarjes së ventilimit mushkëror 752
B. TESTET E DIFUZIONIT TE GAZEVE 753
C. TESTET E QARKULLIMIT MUSHKEROR 753
Ç. PERCAKTIMI I SHTYPJEVE TE GAZEVE RESPIRATORE NE GJAKUN ARTERIAL DHE I STATUSIT ACIDO-BAZIK 753

I. Çrregullimet e ventilimit alveolar

Mushkëritë kanë rol të theksuar në homeostazën e +mjedisit të brendshëm∗. Ato kryejnë shkëmbimin e gazeve respiratore, oksigjenit dhe gazit karbonik. Në kushte fiziologjike, duke e mbajtur ventilimin dhe perfuzionin e hapësirave alveolare në normale mundësojnë oksigjenimin e rregulltë të gjakut venoz dhe menjanimin e gazit karbonik. Sëmundjet e ndryshme i dëmtojnë këto funksione themelore të mushkërive duke prishur qoftë ventilimin alveolar, qoftë shkëmbimin e oksigjenit dhe gazit karbonik në nivel të membranës alveolokapilare, ose të qarkullimit mushkëror. Te shumica e sëmundjeve krahas me përparimin e ndërrimeve anatomopatologjike jo rrallë janë të pranishme njëherësh edhe disa ndërrime themelore fiziopatologjike, të cilat pastaj shpien në dispne, ndiesinë subjektive të frymëmarrjes së vështirësuar e të rëndë.

Në këtë kaptinë do të bëhet fjalë për hipoventilimin dhe hiperventilimin, bazat patogjenetike të çrregullimeve klinikisht më të rëndësishme të ventilimit alveolar, dmth. të çrregullimeve ventilatore obstruktive dhe restriktive si dhe çrregullimeve të marrëdhënies ventilim-perfuzion.

A. HIPOVENTILIMI

Vlerat optimale të shtypjes pjesore të oksigjenit në gjakun arterial (PaO_2) janë 9,3-14,7 kPa, dhe gradualisht zvogëlohen me moshim. Afërsisht mund të shprehen me barazimin:

$$PaO_2 = 13,6 - 0,044 \times \text{mosha (vitet)} \text{ kPa}$$

Vlerat normale të shtypjes pjesore të dioksidit të karbonit në gjakun arterial ($PaCO_2$) janë 4,8-5,9 kPa.

Hipokseminë mund ta shkaktojnë pesë faktorë: hipoventilimi, difuzioni i çrregulluar, çrregullimi i marrëdhënies ventilim-perfuzion në mushkëri, shantet (komunikimet) djathtas-majtas dhe inspirimi i ajrit me shtypje të ulët pjesore të oksigjenit.

Hipoventilimi, si shkaku më i shpeshtë i hipoksemisë, definohet si gjendje ku hapësirat alveolare nuk mbushen mjaft me ajër të freskët, prandaj është i çrregulluar oksigjenimi i gjakut në kapilarët mushkëror dhe menjanimi i gazit karbonik.

Hipoksemia mund të lind edhe në rrethana të tjera përpos si pasojë e hipoventilimit, mirëpo hiperkapnia është karakteristika kryesore e hipoventilimit të hapësirave alveolare që përfshijnë pjesën më të madhe të mushkërive (hipoventilimi i vërtetë). Në fakt, nga barazimi që paraqet variablat nga të cilat varet $PaCO_2$ shihet se madhësia e ventilimit alveolar për të është vendimtare. Ajo formulë duket:

$$PaCO_2 = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_E - \dot{V}_D} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A}$$

ku V_{CO2} - shënon prodhimin e CO_2,
V_E - ventilimin e tërësishëm minutor,
V_D - ventilimin e hapësirës së vdekur. Ventilimi alveolar definohet si ($V_A = V_E - V_D$.

Nga hipovenilimi alveolar i vërtetë ose global duhet dalluar hipoventilimin regjional ose të pjesshëm, kur hipoventilohen vetëm regjionet e caktuara të mushkërive. Pjesët tjera mund të jenë të hipoventiluara në shkallë të ndryshme.

Pasojat e çrregullimeve të tilla varen nga përmasat e regjioneve të hiperventiluara dhe të atyre të hipoventiluara si dhe nga çrregullimi i marrëdhënies ventilim-përfuzion që shfaqet në raste të tilla (shih kap. 4. II. A dhe pjesën E).

Hipoventilimi alveolar i vërtet shfaqet relativisht rrallë. Mund të shkaktohet nga sëmundje të cilat e dëmtojnë qendrën respiratore në tru (psh. insulti cerebrovaskular, lëndimi i trungut truror, poliomieliti bulbar), anestetikët, psikofarmakët (psh. barbituratet, glutemida, fenotiazina, meprobamati) dhe analgjetikët opiativ (psh. morfina) të cilët frenojnë funksionin e sistemit nervor qendror, sëmundjet neuromuskulare që dëmtojnë funksionin e muskujve respirator (psh. miastenia gravis, tetanozi, polimioziti, distrofia muskulare), lëndimi i kafazit të kraharorit, si dhe te përparimi i sëmundjeve të parenkimës mushkërore dhe të rrugëve të frymëmarrjes.

Hiperkapnia shpie në acidozë respiratore. Veprimet patofiziologjike shprehen parasëgjithash në sistemin nervor qendror. Gjatë hiperkapnisë ndryshon rregullimi i frymëmarrjes. Ndjeshmëria e qendrës respiratore rregullohet për PCO_2 më të lartë, prandaj ajo qendër bëhet e pandjeshme ndaj hiperkapnisë. Nxitës i vetëm i frymëmarrjes në rrethana të tilla është ngacmimi i receptorëve periferikë me anë të hipoksemisë. Kjo paraqet gjendje shumë të rrezikshme sepse përmirësimi i hipoksemisë me dhënien e oksigjenit mund ta ulë ngacmimin e atyre receptorëve e me atë edhe frymëmarrjen me ç'rast keqësohet hiperkapnia. Për këtë arsye në ato raste ka nevojë të jepen sasi të kufizuara të oksigjenit (psh. me kateter nazal rreth 2L/min) duke përcjellur me kujdes të sëmurin dhe $PaCO_2$. Më i sigurt është aplikimi i maskave të posaçme me anë të cilave mund të rregullohet përqindja e oksigjenit në ajrin e inhaluar (maskat venturi) ose aplikimi i respiratorëve mekanik. Hiperkapnia në vazhdim shkakton vazodilatimin e enëve trurore të gjakut, rritjen e shtypjes së lëngut cerebrospinal dhe ndërrime të vetëdies qe nga somnolenca (përgjumshmëria) e deri te e ashtuquajtura narkozë-CO_2.

Hipoksemia, përveç dëmtimit të funksionit të sistemit nervor qendror, shkakton vazokonstriksionin e enëve mushkëriore të gjakut, hipertensionin mushkëror si dhe insuficiencën e pjesës së djathtë të zemrës. Për shkak të oksigjenimit të papërshtatshëm të gjakut koronar, hipoksia e miokardit në fund i dëmton që të dy gjysmat e zemrës.

B. HIPERVENTILIMI

Hiperventilimi nënkupton ventilimin më të madh të hapësirave alveolare nga ai që është i nevojshëm për eliminimin e CO_2 (produkt i metabolizmit). Lind për disa shkaqe, psh. gjatë meningjitit ose encefalitit me ngacmimin kimik të receptorëve ose të qendrës së frymëmarrjes, te lëndimet e ponsit, te çrregullimet psikogjene (psh. te gjendjet e frikës), ethet, acidoza metabolike, hipoksia, te disa sëmundje mushkërore, për shkak të disa barërave (psh. salicilatet, adrenalina) etj.

Gjatë hiperventilimit fillimisht zvogëlohet shtypja pjesore e gazit karbonik në ajrin alveolar, pastaj në gjakun arterial. Pasojë e hipokapnisë është alkaloza respiratore, nëse njëkohësisht nuk zvogëlohet përqendrimi i HCO_3^- në mënyrë që të mbahet në normale raporti HCO_3^- dhe CO_2.

Varësisht nga shkalla e alkalozës respiratore, shfaqen simptoma të ndryshme. Në simptomat jospecifike të hipokapnisë dhe alkalozës bëjnë pjesë lodhja, dhimja në kokë, iritabiliteti (ngacmueshmëria), hutimi dhe marramendja. Në simptomat karakteristike për ngacmueshmëri të rritur të nervave dhe muskujve të shkaktuar me hipokapni bëjnë pjesë shtangimi dhe therjet

në duar, këmbë, buzë dhe gjuhë, spazma karpopedale, dhimbja dhe shtangimet muskulare, si dhe konvulzionet. Kjo i përshkruhet rënies së koncentrimit të Ca^{++} të jonizuar në plazmë, sepse në alkalozë rritet kapaciteti i proteinave të plazmës për ta lidhur Ca^{++}.

Te hiperventilimi zvogëlohet qarkullimi i gjakut nëpër tru për shkak të vazokonstriksionit të enëve të gjakut në tru. Iskiemia trurore pjesërisht i shpjegon simptomat qendrore të shkaktuara me hipokapni

C. ÇRREGULLIMET OBSTRUKTIVE TË VENTILIMIT

Astma bronkiale, bronkiti kronik dhe emfizema e mushkërive janë sëmundje që ngushtojnë diametrin e trungut trakeobronkial dhe rrisin qëndresën ndaj rrymës së ajrit nëpër ato hapësira. Pengesat e tilla të ventilimit quhen çrregullime obstruktive. Zbulohen me anë të testeve që janë paraqitur në fund të kësaj kaptine.

E thënë në mënyrë të përgjithësuar, diametri total i tërthortë i rrugëve të frymëmarrjes në cilindo nivel duhet të zvogëlohet për 50% deri 60% në mënyrë që qëndresa ndaj rrymimit të ajrit të shprehet si simptomë subjektive si ndiesi e mbushjes me frymë. Fal degëzimit dikotom të trungut trakeobronkial, nga disa rrugë në pozitë qendrore formohen në fund mijëra bronke periferike, që në kushte fiziologjike praktikisht nuk i shprehin kurrfarë rezistence rrymës së ajrit (fig. 27-1). Diametri i tërësishëm i rrugëve të frymëmarrjes më të ngushta se 2 mm është gati 1000 herë më i madh se diametri i trakesë (gabzherrit). Prandaj, procesi anatomopatologjik në rrugët e imëta të frymëmarrjes, për të shkaktuar obstruksion të ngjashëm me procesin në trake dhe në bronket qendrore, duhet të përparojë shumë.

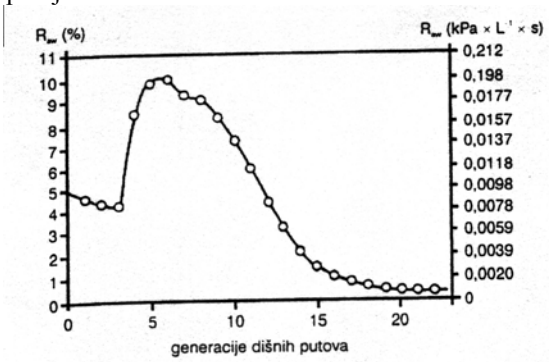


Figura 27-1. *Rrezistenca e rrjedhës së ajrit (raw) e shprehur në përqindje në gjeneratat e veçanta të bronkieve (0 = trahea).*

Ndërrimet në rrugët e imta të frymëmarrjes tash janë në qendër të vëmendjes, sepse mendohet se sëmundjet kronike obstruktive të mushkërive fillojnë pikërisht në atë nivel dhe se mjekimi në kohë të përshtatshme dhe masat parandaluese mund ta ngadalësojnë ose madje ta ndalojnë përparimin e çrregullimeve ventilatore obstruktive të mushkërive.

Rrugë qendrore e frymëmarrjes konsiderohet regjioni në mes të glotisit dhe karinës. Aty obstruksioni mund të zhvillohet në mënyrë akute ose kronike. Më shpesh si shkaqe paraqiten cikatriksi indor (vrraga) tumoret, trysnia nga strukturat përreth dhe trakeomalacioni.

Ngushtimi i rrugëve të frymëmarrjes është shkaku më i shpeshtë i pengesave dispnoike, qoftë kur kemi të bëjmë me mekanizmat fiziopatologjikë endobronkial ose ekzobronkial.

1.Obstruksioni endobronkial

Në kuadër të shkaqeve endobronkiale rëndësi kanë hipersekretimi i mukusit dhe shtimi në përmbajtjen e tij të mukopolisakaridit dhe viskozitetit (diskrinia),si dhe ënjtja e mukozës së rrugëve të frymëmarrjes dhe spazma e muskulatures së lëmuar të bronkut. Mjaft shpesh ato tri çrregullime janë të pranishme njëkohësisht, gjë që e vështirëson mjekimin. Në të vërtet, në mënyrë terapeutike me ndihmën e agonistëve të receptorëve ß-adrenergjikë dhe derivateve të teofilinës me sukses evitohet spazma e muskulit të lëmuar, kurse në dy komponentat tjera të obstruksionit të rrugëve të frymëmarrjes ndikohet më vështirë.

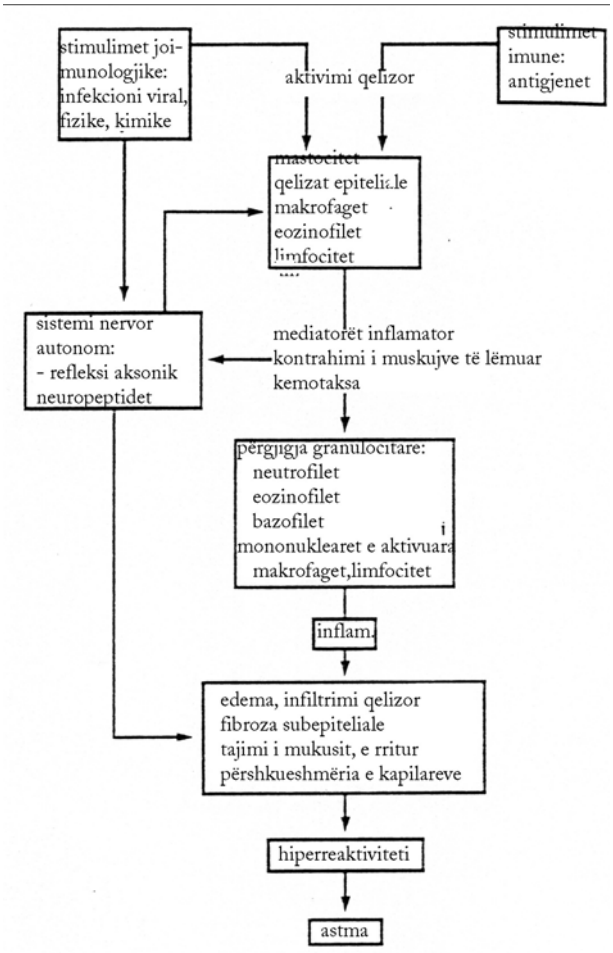


Figura 27-2. *Fispatologjia e astmës bronkiale.*

a) Diskrinia dhe edema e mukozës së bronkeve

Sasia e tepërtë e mukusit, që njëherësh për shkak të përmbajtjes së shtuar të mukopolisakaridit është më viskoz (diskrinia), e mbulon në mënyrë difuze murin e brendshëm të rrugëve të frymëmarrjes, duke ngushtuar zgavrën (lumenin). Prodhimi ditor i mukusit (jargës) rritet, prandaj më së shpeshti arrin deri në 100 ml, e jo rrallë edhe më se 300 ml. Në rast infeksioni bakterial mukusi shpesh herë ka pamjen e qelbit.

Edema e mukozës, qoftë kur kemi të bëjmë me të ashtuquaturin bronkit kronik i thatë ose me pamjaftueshmërinë funksionale të gjysmës së majtë të zemrës, mund të shkaktojë ngushtim funksional të lumenit të rrugëve të frymëmarrjes. Kështu psh. te kardiopatët mund të shihet se dispnea në masë të ndjeshme provokohet pikërisht nga çrregullimet ventilatore obstruktive të mushkërive. Në të vërtetë, me kompenzimin e gjysmës së majtë të zemrës pengesat ventilatore obstruktive pakësohen ose zhduken, e krahas me të lehtësohet edhe dispnea.

b) Bronkospazma

Shkaqet e bronkospazmës, term me të cilin nënkuptojmë kontraksionin e muskulaturës së lëmuar të rrugëve të frymëmarrjes, janë shpjeguar vetëm pjesërisht. Bronkospazma mund të nxitet duke inhaluar një varg materiesh, psh. histaminë, acetilkolinë, serotoninë, por edhe ajër të ftohët, ajër të ngopur me avull uji, ose me angazhim fizik. Të gjithë këta ngacmues flasin për ndjeshmërinë e tepruar të rrugëve të frymëmarrjes, e pikërisht kjo paraqet karakteristikën kryesore të të sëmurëve me astmë bronkiale.

Tri çrregullime themelore të rrugëve të frymëmarrjes janë të astma bronkiale. Ato janë obstruksioni, inflamacioni dhe hiperreaktiviteti i rrugëve të frymëmarrjes, ashtu që përgjigjen me brokospazmë ndaj një serë ngacmuesisht, p.sh. inhalimi i ajrit të ftohtë, aromave, lëndëve ngacmuese (thithje aktive ose pasive e tymit të duhanit), ngarkesa fizike, pezmatimi i rrugëve të sipërme të frymëmarrjes. Në zhvillimin e hiperreaktivitetit bronkial dhe bronkospazmës te astma bronkiale marrin pjesë shumë faktorë (figura 27-2). Çrregullimi themelor te pjesa dermuese e të sëmurëve është tejndjeshmëria imunologjike e tipit I, me kundërtrupat IgE. Antigjenet shkaktojnë degranulimin dhe aktivizimin e mastociteve si dhe lrimin e histaminës, prostaglandinave, leukotrieneve dhe mediatorëve të tjerë të reaksioneve alergjike (shih tabelën 14-7). Njëherësh aktivizohen edhe makrofagët që prodhojnë citokina të ndryshme, të cilat, në kuadër të veprimeve tjera, stimulojnë limfocitet-T ndihmëse (CD4), prandaj veprimi inflamator i tërësishëm rritet shumë herë. Shumë mediatorë të liruar përveçse shprehin veprim direkt bronkokostriktor, ata rrisin përshkueshmërinë e kapilarëve dhe në mënyrë kemotaktike tërheqin eozinofilet, neutrofilet dhe qelizat tjera inflamatore.

Mediatorët inflamatorë të prodhuar në ato qeliza dëmtojnë qelizat epiteliale të mukozës bronkiale. Me dëmtimin e tyre pakësohet edhe aktiviteti mbrojtës të cilin e realizojnë me ndihmën e proteazave në membranat e tyre. Prandaj inaktivizimi i peptideve biologjikisht aktive është i zvogëluar. Mbaresat nervore sensitive në mukozën e xhveshur ngacmohen më fort, prandaj nëpërmjet reflekseve aksonike tajojnë neuropeptide, posaçërisht substancën P, ngelja e së cilës në mukozën bronkiale zgjatet sepse edhe inaktivizimi i saj pakësohet me dëmtimin e qelizave epiteliale. Substanca P dhe neuropeptidet tjera e theksojnë obstruksionin e bronkeve dhe bronkospazmën me veprimin direkt vazodilalator, me rritjen e përshkueshmërisë së kapilarëve dhe indirekt, duke stimuluar mastocitet të tajojnë histaminë.

Bronkospazmës i kontribuon edhe papërshtatshmëria në numër dhe funksion i receptorëve $ß_2$-adrenergjikë, α-adrenergjikë dhe kolinergjikë në membranën e qelizave të muskulaturës së lëmuar, të mastociteve dhe bazofileve te ata të sëmurë. Ngacmimet që vinë në receptorët $ß_2$-adrenergjikë e rrisin përqendrimin brendaqelizor të cAMP. Pasojë e kësaj është relaksimi i muskulaturës së lëmuar dhe ndërprerja e lirimit të mediatorëve të reaksionit anafilaktik. Përkundrazi, ngacmimi i receptorëve α-adrenergjikë dhe kolinergjikë bënë që të zvogëlohet përqendrimi brendaqelizor i cAMP-së, dhe të rritet cGMP, gjë që nxitë tkurrjen e muskulaturës së lëmuar dhe lirimin e shtuar të mediatorëve vazoaktiv. Në kuadër të sëmundjeve mushkërore astma bronkiale është shëmbulli më i njohur i disharmonisë së funksionit dhe të numrit të receptorëve të përmendur. Te kjo sëmundje janë të zvogëluara funksioni dhe numri i receptorëve ß2-adrenergjikë, kurse njëherësh është i rritur numri dhe hiperaktiviteti i receptorëve α-adrenergjikë dhe kolinergjikë.

Ngacmuesit e numëruar veprojnë në receptorët e ndjeshëm në bronke, prandaj reaksioni bronkokonstriktiv realizohet nëpërmjet harkut reflektor vagal. Në të vërtetë duke shtypur vagusin mund të pengohet bronkokonstriksioni pas inhalimit të histaminës, serotoninës ose të acetilkolinës Ndjeshmërinë e trungut të frymëmarrjes ndaj ngacmuesve bronkokonstriktor e rrisin enzimet proteolitike, koncentrimi i të cilave në sputumin e të sëmurëve me sëmundje kronike obstruktive të mushkërive është i madh, sidomos gjatë infeksioneve respiratore. Veprimi i enzimeve proteolitike varet gjithashtu nga prania e njëhershme e antiproteazave specifike në sputum.

Ndjeshmërinë e bronkeve ndaj ngacmuesve bronkokonstriktiv e rrisin edhe vetë materiet bronkokonstriktive (histamina, serotonina, prostaglandina $F_{2\alpha}$ dhe leukotrienet.

2. Obstruksioni ekzobronkial

Shkaku më i rëndësishëm ekzobronkial i çrregullimit obstruktiv të ventilimit është rritja e prapsjes elastike, kompliansës (angl. compliance) mushkërore. Në të

vërtetë, për mbajtjen e kalueshmërisë së rrugëve të frymëmarrjes rol të rëndësishëm kanë fijet elastike të indit mushkëror dhe të kafazit të kraharorit (fig. 27-3). Në rast se zvogëlohet elasticiteti i mushkërive, gjë që ka si pasojë zgjerimin e zmadhuar mushkëror, vëllimi i ajrit në mushkëri rritet dhe vjen deri te emfizema. Kur ai vëllim jogazkëmbyes në mushkëri arrin 2 deri 2/3 e vëllimit të kapacitetit vital, humbet ndikimi i murit të gjoksit në rrjedhjen inspiratore të ajrit. Me zvogëlimin e mëtejshëm të elasticitetit të indit mushkëror lumeni bronkial bëhet më i ngushtë, dhe në fund të inspiriumit vjen deri te rritja e veçantë e rezistencës ndaj rrjedhjes së gazit. Në të tilla rrethana me kohë ndodh dëmtimi i mekanizmave përgjegjës për pastrimin e mushkërive, parasëgjithash efikasiteti i ekspektorimit dhe i lëvizshmërisë së cilieve të epitelit bronkial, gjë që i kontribuon shfaqjes së bronkitit kronik.

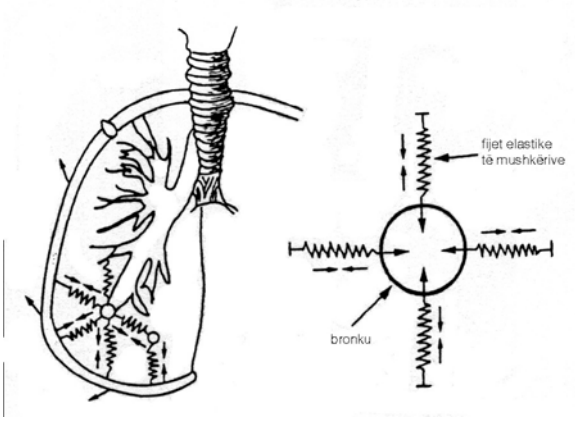


***Figura 27-3**. Raporti në përpjestim të barabartë i forcave në mes kafazit të kraharorit, indit mushkëror dhe bronkeve. Forca elastike e indit mushkëror i mban bronket të hapura. Forca e kafazit të kraharorit e drejtuar nga jasht i mban të tensionuara fijet elsatike mushkërore.*

Kështu në fund faktorët ekzobronkial shoqërohen edhe nga faktorët endobronkial të çrregullimit obstruktiv të ventilimit mushkërior.

3. Pasojat e obstruksionit të rrugëve të frymëmarrjes

Çrregullimet obstruktive të ventilimit mushkëror kanë disa pasoja. Rritja e rezistencës ndaj rrjedhjes së ajrit shkakton rritje të vëllimit të gazit në mushkëri (volumen pulmonum acutum),dmth. shfaqjen e emfizemës mushkërore obstruktive. Te të sëmurët me sëmundje kronike obstruktive të mushkërive ekziston marrëdhënie e drejtë në mes te rezistencës bronkiale dhe vëllimit të gazit intratorakal (fig. 27-4).

Obstruksioni i rrugëve të frymëmarrjes ndikon shumë në shtypjen intrapleurale, dhe atë gjatë inspiriumit dhe ekspiriumit (fig. 27-5). Sa më i shprehur të jetë obstruksioni aq më negativ do të bëhet në fund të inspiriumit shtypja intrapleurale, kurse në fund të ekspiriumit i afrohet shtypjes atmosferike, madje te rezistenca bronkiale shumë e rritur (12 e më shumë kPa x L^{-1} x s) bëhet pozitive. Kjo shtypje pozitive në fund të ekspiriumit e zvogëlon prurjen venoze të gjakut në gjysmën e djathtë të zemrës, duke zvogëluar ashtu edhe vëllimin goditës të zemrës.

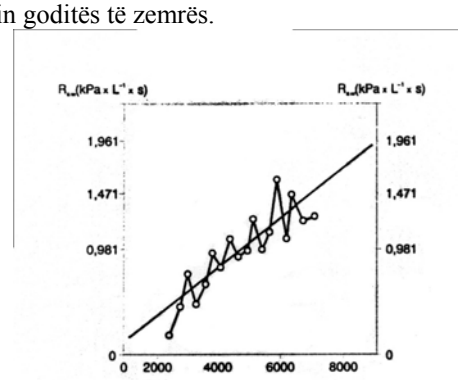


***Figura 27-4**. Marrëdhënia e rezistencës në rrugët e frymëmarrjes (Raw) dhe vëllimit të gazit intratorakal (ITGV). Ekziston përpjestim i drejtë në mes të atyre dy madhësive*

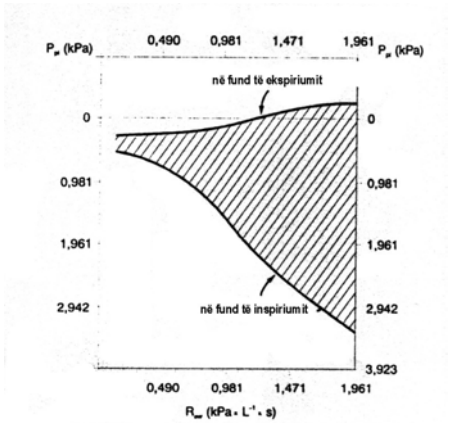


***Figura 27-5.** Shtypja intrapleurale (Ppl) në fund të ekspiriumit dhe inspiriumit gjatë rritjes së rezistencës në rrugët e frymëmarrjes (Raw).*

Në rast se shtypja pozitive intrapleurale e tejkalon shtypjen intrabronkiale , ka mundësi që proksimalisht nga pika e shtypjes së njëjtësuar (angl. equal pressure point) do të shkaktojë ngushtim plotësues të rrugës së frymëmarrjes. Pika e shtypjes së barazuar shënon vendin e barazimit të shtypjes intrabronkiale dhe intrapleurale. Ky mekanizëm i ngushtimit plotësues të rrugës respiratore luan rol të madh në zvogëlimin e mundësisë së përballimit të angazhimit fizik dhe efikasitetit të kollës.

Te obstruksioni i rrugëve të frymëmarrjes dallimi në mes të shtypjes intraalveolare dhe shtypjes atmosferike në inspirium dhe ekspirium duhet të rritet në mënyrë që hapësirat alveolare distalisht nga vendi i obstruksionit të mund të ven-tilohen në masë të kënaqshme. Te rrugët e frymëmarrjes me kalueshmëri normale ato dallime në

shtypje arrijnë deri 0,249 kPa, kurse te shkalla e theksuar e obstruksionit mund të arrijnë madje deri në 3,933 kPa. Këto dallime të mëdha të shtypjeve intratorakale ndikojnë shumë në qarkullimin sistemik dhe mushkëror të gjakut, sepse ndërrojnë qëndresën ndaj hyrjes së gjakut në kafaz të kraharorit

D. ÇRREGULLIMET RESTRIKTIVE TË VENTILIMIT

Çrregullimet restriktive të ventilimit lindin në rast të mundësisë së zvogëluar të mushkërive dhe të kafazit të kraharorit për t'u zgjeruar. Në atë gjendje janë të zvogëluara vëllimet e mushkërive, sidomos kapaciteti vital (VC) dhe kapaciteti i tërësishëm i mushkërive. Çrregullimet ventilatore restriktive më së shpeshti janë të shoqëruara me çrregullime obstruktive. Jo rrallë shoqërohen edhe me pengesa të difuzionit të oksigjenit dhe të dioksidit të karbonit si dhe me distribucion (shpërndarje) të dobët të ajrit të inspiruar. Çrregullimet ventilatore restriktive mund t'i shkaktojnë shumë procese anatomopatologjike, dhe atë në pjesën eshtërore të kafazit të kraharorit (psh. skolioza, torakoplastika), në pleurë (pleuriti, pneumotoraksi), në muskuj respiratorë (psh. skleroza amiotrofike laterale) dhe në vetë mushkëritë (psh. fibroza intersticiale difuze).

Dallimet në mekanikën e frymëmarrjes te çrregullimet ventilatore restriktive dhe obstruktive më së thjeshti mund të vihen në dukje gjatë regjistrimit të vëllimeve ekspiratore të sforcuara (testi sipas Tiffeneau-s shih pikën VII. A2a). I ekzaminuari pas inspiriumit maksimal ekspiron sa më shpesjt dhe plotësisht. Kështu vëllimi i ekspiruar në sekondën e parë shenohet si FEV_1 (vëllimi ekspirator i sforcuar në sekondën e parë), kurse vëllimi ekspirator maksimal si FVC (kapaciteti vital i sforcuar) Te personat normal FVC është i barabart me kapacitetin vital (VC), kurse FEV_1 kap vlerën rreth 80% të FVC (fig. 27-14). Te pengesat ventilatore obstruktive FVC është më vogël se VC për shkak të mbylljes së rrugëve të frymëmarrjes gjatë ekspiriumit të sforcuar. Si pasojë e rritjes së qëndresës ndaj rrymimit të ajrit FEV_1 zvogëlohet përpjestimisht më shumë nga FVC, prandaj raporti FEV_1/FVC është më i vogël se normalisht. Te pengesat ventilatore restriktive VC dhe FVC zvogëlohen në masë të barabartë për shkak të zgjerimit të kufizuar të mushkërive. Duke qenë se nuk rritet rezistenca ndaj rrjedhjes së ajrit, FEV_1 zvogëlohet përpjestimisht më pak se FVC, prandaj marrëdhënia FEV_1/FVC te të sëmurët me pengesa ventilatore restriktive është më e madhe se normalisht.

1. Sëmundjet e kafazit të kraharorit dhe të pleurës

Çrregullimet ventilatore restriktive si pasojë e sëmundjeve të kafazit të kraharorit më së shpeshti lindin për arsye se kafazi i kraharorit është tepër i vogël prandaj nuk mund të pranojë vëllimin normal të ajrit. Kjo ndodh për shkak të shtangimit të pjesëve eshtërore, psh. te skolioza. Ka mundësi gjithashtu që muskujtë respiratorë (parasëgjithash diafragma, por edhe muskujtë ndërbrinjorë) nuk mund ta zgjerojnë në masë të mjaftueshme kafazin e kraharorit. Me kohë te të sëmurët me skoliozë të rëndë zhvillohen hipoksemia dhe hiperkapnia, arsyet e të cilave janë të shumëfishta. Te stadi i përparuar i skoliozës zvogëlohet kapaciteti i difuzionit mushkëror dhe duke qenë se mushkëritë janë të ventiluara dobët, pranë përfuzionit që njëherësh mbahet vjen deri te prishja e raportit ventilim-perfuzion në mushkëri. Kësaj i kontribuojnë edhe vatratë atelektatike sepse të sëmurët me skoliozë nuk janë të aftë që herë pas here të marrinë frymë thellë. Në fund, të sëmurët me deformime të pjesës eshtërore të kafazit të kraharorit frymëmarrin në vëllime të vogëla, prandaj ndodh hipoventilimi alveolar, si dhe hipoksemia e hiperkapnia konsekutive.

Mbushja e hapësirës pleurale me ajër (pneumotoraksi) ose me lëng shkakton çrregullime ventilatore restriktive tipike në mushkëri për shkak të shtypjes së indit mushkëror në anën e prekur. Përmbajtja pleurale ose adherencat veprojnë si mbështjellës (pancir) i pazgjerueshëm. Adherencat, e sidomos fibrotoraksi i gjerë pengojnë shumë fryrjen e mushkërisë së prekur. Shpesh herë zgjerueshmëria e anës së kundërt të mushkërive është gjithashtu e zvogëluar.

2. Sëmundjet e muskujve respirator

Sëmundja e muskujve respirator pamundëson mbushjen e plotë të mushkërive me ajër,gjë që zvogëlon kapacitetin vital dhe kapacitetin total të mushkërive. Njëherësh për shkak të dobësisë së muskujve respiratorë rritet vëllimi rezidual i gazit. Çrregullimi ventilator restriktiv shfaqet në dimension të plotë vetëm gjatë dëmtimit të rëndë të diafragmës, sepse ky muskul kryesor i frymëmarrjes ka aftësi të madhe për të krijuar gradient të shtypjes në mes të hapësirave alveolare dhe ajrit atmosferik. Kjo bënë që për një kohë të gjatë të ruhet qarkullimi normal i ajrit. Shtypjet pjesore të oksigjenit dhe të CO_2 mbahen gjatë në normale, mirëpo te stadiumi shumë i përparuar i sëmundjes zhvillohet hipoksemia dhe hiperkapnia. Shkalla e hiperkapnisë varet drejtpërsëdrejti nga shkalla e dëmtimit të diafragmës.

3. Sëmundjet e parenkimës së mushkërive

Te fibroza difuze intersticiale e mushkërive çrregullimet ventilatore restriktive ndodhin për arsye të ndërrimeve në marrëdhënien në mes të vëllimit dhe shtypjes në mushkëri. Pranë vëllimeve të mëdha mushkërore shtypja që prapsë mushkërit (shtypja me të cilën duhet të përballohet elasticiteti mushkëror) është shumë më e madhe sesa në rrethana normale. Arsyeja për këtë pjesërisht qëndron në ashpërsinë alveolare të shkaktuar nga fibroza, e pjesërisht në atelektazën e

njëkohshme të regjioneve të caktuara alveolare dhe tejmbushjes së alveolave të tjera. Rezistenca ndaj rrjedhjes së ajrit në rrugët e gjera dhe të mesme respiratore është e pandryshueshme, kurse bronket e imëta janë të ngushtuara. Te rastet tipike të fibrozës difuze intersticiale të mushkërive shtypja pjesore e oksigjenit në gjakun arterial është e zvogëluar, më i madh është dallimi i shtypjes pjesore në mes të ajrit alveolar dhe gjakut arterial, dhe ekziston alkaloza respiratore e kompensuar, kapaciteti i difuzionit i zvogëluar ndjeshëm dhe ventilimi i shtuar i hapësirës së vdekur. Për të sëmurët e tillë është tipike frymëmarrja e shpejtuar dhe sipërfaqësore.

4. Pasojat e çrregullimeve ventilatore restriktive

Çrregullimeve ventilatore restriktive në mushkëri me kohë, krahas përparimit të procesit themelor anatomopatologjik, iu shoqërohen pengesat e difuzionit. Me siguri i njëjti proces që zvogëlon elasticitetin e indit mushkëror provokon edhe humbjen e enëve të gjakut. Në fazën përfundimtare vjen deri te zvogëlimi plotësues i hipoventilimit alveolar të pranishëm, parasëgjithash për shkak të punës gjithënjë e më të madhe respiratore të cilën i sëmuri nuk mund ta kryej dhe çrregullimit të shpërndarjes së gazit në hapësirat alveolare. Për shkak të frymëmarrjes sipërfaqësore rritet ventilimi i hapësirës së vdekur, prandaj te të sëmurët me çrregullime restriktive të ventilimit zhvillohen çrregullime funksionale të të gjitha shkallëve dhe kombinimeve të ndryshme e të mundshme. Së bashku me mikroembolitë e shpeshta të gjitha çrregullimet e numëruara e mbingarkojnë gjysmën e djathtë të zemrës dhe gradualisht shpien deri në pamjaftueshmërinë e saj.

E. ÇRREGULLIMET E MARRËDHËNIES VENTILIM-PERFUZION

Marrëdhënia në mes të ventilimit alveolar dhe perfuzionit ($\mathbf{V_A/Q}$) mushkëror në rrethana normale është afërsisht **0,8**. Ventilimi dhe perfuzioni alveolar janë më të pakët në majat e mushkërive dhe rriten duke shkuar drejt bazave mushkërore. Marrdhënia e tyre megjithatë nuk është e nivelizuar në mënyrë ideale, prandaj gradienti i perfuzionit duke shkuar drejt bazës së mushkërive është më i madh se gradienti i ventilimit alveolar. Distribuimi i ventilimit alveolar, përfuzionit dhe $\mathbf{V_A/Q}$ është paraqitur në figurën 27-6.

Shkëmbimi ideal i oksigjenit dhe gazit karbonik varet nga marrëdhënia e harmonizuar e ventilimit dhe perfuzionit optimal të hapësirave alveolare. Këtë harmoni mund ta prishin shumë procese patologjike (shih kaptinën 4. II.A). Në pjesët e mushkërive ku ndodh zmadhimi i $\mathbf{V_A/Q}$ mbi vlerat normale, ekziston ventilim i padobishëm i hapësirave alveolare, të cilat për shkak të perfuzionit të penguar nuk pjesëmarrin në shkëmbimin e oksigjenit dhe gazit karbonik. Ky çrregullim funksionalisht don të thotë rritje e vëllimit të hapësirës së vdekur. Shembull klinik të qartë paraqet embolia mushkërore (shih pjesë. III. D). Në mënyrë që ky ventilim i padobishëm të kompensohet dhe shtypjet pjesore të oksigjenit dhe gazit karbonik në gjakun arterial të mbahen në normale, duhet të rritet ventilimi i përgjithshëm. Ky ventilim kompensues e rritë punën respiratore deri në një kufi të caktuar ku krahas hipoksemisë shfaqet edhe shtim i gazit karbonik në gjakun arterial.

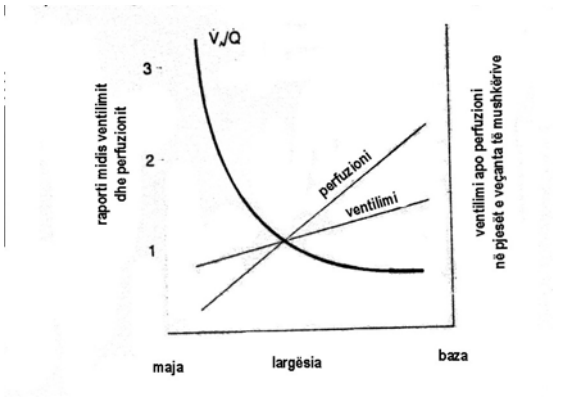


Figura 27-6. *Shpërndarja e perfuzionit dhe ventilimit si dhe varshmëria e raportit të ventilimit dhe perfuzionit të alveolave (V_A/Q) ndaj forcës së gravitacionit.*

Deri te zvogëlimi i $\mathbf{V_A/Q}$ vjen në rast të rënies regjionale të ventilimit alveolar pa zvogëlim të njëhershëm të perfuzionit. Çrregullimi i tillë funksionalisht ka kuptimin e shantit (komunikimit) djathtas-majtas. Shëmbull të qartë paraqesin vatrat atelektatike, por më shpesh bëhet fjalë për çrregullime ventilatore obstruktive të mushkërive, me ç'rast rajonet e caktuara nuk janë të ventiluara në masë të mjaftueshme. Në regjionet e tilla shkëmbimi i gazeve nuk mjafton ose mungon. Gjaku që kalon nëpër ato rajone oksigjenohet dobët gjë që, varësisht nga gjerësia e rajoneve me hipoventilim alveolar, shkakton hipoksemi më të vogël a më të madhe. Hiperkapnia që krijohet në regjionin me **Va/Q** të vogël, kompensohet me hiperventilim të regjioneve normale të mushkërive. Në rast se hiperventilimi kompensues nuk mjafton, në fund ndodh të mbahet gazi karbonik (retencioni i CO_2).

Shtimi i gjakut të keqoksigjenuar nga regjionet me $\mathbf{V_A/Q}$ të ulët në gjakun e oksigjenuar normalisht vepron në fakt si shant djathtas-majtas. Nga shanti i vërtetë ∗anatomik+ djathtas-majtas ai mund të dallohet ashtu që i sëmuri inhalon oksigjenin 100%. Për dallim nga shanti i vërtet djathtas-majtas (psh. te vesi i lindur i zemrës, ose te fistula arteriovenoze në mushkëri), te komunikimi funksional inhalimi i oksigjenit të pastër (100%) e zvogëlon dallimin alveolo-arterial të shtypjes pjesore të oksigjenit.

II. Çrregullimet e difuzionit të gazeve

Difuzioni i gazeve në mushkëri varet nga cilësitë e membranës alveolokapilare dhe nga dallimi i shtypjeve pjesore (gradienti i shtypjeve) të gazeve në mes të hapësirave alveolare dhe gjakut në kapilarë. Edhe pse në difuzionin e gazeve respiratore (oksigjenit dhe gazit karbonik) ndikon ventilimi mushkëror duke ndryshuar shtypjet pjesore në hapësirën alveolare (shih pjesën I), në kuptim të ngusht me termin çrregullim i difuzionit të gazeve respiratore nënkuptohen çrregullimet që lindin për shkak të ndërrimeve të membranës alveolokapilare. Ato janë trashje e membranës alveolokapilare e cila bën që të zgjatet rruga e difuzionit prandaj edhe të zvogëlohet sipërfaqja e difuzionit për shkak të zvogëlimit të hapësirave alveolare ose të sipërfaqes së kapilarëve (fig. 27-7). Në tabelën 27-1. është dhënë një varg i entiteteve klinike që janë ndarë sipas bazës fiziopatologjike të çrregullimeve të difuzionit të oksigjenit dhe gazit karbonik.

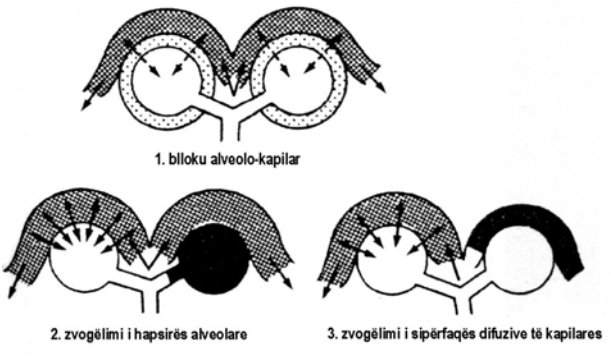


Figura 27-7. *Shkaqet e çrregullimit të difuzionit të gazeve respiratorë në mushkëri.*

Rruga e difuzionit në nivel të membranës alveolokapilare mund të zgjatet për shkak të trashjes së membranës alveolare, trashjes së murit të kapilarëve dhe largimit të dy membranave për shkak të zgjerimit të hapësirës intersticiale.

Te fibrozat difuze intersticiale të mushkërive rolin kryesor në çrregullimin e difuzionit të gazeve e ka blloku alveolokapilar. Këtyre sëmundjeve iu është e përbashkët zgjatja e rrugës së difuzionit për shkak të edemës së intersticiumit mushkëror, infiltratit qelizor, indit granular dhe fijeve të kolagjenit në intersticium. Septet interlobulare janë të trashura kurse mushkëritë shpesh kanë pamje hojore. Në kuadër të shëmbujve të përmendur klinik të bllokut alveolokapilar për shkak të shpeshtësisë rolin kryesor e ka staza kronike e lëngut në mushkëri si pasojë e stenozës mitrale ose e pamjaftueshmërisë së gjysmës së majtë të zemrës.Te ato gjendje shfaqet hipertensioni mushkërior, gjakderdhja dhe fundërrimi i hemosiderinës në mushkëri. Shkaku kryesor i çrregullimit të difuzionit të gazeve është trashja e membranës bazale të kapilarëve në 200 deri 500 nm (nga 160 nm sa është në normale). Pneumokoniozat shkaktojnë pengesa në shkëmbim për shkak të çrregullimit të marrëdhënies **Va/Q**. Disa nga ato, që karakterizohen me afintet të theksuar për të formuar ind lidhor, psh. azbestoza, berilioza si dhe silikoza, pengojnë difuzionin për shkak të bllokut alveolo-kapilar.

Sëmundjet a gjendjet më të shumëta që e zvogëlojnë sipërfaqen alveolare ku realizohet shkëmbimi i gazeve respiratore e pengojnë difuzionin në mënyrë të tërthortë. Megjithatë, edema mushkërore në fazën e parë, kur ende është e instaluar në intersticiumin alveolar, dhe karcinoma e alveolave mund të zgjasinë drejtpërsëdrejti rrugën e difuzionit, prandaj shkaktojnë bllok alveolokapilar.

Tabela 1. *Sëmundjet që çrregullojnë difuzionin e gazeve*

1. TRASHJA E MEMBRANES ALVEOLO-KAPILARE (+BLLOKU ALVEOLOKAPILAR∗)
- fibroza difuze intersticiale
- sindrom i Hammanrich-it
- skleroderma, lupusi eritematoz, artriti reumatoid, dermatomioziti, sindrom i Sjögrenit.
- aleveoliti alergjik
- pneumonia intersticiale
- staza kronike në mushkëri
- pneumokoniozat (azbestoza, silikoza fibrotizuese, berilioza)
- sarkoidoza (shkalla e II. dhe e III.)
- tuberkulloza miliare, sëmundja e Hodgkinit, infiltratet leukemike, limfangioza karcinomatoze.
- edema mushkërore jokardiogjene (ARDS) në fazën e shërimit
- karcinoma e qelizave alveolare

2. ZVOGELIMI I HAPESIRES ALVEOLARE
- mushkërore, proteinoza alveolare, stadiumi i parë i edemës mushkërore jokardiogjene;
- pneumonia
- cikatricet e gjera, psh. tuberkuloza cirozike e mushkërive
- karcinoma e bronkeve, karcinoma alveolare
- bronkiti kronik obstruktiv
- atelektaza;
- pneumonektomia, lobektomia

3. ZVOGELIMI I SIPERFAQES DIFUZIONUESE TE KAPILAREVE
- emfizema mushkërore
- sëmundjet e rrjetës enore mushkërore (panarteriti nodoz, angiiti alergjik,
- granulomatoza e Wegenerit);
- embolia mushkërore

Pakësimi i sipërfaqës difuzuese të kapilartëve paraqet shkakun më të shpeshtë dhe më të rëndësishëm të çrregullimeve të difuzionit të gazeve në mushkëri. Në të vërtetë, kapaciteti difundues i mushkërive varet qenësisht edhe nga sipërfaqja e kapilarëve që marrin pjesë në shkëmbimin e gazeve. Nga kjo del e qartë se të gjitha proceset që zvogëlojnë numrin e kapilarëve do të pengojnë difuzionin e gazeve. Klinikisht shembulli më i mirë është emfizema, mirëpo te kjo sëmundje rol me rëndësi në pengimin e difuzionit ka edhe ventilimi i çrregulluar i hapësirave alveolare. Sëmundjet primare të

enëve mushkërore të gjakut dhe embolia mushkërore gjithashtu zvogëlojnë sipërfaqën e kapilarëve të cilet i eksponohen difuzionit, veçse sëmundja duhet të përparojë, ose së paku embolia duhet të jetë masive në mënyrë që të vijë deri te zvogëlimi i ndjeshëm i kapacitetit difundues mushkëror.

Gjatë çrregullimeve të difuzionit në mushkëri më lehtë lind hipoksemia sesa hiperkapnia, sepse dioksidi i karbonit depërton njëzetë herë më mirë nëpër membranën alveolokapilare sesa oksigjeni. Lindja e hipoksemisë, megjithatë nuk është pasojë e thjeshtë e çrregullimit të difuzionit të oksigjenit, por edhe e ndërrimeve cirkulatore në kapilarë. Në të vërtetë, sasia e oksigjenit që lidhet gjatë oksigjenimit të gjakut në mushkëri nuk varet vetëm nga difuzioni nëpërmjet membranës alveolokapilare por edhe nga vëllimi i gjakut në kapilarë, koha e kontaktit të gjakut me alveola pastaj nga sasia dhe afiniteti i hemoglobinës për oksigjen.

Zvogëlimi i vëllimit të gjakut në kapilarë merr pjesë në pakësimin e kapacitetit të difuzionit mushkëror te të gjitha proceset e përmendura më parë që zvogëlojnë edhe sipërfaqën e membranës kapilare, siç janë emfizema mushkërore, sëmundjet primare të rrjetës enore mushkërore ose embolia mushkërore. Në rrethana normale kontakti i gjakut me alveola zgjatë 0,7 s, mirëpo vetëm pas 0,25 s shtypja pjesore e oksigjenit barazohet në mes të alveolave dhe gjakut në kapilarë. Megjithatë, nëse difuzioni i oksigjenit për çfardo arsye është i vështirësuar, kurse shpejtësia e qarkullimit të gjakut e rritur, kontakti i gjakut dhe i alveolave mund të jetë më i shkurtër sesa që është e nevojshme për barazimin e shtypjeve pjesore të oksigjenit në mes të alveolave dhe gjakut kapilarë prandaj zhvillohet hipoksemia. Ajo keqësohet gjatë mbingarkesës fizike e cila e shpejton qarkullimin e gjakut. Për atë arsye pengesat e difuzionit të oksigjenit në stadiumin fillestar të sëmundjeve të përmendura mund të zbulohen vetëm me testin ergometrik.

III. Çrregullimet e qarkullimit të lëngjeve dhe të gjakut në mushkëri

A. PATOGJENEZA E EDEMES MUSHKERORE

Në rrethana normale marrëdhënia e drejtë në mes të shtypjes hidrostatike, shtypjes koloidoosmotike të plazmës dhe drenazhës së limfës nuk lejon depërtimin e lëngut në hapësirat respiratore. Raportin e forcave i cili e drejton qarkullimin e lëngut nëpër membranën e kapilarit e tregon figura 27-8.

Edhe pse ekziston qarkullim i papërfillshëm i lëngut në hapësirën intersticiale, nuk vjen deri te depërtimi i tij në alveola, sepse ajo sasi minimale bartet me anë të enëve limfatike mushkërore.

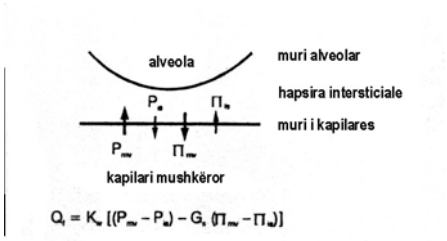


***Figura 27-8**. Forcat që drejtojnë këmbimin e lëngut nëpër murin e kapilarit pulmonar. Qf = qarkullimi i lëngut, Kw = koeficienti filtrues i ujit, Pmv = presioni hidrostatik në kapilarët mushkëror, Pis = presioni hidrostatik i hapësirës intersticilae, Gs = koeficienti refleksiv i tretjes, Πmv = presioni koloido-osmotik në kapilarët mushkëror, Πis = presioni koloido-osmotik i hapësirës intersticile*

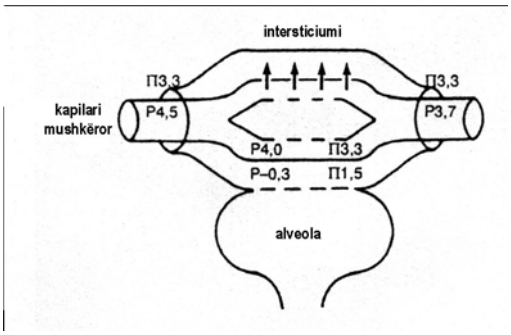


***Figura 27-9**. Raporti i shtypjeve hidrostatike (P) dhe koloido-osmotike (Π) të shprehura në kPa te hipertensioni në kapilarët e mushkërive. Shtypja hidrostatike e lartë në kapilarët e mushkërive është shkaku themelor i zhvillimit të edemës intersticiale; vlera e saj është marr në mënyrë të lirë*

Edema mushkërore mund të përshkruhet si grumbullim jonormal i lëngut në mushkëri. Për të kuptuar patogjenezën e edemes mushkërore ka rëndësi të dihet se deri te grumbullimi i lëngut në mushkëri nuk mund të vijë deri sa vëllimi i lëngut të filtruar nga kapilarët të mos tejkalojë vëllimin e lëngut që menjanohet me anë të limfës. Prandaj, edema mushkërore do të zhvillohet kur të ndërrojë raporti i presionit hidrostatik dhe koloido-osmotik në kapilarët mushkëror dhe në hapësirën intersticiale, me ç'rast rritet përshkueshmëria e murit të kapilarëve mushkëror, ose kur prishet drenimi i limfës.

1.Edema mushkërore kardiogjene

Edema mushkërore kardiogjene zhvillohet për shkak të rritjes së shtypjes në kapilarët mushkëror gjë që ndodh gjatë ngritjes së shtypjes në fund të diastolës në barkushën e majtë të zemrës (psh. te insuficienca kongjestive e zemrës, vesi aortal a te sëmundja hipertenzive e zemrës), gjatë ngritjes së shtypjes në parabarkushën e majtë të zemrës (shembulli më i

shpeshtë stenoza mitrale), si dhe te sëmundja okluzive e venave pulmonale (shih kap. 25. VIII).

Në figurën 27-9 në mënyrë skematike janë paraqitur raportet në mes të shtypjeve hidrostatike dhe koloido-osmotike që te te edema mushkërore kardiogjene mundësojnë transudimin e lëngut nga kapilarët mushkëror fillimisht në hapësirën ndërqelizore , e më vonë edhe në hapësirën alveolare.

Lëngu që te edema kardiogjene filtrohet në intersticium praktikisht nuk përmban proteina, sepse nuk ka rritje të përshkueshmërisë së murit të kapilarëve. Për atë arsye zvogëlohet shtypja koloido-osmotike në intersticium. Për çdo rritje të shtypjes intersticiale prej 0,3 kPa shtypja koloido-osmotike zvogëlohet për 0,1 kPa. Ky zvogëlim i presionit koloidoosmotik megjithatë nuk mund ta ndalojë daljen e lëngut nga kapilarët. Fillimisht zhvillohet edema intersticiale (në zhargonin klinik kjo pjesë e pasqyrës klinike quhet +paraedema e mushkërive*), të cilën për shkak të shpejtësisë së krijimit dhe vëllimit të lëngut të filtruar qarkullimi nëpër enët limfatike nuk ka sukses të menjanohet. Kur hapësirat intersticiale perikapilare dhe bronkovaskulare mbushen me lëng, ndodh depërtimi i lëngut në alveola dhe zhvillimi i pamjes së plotë klinike të edemës mushkërore kardiogjene.

Varësisht nga shpejtësia e ngritjes së shtypjes në kapilarët mushkëror, zhvillimi i edemës mushkërore mund të jetë i vrullshëm ose gradual. Për shkak të edemës vëllimet mushkërore dhe rrjedhja e ajrit në ekspirium zvogëlohen, kurse puna respiratore rritet. Për shak të ventilimit të penguar të hapësirave alveolare dhe difuzionit të vështirësuar nëpërmjet membranës alveolo-kapilare vjen deri te hipoksemia, kurse me përparimin e edemës shoqërohet edhe hiperkapnia.

Duke qenë se shtypja hidrostatike e rritur në kapilarë është shkaku themelor i edemës mushkërore kardiogjene, kuptohet lehtë se me zvogëlimin e shpejtë të saj, psh. me anë të diuretikëve dhe dilatatorëve venozë të cilët zvogëlojnë ngarkesën vëllimore të zemrës (psh. Izosorbit-dinitrat), mund të ndihmohet i sëmuri në mënyrë efikase.

2.Edema mushkërore jokardiogjene

Edema mushkërore jokardiogjene (ARDS, nga ang. Adult Respiratory Distress syndrome) karakterizohet me zhvillim të shpejtë të insuficiencës respiratore dhe hipoksemisë pas një kohe të shkurtër latente (rreth 2-3 ditë) pas dëmtimit akut të mushkërive. Vdekshmëria e kësaj gjendjeje kap madje 40% deri 60% . Në tabelën e mëposhtme janë shënuar shkaqet e saj më të shpeshta.

a) Patogjeneza

Mekanizmat që nxisin dëmtimin difuz të mushkërive mund të ndahen në dy grupe. Inhalimi ose aspirimi i disa gazeve a kemikaleve është drejtpërsëdrejti toksik për epitelin alveolar, e shkatërron atë, e dëmton membranën e kapilarëve, e rritë përshkueshmerinë e saj dhe shkakton edemë. Nga ana tjetër, dëmtimi i mushkërive mund te fillojë në kapilarët mushkëror. Dëmtimi i endotelit të kapilarëve mund të shkaktohet nga shumë procese patologjike që shpien në edemën mushkërore jokardiogjene si sepsa, infeksioni, lëndimi, shoku dhe koagulimi intravaskular i diseminuar. Konsiderohet që ato gjendje (të cilat edhe patogjenetikisht janë të ndërlidhura) shkaktojnë dëmtim të kapilarëve mushkëror me mekanizëm të përbashkët i cili aktivizon komplementin. Komponenta C5a e komplementit nxitë agregimin e neutrofileve leukocitare në kapilarët pulmonarë. Neutrofilet e agreguara nëpërmjet shumë mekanizmave mund të dëmtojnë murin e kapilarëve. Këto janë krijime të radikaleve toksike që dëmtojnë qelizat dhe makromolekulat si dhe lirimi i proteazave të cilat zbërthejnë proteinat strukturale të murit të kapilarëve (kolagjeni, elastina dhe fibronektina). Në kuader të makromolekulave që dëmtohen nga radikalet e lira të oksigjenit është edhe α_1-antitri-psina e cila e frenon aktivitetin e proteazave. Ashtu prishet ai mekanizëm i rëndësishëm mbrojtës në mushkëri. Nga qelizat e dëmtuara lirohen mediatorët inflamatorë, prandaj në dëmtimin fillestar ndërlidhen ndërrimet inflamatore të cilat dëmtimet i mbështesin dhe i fuqizojnë. Aktivizimi i mekanizmit të koagulimit shpie në krijimin e produkteve të zbërthyera të fibrinogjenit, të cilat gjithashtu e dëmtojnë murin e kapilarëve. Në endotelin e dëmtuar agregojnë trombocitet prandaj lindin edhe tromboza mikrovaskulare.

Tabela 27-2. *Shkaqet më të shpeshta të edemës mushkërore jokardiogjene*

Infeksioni (sepsa, pneumonia virale, pneumonia e shkaktuar nga *Pneumocystis Carinii,* pneumonia baketriale, pneumonia mykotike).
Lëndimi (kontuzioni i mushkërive, embolia yndyrore, lëndimet në kokë)
aspiracionet; inhalimi i materieve të dëmshme (gazet helmuese psh.$N0_2$, klor, fosgen, tym)
barnat (salicilatet,narkotikët)
gjendja shock
pankreatiti
koagulimi i diseminuar intravaskular,
Transfuzionet masive të gjakut

Në patogjenezë është me rëndësi edhe dëmtimi i pneumociteve alveolare të tipit-2, e që ka si pasojë formimin e pakësuar të syrfaktantit, fosfolipidit të pasur me lecitinë që i lyen alveolat dhe ruan tensionin sipërfaqësor. Për shkak të mungesës së syrfaktantit vjen deri te atelektaza (shih pjesën VI). Pneumociti i tipit-2 ka mundësi të dëmtohet edhe drejtpërdrejt gjatë mjekimit të edemës mushkërore jokardiogjene me anë të oksigjenit në përqendrime të larta, si dhe nëpërmjet ventilimit mekanik.

b) Pasojat

Mekanizmat e përshkruar, të nxitur nga faktori nismëtar, marrin pjesë së bashku në patogjenezën e

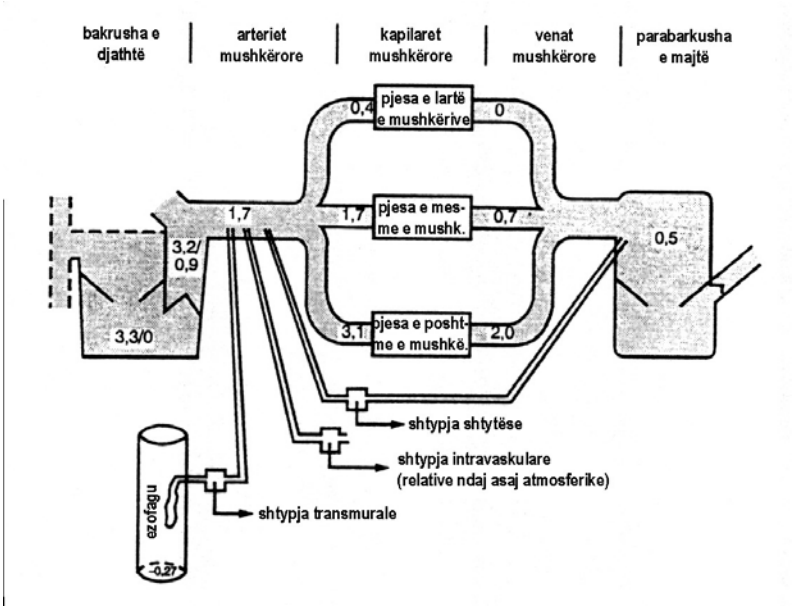


Figura 27-10. *Vlerat normale të shtypjeve (kPa) në qarkullimin mushkëror.*

edemës mushkërore jokardiogjene, duke rritur përshkueshmërinë e membranës së kapilarëve për plazmë dhe eritrocite. Rezultati është edema mushkërore për shkak të depërtimit të plazmës dhe eritrociteve në hapësirën intersticiale dhe alveolare, megjithëse shtypjet koloido-osmotike dhe hidrostatike në kapilarët mushkëror janë normale.

Hipoksemia është pasoja kryesore e edemës intersticiale dhe alveolare. Përveç kësaj, edema mushkërore dhe humbja e syrfaktantit e rrisin qëndresën elastike të mushkërive, prandaj zvogëlohen kapaciteti rezidual funksional dhe kompliansa e mushkërive. Hipoksemia ka shumë shkaqe: në shumë regjione për shkak të atelektazës vjen deri te çrregullimi i raportit ventilim alveolar dhe perfuzion (zvogëlohet **Vv/Q**), edema mushkërore e pengon difuzionin normal të oksigjenit dhe në fund në regjionet atelektatike ndodh shantimi intrapulmonal djathatas-majtas. Në fillim të edemës mushkërore jokardiogjene ngacmimi i receptorëve-J shkakton hiperventilimin; kjo ka sukses të pengojë hiperkapninë, përkundrazi shpesh shkakton hipokapninë. Më vonë me keqësimin e funksioneve pulmonare krahas shkallëzimit të hipoksemisë shoqërohet edhe hiperkapnia. Në fund zhvillohet e ashtuquajtura insuficiencë respiratore e përgjithshme, dmth. hipoksemia krahas hiperkapnisë.

Edhe pse vdekshmëria e drejtpërdrejtë te edema mushkërore jokardiogjene siellet madje në 40 deri në 60%, te të sëmurët që mbesin gjallë pasojat janë kryesisht të lehta dhe nuk zgjasin shumë. Te afërsisht 40% e të mbeturve gjallë gjenden kombinime të ndryshme të çrregullimeve ventilatore restriktive të lehta, parregullësi të kapacitetit difundues mushkëror, çrregullime ventilatore obstruktive të lehta si dhe hipoksemi gjatë angazhimit fizik.

C. FUNKSIONET RESPIRATORE GJATË EDEMËS MUSHKËRORE

Ndërrimet në funksionin respirator gjatë çrregullimit të qarkullimit mushkëror të gjakut varen nga sasia e lëngut që grumbullohet në mushkëri. Në fazën fillestare të edemës mushkërore për shkak të ngritjes së shtypjes në ventrikulin e majtë të zemrës vjen deri te kongjestioni i kapilarëve mushkërorë. Pasojë e kësaj është rritja e kapacitetit difundues të mushkërive dhe ngritja e shtypjes pjesore të oksigjenit në gjakun arterial.

Në stadiumin e edemës intersticiale mushkërore ngushtohet lumeni i rrugëve të frymëmarrjes (sidomos i atyre me diameter të vogël) gjë që e pakëson ventilimin e mushkërive. Për shak të çrregullimit të marrëdhënies ventilim-perfuzion krijohet hipoksemia. Në vëllimet mushkërore dhe mekanikën e frymëmarrjes në atë fazë ndikimi është minimal ose kurrëfare. Së fundi, në stadiumin e edemës alveolare zvogëlohen vëllimet mushkërore, shpejtësia e rrjedhjes së ajrit gjatë ekspiriumit dhe kompliansa e mushkërive. Rritet puna respiratore, kurse shtypja pjesore e oksigjenit në gjakun arterial bie edhe më. Duke qenë se gjaku venoz i njomë hapësirat alveolare të mbushura me lëng, d.m.th. regjionet e përjashtuara nga ventilimi, hipoksemia në atë fazë shkaktohet parasëgjithash nga shantet patologjike djathtas-majtas.

Rregullshmëri të ndërrimeve në shtypjen parciale të gazit karbonik në gjakun arterial te edema mushkërore gati se nuk ka. Në stadiumin fillestar për shkak të hiperventilimit të cilin para së gjithash e shkakton ngacmimi i receptorëve-J më shpesh ekziston hipokapnia, në mënyrë që në fund shkallën e rëndë të hipoksemisë ta shoqërojë edhe hiperkapnia. Ashtu zhvillohet insuficienca respiratore e përgjithshme.

Ç. HIPERTENSIONI MUSHKËROR

Qarkullimi mushkëror i gjakut i ka karakteristikat e sistemit në të cilin ekziston rrjedhje e madhe e gjakut me shtypje të vogël. Shtypja në arterien mushkërore kap vlerën rreth 1/6 e shtypjes arteriale sistemike, kurse rezistenca ndaj rrjedhjes së gjakut rreth 1/10 qëndresës sistemike. Në figurën 27-10 janë paraqitur vlerat normale tipike të shtypjeve në qarkullimin mushkëror në raport me presionin atmosferik. Njëherësh janë paraqitur vlerat e shtypjes sistolike dhe diastolike në barkushën e djathtë të zemrës dhe në trungun pulmonar. Bie në sy ndikimi i forcës së gravitacionit në shtypje në regjionet e ndryshme të mushkërive. Janë vendosur gjithashtu tre manometra diferencial në skemën e qarkullimit mushkëror, që tregojnë shtypjen efektive, shtypjen intravaskulare dhe atë transmurale. Shtypja efektive paraqet dallimin në shtypje mes të arterieve pulmonare dhe parabarkushës së majtë; ajo nevojitet për të përballur rezistencën ndaj qarkullimit të gjakut. Nevojitet dallim i vogël prej vetëm 1,2 kPa, sepse edhe rezistenca e enëve të gjakut është minimale. Shtypja brendaenore paraqet shtypjen në cilëndo pikë të qarkullimit të gjakut, dhe shprehet në marrëdhënien relative ndaj presionit atmosferik. Shtypjen transmurale e përcakton dallimi në mes të presionit intravaskular dhe presionit të jashtëm të indit që e rrethon enën e gjakut. Në rast të enëve më të mëdha mushkërore presioni i jashtëm në realitet është presioni torakal, dhe fitohet me matjen e shtypjes në ezofag. Në nivel të kapilarëve mushkëror presioni i jashtëm është afërsisht i barabartë me presionin intraaleveolar. Dallimi në mes të shtypjes intravaskulare në arterien mushkërore dhe shtypjes efektive (vepruese) është i rëndësishëm për dallimin e shkaqeve të ndryshme të hipertensionit mushkëror.

Është me rëndësi fakti se gjatë angazhimit fizik rezistenca në qarkullimin mushkërior bie ndjeshëm duke iu falenderuar dilatimit dhe hapjes së enëve të gjakut, të cilat në qetësi nuk kanë qenë të përfuzionuara. Kjo mundëson rritjen e qarkullimit të gjakut si dhe oksigjenimin e tij.

Hipertensioni mushkëror gjatë sëmundjeve pulmonale zhvillohet për shkak të vazokonstriksionit a ndërrimeve strukturale të enëve të gjakut. Shkaqet tjera të hipertensionit arterial mushkëror gjenden në pamjaftueshmërinë e gjysmës së majtë të zemrës, në mënyrë sekondare pas rritjes paraprake të shtypjes në venat mushkerore (shih. kap. 25. II. B) si dhe në rast te rritjes më të madhe të qarkullimit mushkëror të gjakut te veset e lindura të zemrës me shant majtas-djathtas (shih. kap. 25. IV. B2).

Hipoksia është ngacmimi më i rëndësishëm vazokonstriktues për arteriet e mushkërive, për dallim nga qarkullimi sistemor ku shkakton vazodilatim. Per shkak të masës më të madhe të muskulaturës së lëmuar në murin e enëve të gjakut fëmijët janë më të ndjeshëm sesa të rriturit ndaj veprimit vazokonstriktiv të hipoksisë.

Përveç veprimit të vetë direkt vazokonstriktues, acidoza vepron në mënyrë sinergjike me hipoksinë në rritjen e rezistencës vaskulare mushkëriore (fig. 27-11). Hiperkapnia nuk shkakton vazokonstriksion pulmonal, por është e rëndësishme për acidozën respiratore konsekutive, në kuptim të veprimit sinergjik me hipoksinë.

Ndërrimet strukturale të rrjetës enore mushkërore në formë të obliterimit ose okluzionit janë mekanizëm tjetër i rëndësishëm i lindjes së hipertensionit mushkëror. Shembulli më i shpeshtë dhe më i njohur është tromboembolia pulmonale, mirëpo zvogëlimin e sipërfaqës së rrjetës enore mushkëriore mund ta shkaktojnë edhe vaskulitet me origjinë të ndryshme.

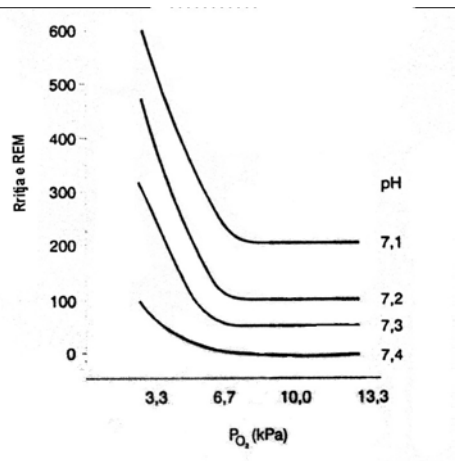


Figura 27-11. *Veprimi i shtypjeve të ndryshme parciale të oksigjenit në ajrin e inspiruar (P_O) dhe pH e gjakut arterial në rrezistencën enore mushkërore (REM).*

Te të sëmurët me fibrozë intersticiale të mushkërive a me emfizemë gjithashtu zhvillohet hipertensioni pulmonal. Zhvillimi i hipertensionit pulmonal aty është shumë më i ngadaltë, sepse shkatërrimi i enëve të mushkërive te ato sëmundje fillon në nivel të kapilarëve pulmonal, sipërfaqja e përgjithshme e të cilëve është shumë më e madhe sesa e sipërfaqës së artereve të mushkërive. Në të vërtetë, shpejtësia e zhvillimit të hipertensionit mushkërior i përgjigjet shpejtësisë së pengesave obstruktive të ventilimit te sëmundjet që nisin në rrugët e imëta të frymëmarrjes dhe bronkiolat respiratore.

Vet hipertensioni mushkëror nga ana tjetër shkakton ndërrime në murin e artereve të mushkërive. Lumeni i atyre enëve ngushtohet dhe zhvillohet qarku vicioz i ngritjes së mëtejshme të shtypjes. Fillimisht zhvillohet hipertrofia e muskulaturës së lëmuar në medien e artereve të vogëla, pastaj precipitimi i elastinës në intimë, proliferimi i intimës dhe i pllakave ateromatoze. Ndeshet edhe nekroza fibrinoide, zgjerimet aneurizmatike dhe formacionet angiomatoze me trombe.

Pasoja kryesore dhe më e rëndë e hipertensionit mushkërior e cila lind për shkak të sëmundjeve mushkëriore është shfaqja e ashq. zemër mushkëriore (**cor pulmonale**), dmth. hipertrofia ose dilatimi i gjysmës së djathtë të zemrës. Zemra e djathtë bëhet insuficiente

sepse i shterron fuqia duke përballuar shtypjen e lartë në qarkullimin mushkërior kundrejt së cilës shtyhet gjaku. Sa më i rëndë të jetë dhe sa më shumë të zgjatë hipertensioni pulmonal aq më heret do të shfaqen shënjat e pamjaftueshmërisë së gjysmës së djathtë të zemrës. Te rastet tepër të rënda të embolisë mushkëriore kur obliterohet 50% deri 60% e sipërfaqës së përgjithshme të arterieve të mushkërive dhe shtypja në qarkullimin pulmonal rritet shpejt për 5,3 deri 6,7 kPa, zhvillohet pamja klinike akute e zemrës mushkërore. Te rastet kur hipertensioni pulmonal lind gjatë sëmundjeve kronike të mushkërive për shkak të vazokonstriksionit të provokuar nga hipoksia dhe acidoza, **cor pulmonale** zhvillohet shkallë-shkallë dhe kalon në kronicitet. Te ato sëmundje vazokonstriksioni shoqërohet me eitrocitozë të nxitur nga hipoksemia; ajo e rritë viskozitetin dhe ashtu në mënyrë plotësuese e zmadhon rezistencën në rrjetën enore të mushkërive (fig. 27-12).

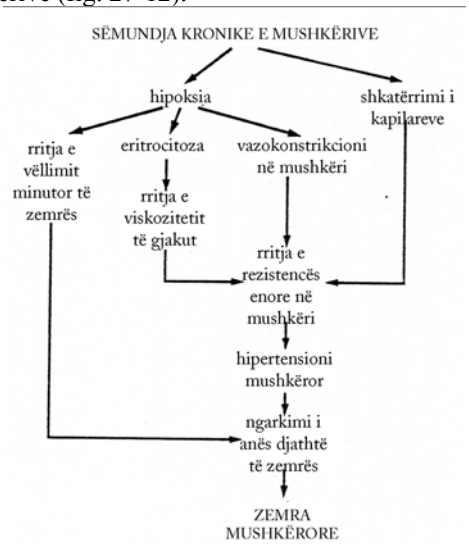


***Figura 27-12**. Zhvillimi i zemrës mushkëriore gjatë sëmundjes kronike të mushkërive. Rol qendror ka hipoksia e cila shkakton vazokonstriksionin dhe hipertensionin mushkërior; hipoksemia shkakton eritrocitozën si dhe rritjen e vëllimit minutor të zemrës. Këtyre çrregullimeve funksionale iu bashkangjiten dëmtimet strukturale të parenkimës mushkërore krahas shkatërrimit të kapilarëve.*

Ç. EMBOLIA PULMONALE

Tromboembolia është shtupim me tromb i arteries së qarkullimit mushkëror me ndërprerje të pjesshme ose të plotë të qarkullimit të gjakut. Embolia e madhe e mushkërive paraqet shkakun e vdekjes së papritur në 5 deri 10% të rasteve. Obduksioni në ato raste vë në dukje shenjat e embolisë së freskët ose të vjetër madje në 60% të rasteve të obdukuara. Kjo tregon se gjatë jetës embolia mushkërore shpesh kalon e paregjistruar, ose shfaqen shenja të lehta dhe jospecifike.

Janë tre faktorë themelorë të rrezikut për embolinë mushkërore. Këta janë staza venoze, hiperkoagubiliteti i gjakut dhe dëmtimi i murit të enës së gjakut. Më se 95% e embolive mushkërore shfaqen si pasojë e trombozës së venave të thella në këmbë dhe atë të atyre me duameter të madh, proksimalisht nga vena poplitea. Trombet nga parabarkusha e djathtë dhe barkusha e djathtë, si dhe trombet nga venat tjera, janë shkak i embolisë mushkërore në rastet tjera.

Tromboembolia mushkërore shkakton çrregullime respiratore dhe hemodinamike.

Çrregullimet respiratore më shpesh shkaktojnë hipokseminë me hipokapni gjë që flet se ekziston hiperventilimi efikas i pjesëve të përfuzionuara të mushkërive. Pasojë e drejtpërdrejtë e embolisë është ndërprerja e qarkullimit të gjakut nëpër pjesët përkatëse të mushkërive, të cilat ende ventilohen. Prandaj rritet raporti ventilim-perfuzionim dhe hapësira funksionale e vdekur. Ventilimi i regjionit të embolizuar në aspektin respirator nuk është efikas prandaj e rritë punën respiratore. Ndikimi i këtij çrregullimi në PaO_2 dhe $PaCO_2$ varet nga madhësia e pjesës së embolizuar dhe ndikimit të ndërsjellë të çrregullimeve tjera respiratore. Hipoksemia sigurisht është pasojë e brokokonstriksionit i cili në regjionet e përfuzionuara të mushkërive e zvogëlon marrëdhënien ventilim-perfuzion pranda krijohen shnatet funksionale djathtas-majtas. Hipokapnia shkaktohet nga hiperventilimi i nxitur prej receptorëve-J të stimuluar. Si pasojë e dëmtimit të pneumociteve të tipit 2 në regjionin e embilizuar ndërprehet prodhimi i syrfaktantit, prandaj pas 24 deri 48 orë shfaqen atelektazat (shih pjesën VI).

Psojë hemodinamike e drejtpërdrejtë e embolisë mushkërore është rritja e rezistencës në qarkullimin e vogël të gjakut për shkak të reduktimit të sipërfaqës së gjithëmbarshme të prerjesë së tërthortë të enëve të gjakut si dhe për shkak të vazokonstriksionit shoqërues. Ngritja e akute e shtypjes arteriale në qarkullimin mushkëror e mbingarkon barkushën e djathtë. Gjatë ngritjes së presionit nga 5 deri në 7 kPa, që ndodh kur për 50% zvogëlohet prerja e gjithëmbarshme e tërthortë e enëve të gjakut në qarkullimin e vogël të gjakut ajo pëson insuficiencë akute. Te embolitë mushkërore masive pakësohet aq prurja venoze në zemrën e majtë sa që zvogëlohet vëllimi minutor, prandaj zhvillohet *shoku cirkulator kardiogjen.* Infarkti mushkëror rrall zhvillohet pas embolisë mushkërore. Ai shfaqet nëse qarkullimi nëpër arteriet bronkiale çrregullohet, p.sh. te pamjaftueshmëria e gjysmës së majtë të zemrës.

IV Çrregullimet e ritmit të frymëmarrjes

Në kontrollin e frymëmarrjes marrin pjesë struktura të nduarnduarshme nga shumë qendra në tru e deri te receptorët periferikë në trupthat karotid dhe në mushkëri. Prandaj nuk është çudi që në atë sistem të ndërlikuar

shpesh zhvillohen çrregullime të cilat e prishin ritmin normal të frymëmarrjes. Do të permendim vetëm të rëndësishmet siç janë frymëmarrja Cheyne-Stokes, sindromi i apnesë gjatë gjumit dhe sindromi i hipoventilimit te personat e trashë.

A. FRYMËMARRJA CHEYNE-STOKES

Karakterizohet me përsëritjen e periodave të rritjes dhe zvogëlimit gradual të vëllimit frymëmarrës dhe ndaljeve apneike (fig. 27-13). Lind për shkak të dëmtimit të trurit (psh. te këputjet e dyanëshme të motoneuroneve zbritëse në nivel të trungut trunor), ose për shkak të zgjatjes së kohës së qarkullimit të gjakut nga mushkeritë deri në tru gjatë insuficiencës së zemrës. Jo rrallë janë të pranishme të dy këto shkaqe.

Te të sëmurët me frymëmarrje Cheyne-Stokes ekziston hiperventilimi i hapësirave alveolare, prandaj madje edhe në fazën e frymëmarrjes së pakësuar gjendet hipokapnia. Megjithatë, ventilimi te këta të sëmurë është gati tri herë më i ndjeshëm ndaj shtypjes pjesore të gazit karbonik të gjakut arterial sesa ajo te personat e shëndosh, prandaj hiperkapnia relative në fazën e ndaljes së frymëmarrjes e nxitë hiperventilimin e sërishëm. Si duket te hiperventilimi hipoksemia nuk ka rol më të rëndësishëm, sepse hiperventilimi vazhdon edhe pasi që $PaCO_2$ të këthehet në kufijë normalë.

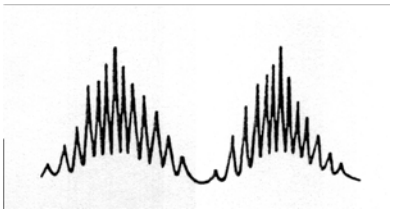


Figura 27-13. *Frymëmarrja e Cheyne-Stokes-it.*

B. SINDROMA E APNESË GJATË GJUMIT

Përbëhet nga më shumë se 30 sulme apneike gjatë gjumit të natës e që zgjasin zakonisht nga 15 deri 120 sekonda. Apnea pasohet nga asfiksia, zgjimi i vrullshëm dhe rivendosja e frymëmarrjes. Ky sindrom shfaqet te një varg sëmundjesh, p.sh. te sindromi i hipoventilimit idiopatik, te lëndimi i trungut trunor dhe i palcës kurrizore në pjesën qafore, te sindromi i vdekjes së papritur të motaku, te zmadhimi i adenoideve dhe tonsilave si dhe te mikrognationi.

Te apnea e origjinës qendrore (psh. te sëmundjet neurologjike të trungut trunor) parësor është çrregullimi i mbajtjes së ritmit të frymëmarrjes; përveç ndërprerjes se rrjedhjes së ajrit nëpër rrugët e frymëmarrjes ndërprehen edhe kontraksionet e muskujve respiratorë. Te forma obstruktive e sindromit të apnesë gjatë gjumit nuk ka rrjedhje të ajrit edhe pse kontraksionet e muskujve respiratorë janë të pranishme, madje të fuqizuara. Përveç obstruksionit mekanik të rrugëve të sipërme të frymëmarrjes gjatë gjumit vjen deri te relaksimi jonormal i muskujve, të cilët marrin pjesë në mënyrë aktive në mbajtjen e kalueshmërisë së atyre rrugëve. Vjen deri te relaksimi jonormal i m. genioglossus, kontraktimi i të cilit në të vërtetë e tërheqë gjuhën nga përpara gjatë inspiriumit dhe ashtu i hap rrugët e sipërme te frymemarrjes.

Në fazën e apnesë zhvillohet hipoksemia, hiperkapnia, hipertensioni mushkëror dhe i përgjithshëm, bradikardia sinusale dhe aritmitë e tjera të zemrës. Pasojë e fundit mund të jetë zhvillimi i zemrës mushkërore.

C. SINDROMA E HIPOVENTILIMIT TE PERSONAT E TRASHË

Sindromi i hiperventilimit te personat e trashë (sindrom i Pickwickut) në kuptim më të gjerë bënë pjesë në sindromin e apnesë gjatë gjumit. Shfaqet te personat shumë të trashë, zakonisht më të rëndë se 150 kg (shih kap. 5. II. B).

Trashësia e tepërt zvogëlon zgjerueshmërinë e kafazit të kraharorit dhe të abdomenit, gjë që përsëri zvogëlon lëshueshmërinë e mushkërive. Janë të zvogëluar kapaciteti vital, kapaciteti total i mushkërive dhe vëllimi funksional rezidual. Vëllimi rezidual është normal, kurse vëllimi ekspirator rezervë gati se mungon. Kalueshmëria e rrugëve të frymëmarrjes, distribuimi i ventilimit dhe kapaciteti difuzionues i mushkërive janë normal në qoftë se vetë ato rrugë nuk janë të dëmtuara.

Hipoksemia e rëndë, hiperkapnia e lehtë e deri mesatare dhe acidoza respiratore janë pasojat kryesore të hipoventilimit alveolar. Ndërrimet në shtypjet pjesore të gazeve respiratore në gjakun arterial lindin më së pari për shkak të çrregullimeve në marrëdhënien ventilim-perfuzion të alveolave (hipoventilimi dhe përfuzioni i ruajtur) si dhe të shanteve të mëdha djathtas-majtas.

Te ata të sëmurë shpesh shfaqet apnea në gjum, e formës obstruktive ose qendrore. Apnetë e ndryshme shkaktojnë somnolencën dhe narkolepsinë (simptomat më të shpeshta klinike te ky sindrom).

V. Insuficienca respiratore

Insuficienca respiratore zhvillohet atëherë kur për shkak të çrregullimeve të funksionit mushkëror shkëmbimi i gazeve respiratore, i oksigjenit dhe gazit karbonik, nuk është më i mjaftueshëm për të mbajtur në nivel normal shtypjet pjesore të tyre në gjakun arterial. Insuficienca respiratore nuk është sëmundje por çrregullim i funksionit mushkëror i provokuar nga shumë shkaqe, dhe shprehet me hipoksinë me ose pa hiperkapni.

Insuficienca respiratore klinikisht shfaqet në tri forma: a) në atë akute te të sëmurët pa sëmundje pulmonale paraprake, b) graduale si pasojë e çrregullimit kronik të mushkërive dhe c) te të sëmurët me insuficiencë respiratore kronike mund të vijë deri te keqësimi i vrullshëm i sëmundjes mushkërore dhe vazhdimi i insuficiencës respiratore akute me atë kronike.

Tabela 27-3. *Shkaqet e insuficiencës respiratore akute*

ÇRREGULLIMET E SISTEMIT NERVOR QENDROR

Intoksikimi me barëra[a]: psikofarmakët (barbituratet, glutetimida, fenotiazina, meprobamati), analgetikët (opiatet), gazet anestetike;

Sëmundjet vaskulare dhe gjendjet e hipoperfuzionit[a]: insulti cerebrovaskular (embolia, gjakderdhja), arresti i zemrës, shoku;

Lëndimi i trungut truror[a]: lëndimet e kokës, shtypja intrakraniale e rritur

Infeksioni[a]: encefaliti, poliomieliti bulbar;

Gjendjet e ndryshme[a]: hipoventilimi alveolar primar (me ose pa trashje), miksedema, statusi epileptik.

ÇRREGULLIMET E SISTEMIT NERVOR PERIFERIK DHE TË MUSKUJVE RESPIRATORË

Qelizat e brirëve të përparmë dhe çrregullimet e nervave periferikë[a]: Sindrom i Guillaim-Barre, poliomieliti, skleroza amiotrofike laterale, polineuritet;

Çrregullimet e lidhjes mioneurale[a]: miastenia gravis, tetanozi, barnat kurariforme (kurare, sukcinil-kolina, polimiksina, kanamicina, gentamicina) barnat antikolinergjike (insekticidet, neostigmina);

Çrregullimet muskulare[a]: polimioziti, distrofit muskulare, miotonia.

ÇRREGULLIMET E KAFAZIT TË KRAHARORIT

Skolioza[a]: kongjenitale, idiopatike, paralitike (pas poliomielitit), të ndryshme (pas ndërhyrjeve kirurgjike torakale, posttuberkulare,sindrom i Marfanit, sëmundja e von Recklinghausen);

Lëndimi i kafazit të kraharorit[b]: thyerjet e shumëfishta të brinjëve, pas torakeotomisë;

Çrregullimet e pleurës[b]: grumbullimet e mëdha të lëngjeve, pneumotoraksi tenziv, fibroza masive.

ÇRREGULLIMET Në BRONKE DHE MUSHKëRI

Obstruksioni i rrugëve të frymëmarrjes[b]: sëmundja kronike obstruktive e mushkërive (bronkiti kronik, emfizema, astma bronkiale), obstruksioni akut (trup i huaj, epiglotisi dhe laringitisi akut, gazet e dëmshme, djegiet);

Çrregullimet alveolare dhe intersticiale[c]: pneumonia (lobare, intersticiale, bronkopneumonia) sëmundjet granulomatoze dhe fibrozat (sklerodermia), edema pulmonale, edema pulmonale jokardiogjene (ARDS), tumoret malinje të përhapura;

Çrregullimet vaskulare[c]: embolia e mushkërive, vaskuliti obliterues (hipertensioni mushkërior primar, sklerodermia).

ÇRREGULLIMET JASHTËMUSHKËRORE[c]:

Insuficienca e veshkave, pankreatiti akut, peritoniti, sepsa, qarkullimi ekstrakorporal, gjendjet posttraumatike (lëndimet ekstratorakale dhe ndërhyrjet kirurgjike)

[a] insuficienca respiratore kryesisht hiperkapnike; hipoksemia mund t'i paraprijë grumbullimit të CO_2

[b] Insuficienca respiratore hiperkapnike ose hipoksemike; më e shpeshtë është forma e parë

[c] Insuficienca respiratore kryesisht hipoksemike, por që mund të ndërlidhet edhe hiperkapnia

Në insuficiencën akute respiratore PaO_2 zvogëlohet vrullshëm në vlerën 6,7 kPa a më poshtë, e kur është e pranishme hiperkapnia $PaCO_2$ kap vlerën 6,7 kPa a më shumë.

Insuficienca respiratore mund të ndahet në formën hipoksemike (me $PaCO_2$ normal a madje të zvogëluar) dhe në formën hiperkapnike, ku gjithherë është e pranishme edhe hipoksemia. Në tabelën 27-3 janë dhënë shkaqet e shumta të insuficiencës respiratore akute bazuar në klasifikimin anatomopatologjik dhe në varëshmëri se a shkaktohet forma hipoksemike a hiperkapnike.

A. FORMA HIPOKSEMIKE

Ka rëndësi të dallohet hipoksia nga hipoksemia. Hipoksia shënon pamjaftueshmërinë e oksigjenit për nevojat oksidative normale të qelizave në inde të ndryshme, kurse hipoksemia shënon shtypjen e ulët pjesore në gjakun arterial. (shih kap. 4. II. A.)

Hipoksemia si pasojë e funksionit respirator të çrregulluar lind për arsye të papërshtatshmërisë së ventilimit dhe perfuzionit të mushkërive, për shkak të dufuzionit të penguar në nivel të membranës alveolokapilare, për shkak të komunikimeve veno-arteriale (shunt), ose hipoventilimit të hapësirave alveolare. Shpesh ndeshen edhe kombinime të shkaqeve të caktuara themelore të hipoksemisë. Te hipoventilimi i vërtetë alveolar, që përfshinë pjesën dërmuese të alveolave, hipokseminë e shoqëron hiperkapnia.

Në rast të papërshtatjes së ventilimit dhe perfuzionit pulmonal, kur perfuzioni është më i vogël në krahasim me ventilimin, zmadhohet ventilimi i hapësirës së vdekur. Shumë të sëmurë e kompensojnë ventilimin e rritur të hapësirës së vdekur me zmadhimin e ventilimit të përgjithshëm të mushkërive, gjë që e rritë dukshëm punën e muskujve respiratorë dhe konsumin e oksigjenit. Për këtë arsye krahas PaO_2 të zvogëluar eksiston, për shkak të hiperventilimit, edhe $PaCO_2$ i zvogëluar, pastaj pH e gjakut arterial e rritur. Kur, nga ana tjetër, ventilimi i hapësirës së vdekur zmadhohet mbi pikën kritike, hiperventilimi i mëtejshëm nuk mund të pengojë më shfaqjen e hiperkapnisë. Gjithashtu deri te hipoksia me hipokapni mund të vijë gjatë hipoventilimit të pjesëve të caktuara të mushkërive kur pjesët e shëndosha nëpërmjet hiperventilimit kompensues shpien në rënien e PCO_2 (shih kap. 4. II. A).

Hipoksemia e shkaktuar nga çrregullimi i difuzionit është e rrallë. Më shpesh shfaqet te angazhimi fizik, p.sh. te fibroza e mushkërive ose te emfizema e mushkërive për shkak të reduktimit të rrjetës së kapilarëve që merr pjesë në difuzionin e gazeve respiratore. Duke qenë se CO_2 difundon nëpër membranën alveolokapilare rreth 20 herë më lehtë se oksigjeni, zakonisht te çrregullimet e difuzionit si shkak i insuficiencës respiratore nuk është hiperkapnia, përkundrazi, ekziston hipokapnia për shkak të hiperventilimit alveolar e nxitur nga hipoksia dhe ngacmimi i receptorëve-J.

B. FORMA HIPERKAPNIKE

Hiperkapnia te insuficienca respiratore zhvillohet gjithherë kur ventilimi alveolar nuk i është përshtatur prodhimit metabolik të CO_2. Përfundimi i tillë del nga

barazimi që paraqet varësinë e $PaCO_2$ nga prodhimi metabolik i CO_2 (VCO_2) si dhe nga ventilimi alveolar (V_E-V_D):

$$PaCO_2 = K \frac{\dot{V}_{CO2}}{\dot{V}_E - \dot{V}_D},$$

ku V_E shënon ventilimin minutor të përgjithshëm, kurse V_D ventilimin e hapësirës së vdekur. Zmadhimi i Vco_2 asnjëherë nuk është shkak primar i hiperkapnisë, edhe pse mund të ketë rol plotësues. Prandaj, shkaqet kryesore të hiperkapnisë janë zvogëlimi i Ve (hipoventilimi +absolut∗) dhe rritja e Vd (hipoventilim +relativ∗ me V_E normale a të zmadhuar).

Te insuficienca respiratore hiperkapnike është e pranishme edhe hipoksemia arteriale, gjë që shihet nga barazimi i cili paraqet raportin e shtypjeve të O_2 dhe të CO_2 në ajrin alveolar:
ku PiO_2 është shtypja pjesore e O_2 në ajrin e inspiruar, R

$$P_AO_2 = PiO_2 - \frac{PaCO_2}{R},$$

koeficienti respirator, kurse P_AO_2 shtypja pjesore e oksigjenit në ajrin alveolar. Me rritjen e $PaCO_2$ bie P_AO_2 e me të edhe PaO_2.

Shkaqet më të shpeshta të hipoventilimit alveolar +absolut∗ si shkak të insuficiencës respiratore hiperkapnike janë helmimet, sëmundjet neuromuskulare (sindrom i Guilain-Barre-së, miastenia gravis, distrofia muskulare), incidentet cerebrovaskulare, lëndimet e kokës dhe çrregullimet e kafazit të kraharorit (trashja e tepërt te sindromi i Pickwic-kut, kifoskolioza, lëndimi).

Hipoventilimi +relativ∗, dmth. rritje e ventilimit të hapësirës së vdekur, është shkaku më i shpeshtë fiziopatologjik i insuficiencës respiratore te të sëmurët me sëmundje kronike obstruktive të mushkërive. në të vërtetë, hipoksemia dhe hiperkapnia te ata të sëmurë shkaktohen nga mosharmonia e ventilimit mushkeror dhe perfuzionit të mushkërive sepse perfuzioni zvogëlohet për arsye të shkatërrimit të septeve alveolare.

Rol me rëndësi në patogjenezën e insuficiencës respiratore ka rritja e punës respiratore. Normalisht për punë të muskujve respiratorë shpenzohet rreth 2% e konsumit të përgjithshëm të oksigjenit në qetësi. Reduktimi i elasticitetit të sistemit respirator te çrregullimet ventilatore restriktive, dhe rritja e rezistencës ndaj rrjedhjes së ajrit te çrregullimet ventilatore obstruktive e rrisin dukshëm punën e muskujve respiratorë ashtu që për punën respiratore mund të shpenzohet më shumë se 50% e konsumit të përgjithshëm të oksigjenit krahas shtimit proporcional të prodhimit të CO_2. Rritja e raportit ventilim-perfuzion nëpërmjet rritjes së hapësirës së vdekur gjithashtu e zmadhon punën respiratore sepse ventilohen alveolat e përfuzionuara dobët të cilat nuk marrin pjesë në shkëmbimin e gazeve. Prandaj ventilimi i tyre është i padobishëm.

Konsumi i rritur i oksigjenit dhe prodhimi i shtuar i CO_2 për shkak të rritjes së punës ventilatore e keqësojnë ndjeshëm hipoksinë dhe hiperkapninë. Te rastet ekstreme konsumimi i oksigjenit për punë ventilatore mund të jetë mbi mundësitë e furnizimit me oksigjen me anë të ventilimit. Gjendja e tillë është në përputhshmëri me jetën vetëm krahas shfrytëzimit të respiratorëve të cilët ndihmojnë në mënyrë mekanike ventilimin, dhe japin oksigjenin.

VI. Çrregullimet e funksioneve metabolike të mushkërive

Mushkëritë pranojnë tërë vëllimin minutor të gjakut nga barkusha e djathtë e zemrës dhe me aktivitetin e vet metabolik veprojnë në përbërjen e tij para se të dergohet në pjesët tjera të trupit. E gjithë sasia e limfës nëpërmjet duktusit toracik gjithashtu kalon nëpër qarkullimin e gjakut dhe aty qelizat endoteliale i kapin dhe i metabolizojnë hilomikronet.

Eshtë me rëndësi edhe aktiviteti fibrinolizues i aktivatorit të plazminogjenit që është i vendosur në qelizat endoteliale të enëve mushkërore. Në mushkëri zbërthehet pjesa më e madhe e prostaglandinave E dhe F, madje deri 90% me rastin e kalimit të këtyre molekulave nëpër mushkëri; te sëmundjet difuze të mushkërive ai aktivitet është më i vogël, gjë që mund të jetë përgjegjës për veprimin sistemik të prostaglandinave.

Veprimi i mushkërive në aminat biogjene është i nduarnduarshëm. Gjatë kalimit të gjakut nëpër mushkëri menjanohet noradrenalina dhe serotonina. Si duket këtu ndërmjetëson mekanizmi i kapacitetit të kufizuar prandaj në rast të ofertës më të madhe këto komponime arrijnë në qarkullimin sistemik dhe shprehin ndikimin e vet biologjik. Duke kaluar nëpër mushkëri nuk ndryshon përqendrimi i histaminës,i dopaminës dhe i adrenalinës.

Sasia më e madhe e konvertazës së angiotenzinës I gjendet në qelizat endoteliale të mushkërive ku e shndërron angiotenzinën I në okatpeptidin angiotenzinë II, substancë kjo me veprim të fuqishëm vazokonstriktor. Gjithashtu në mushkëri kryhet zbërthimi i bradikininës, vazodilatatorit potent. Eshtë e qartë pra, se mushkeritë luajnë rol të rëndësishëm në rregullimin e mundësisë së veprimit vazomotorik të gjakut që e braktisë. Roli fiziopatologjik i funksionit të çrregulluar të veprimit metabolik të mushkërive në polipeptidet vazoaktive nuk njihet mjaft, megjithse, është vënë re p.sh. te sarkoidoza ngritje e theksuar e aktivitetit të konvertazës së angiotenzinës I, që zvogëlohet gjatë remisionit të sëmundjes.

Mungesa e α_1-antitripsinës inhibuesit të tripsinës, elastazës dhe kolagjenazës ka rol me rëndësi në patogjenezën e emfizemës së formës panacinarike te të rinjët, që gjendet te gati të gjithë personat ZZ dhe SS homozigot (Z dhe S janë forma mutante të gjeneve-M normale për α_1-antitripsinë). Në të vërtetë, nga leukocitet polimorfonukleare dhe makrofagët alveolarë edhe në kushte fiziologjike lirohet elastaza, enzim proteolitik i cili, në mungesë të α_1-antitripsinës, zbërthen rrjetën elastike ndëralveolare dhe shkakton emfizemë panacina-

rike. Mushkëritë rregullojnë edhe përqendrimin e nukleotideve, duke menjanuar adenozin 5'-trifosfatin dhe adenozin 5'-monofosfatin, mirëpo rëndësia fiziologjike dhe fiziopatologjike e atij funksioni nuk dihet.

Pneumocitet e tipit 2 tajojnë syrfaktant. Ai paraqet tretjen e përzierjes së lipideve, kryesisht fosfolipideve dhe atë të lecitinës e të proteinave që ngjashëm me filmin e mveshin murin e alveolave. Lipidet sajojnë 90%, kurse proteinat 10% të lëndëve të tretura të syrfaktantit. Fosfolipidet e syrfaktantit e zvogëlojnë tensionin sipërfaqësor dhe ashtu mundësojnë mbajtjen të hapur të hapësirës alveolare. Proteinat e syrfaktantit si duket në mënyrë kemotaktike tërheqin makrofagët. Gjithashtu, si duket bashkëveprojnë si apoproteina gjatë reabsorbimit të lipideve të syrfaktantit nga ana e pneumociteve të tipit 2. Kur prodhimi ose metabolizmi i syrfaktantit çregullohet mbyllen zgavrat alveolare, kurse lëshueshmëria pulmonale zvogëlohet.

Shembull i gjendjes së tillë është sindromi i distresit respirator të të porsalindurit (sëmundje e membranave hialine, IRDS nga angl. Infant Respiratory Distress Syndrome) dhe embolia mushkërore. IRDS zakonisht shfaqet te imaturët. Për shkak të jomaturitetit të mushkërive mundgon syrfaktanti, prandaj humbin hapësirat alveolare.Krijohen mikroatelektazat te të cilat alveolat mbulohen me membrana hialine. Kompliansa e mushkërive zvogëlohet ndjeshëm. Zhvillohet hipoksemia dhe hiperkapnia.

ARDS dhe embolia mushkërore janë përshkruar në pjesën III. A. 2 dhe D.

VII. Ndikimi i ndërsjellë i funksionit të çrregulluar të mushkërive dhe i funksionit të organeve tjera

A. PASOJAT SISTEMIKE TË ÇRREGULLIMEVE MUSHKËRORE

Hipoksemia dhe hiperkapnia si pasojë e funksionit të çrregulluar mushkëror ndikojnë në gjithë organizmin dhe janë bazë e shumë çrregullimeve jashtëmushkërore. Hipoksemia ka rol të rëndësishëm në komponentën kardiovaskulare të insuficiencës respiratore. Më së shpeshti shkakton takikardi, dilatim të enëve periferike të gjakut si dhe rritje të vëllimit minutor të zemrës. Hiperkapnia gjithashtu nxitë vazodilatimin periferik dhe hipotoninë.

Te hipoksemia shpesh e ndeshim eritrocitozën sekondare, të shkaktuar nga prodhimi i shtuar i eritropoetinës. Në atë mënyrë kompensohet hipoksemia. Megjithatë, rritja e njëhershme e viskozitetit të gjakut ndihmon zhvillimin e pamjaftueshmerisë së gjysmës së djathtë të zemrës.

Te të sëmurët me insuficiencë respiratore hipoksemike gjatë angazhimit fizik rritet metabolizmi anaerob, gjë që mund të vihet në dukje me ngritjen e përqendrimit të laktateve në plazmë.

Ka shumë ndikime të padëshirueshme të hipoksemisë dhe hiperkapnisë në sistemin nervor qendror. Hipoksemia e krijuar në mënyrë akute provokon pengesa në shqisën e të pamurit, mosharmoni lëvizjesh, disartri dhe komë. Hiperkapnia dilaton enët trunore të gjakut dhe rritë qarkullimin e gjakut nëpër sistemin nervor qendror. Rritja e shtypjes së lëngut cerebrospinal provokon somnolencë, stupor dhe komë (narkoza-CO_2). Për shkak të vazodilatimit qendror ata të sëmurë shpesh ankohen në dhimbje të kokës. Mund të zhvillohen gjendjet katatonike ose hipomanike, halucinacione, konvulzione, tremor i vrazhdët i dorës dhe edemë e papilës së nervit të syrit.

Dëmtimet e mëlçisë mund të jenë pasojë e insuficiencës respiratore të rëndë me hipoksemi dhe acidozë. Zhvillohet verdhza e tipit hepatocelular, kurse hipoprotrombine-mia mund t'i kontribuojë gjakderdhjes gastrointestinale. Dihet mirë edhe predispozita e shfaqjes më të shpeshtë të sëmundjes ulçeroze te të sëmurët me sëmundje kronike obstruktive të mushkërive. Shkaku më i besueshëm është hipoksemia.

Insuficienca respiratore kronike shkakton humbje në peshën trupore dhe në masën muskulare. Këto dukuri janë sidomos të shprehura në stadin e përparuar të emfizemës së mushkërive dhe në pikëpamje prognostike janë shënja të këqia. Shkaku kryesor është humbja gjithnjë e më e theksuar e apetitit.

Shfaqja e gishtave të tamburit dhe e osteoartropatisë hipertrofike mushkërore ndeshen te insuficienca respiratore kronike dhe te karcinoma e bronkeve. Hipoksia e indeve dhe rritja e numrit të anastomozave arteriovenoze janë shpjegimi më i pranueshëm i krijimit të gishtave të tamburit.

B. MANIFESTIMI MUSHKËRIOR I SËMUNDJEVE SISTEMIKE

Sëmundjet e shumë organeve shkaktojnë çrregullime në funksionin e mushkërive. Në radhë të parë sëmundjet e gjysmës së majtë të zemrës, psh. stenoza mitrale ose pamjaftueshmëria funksionale e barkushës së majte gjatë sëmundjes iskiemike të zemrës shpien në ngritjen e shtypjes së kapilarëve mushkëror, gjë që është bazë e kongjestionit të mushkërive, prandaj edhe e ekstravazimit të lëngut në hapësirat intersticilae dhe alveolare. Të sëmurët ankohen në mbushje me frymë, sidomos gjatë angazhimit fizik, në dispne paroksizmale nokturne, gradualisht bëhen ortopnoik. Ededema mushkërore paraqet simptomën mushkërore më serioze të provokuar me sëmundjen e zemrës.

Te të sëmurët me cirozë të mëlçisë shpesh ndeshim në hiperventilim kronik, hipokapni, hipoksemi dhe alkalozë. Deri te hipoksemia vjen për shkak të shanteve

mushkërore të shpeshta artero-venoze, veçanërisht te ciroza e personave të rinjë. Përveç kësaj shfaqen edhe anastomozat në mes të venave periezofageale, d.m.th. të sistemit të venës porta, me venat bronkiale dhe ato mushkërore. Ky shant djathtas-majtas zmadhohet krahas përparimit të hipertensionit portal. Shkaku i hiperventilimit nuk është i qartë, por ka përpjekje ta shpjegojnë me mekanizmin reflektor për shkak të kongjestionit pulmonal të provokuar me komunikimet patologjike djathtas-majtas.

Deri te pneumoniti uremik vjen në rast të insuficiencës renale të përparuar për shkak të retencionit të lëngjeve dhe rritjes së shtypjes hidrostatike në kapilarët e mushkërive si dhe rritja e përshkueshmërisë së mureve të kapilarëve.

Një serë sëmundjesh të sistemit nervor qendror gjithashtu e prishinë funksionin e mushkërive, parasëgjithash ritmin e fryëarrjes dhe ventilimin alveolar. Eshtë e njohur dukuria e frymëmarrjes Cheyne-Stokes në rast të lëndimeve të trurit dhe insulteve cerebrovaskulare. Te proceset inflamatore të sistemit nervor qendror ndeshet sindromi i hiperventilimit për arsye të mungesës së inhibimit supramedular të qendrës respiratore. Frymëmarrja e Biotit karakterizohet me parregullësi të plotë të ritmit dhe të thellësisë së frymëmarrjes, dhe e gjejmë p.sh. gjatë poliomielitit kur përfshihet formacioni retikular ventrolateral. Edema e mushkërive ndeshet si komplikacion i tumoreve të trurit, i insulteve cerebrovaskulare, si dhe në rrethana të tjera kur me vrull rritet shtypja intrakraniale.

VIII. Testet e funksioneve të mushkërive

Ekzaminimi i funksionit të mushkërive paraqet procedurën bazë për diagnostikimin e sëmundjeve të mushkërive, përcjelljen e suksesit të mjekimit dhe vlerësimin e aftësisë punuese. Megjithatë, testet funksionale vënë në dukje çrregullimin e funksionit të sistemit respirator vetëm atëherë kur ai (çrregullimi) është aq sa me anë të kërkimeve regjistrohet si shmangie nga vlerat normale. Testet funksionale tregojnë vetëm se si sëmundja e ka ndërruar funksionin respirator por nuk e vën diagnozën anatomike, bakteriologjike ose patologjike. Nuk ekziston asnjë test i funksionit të mushkërive i cili do të jepte informacion të plotë për aftësinë funksionale të sistemit respirator; një pasqyrë e kompletuar e funksionit të mushkërive mund të fitohet vetëm pas aplikimit të një numri të madh të testeve të ndryshme.

A. Testet e ventilimit të mushkërive

Çrregullimet e ventilimit janë çrregullimet primare më të shpeshta të frymëmarrjes. Ato, jo rrallë janë hallkë kalimtare e çrregullimeve të tjera respiratore. Testet funksionale të ventilimit që nuk janë të lidhura për faktorin kohë janë statike, dhe tregojnë vëllimin e ajrit në faza të ndryshme të frymëmarrjes dhe vënë në dukje zvogëlimin e sipërfaqës respiratore, dhe dinamike, ato që masin vëllimin e ajrit në njësinë e kohës prandaj vlerësojnë kalueshmërinë e rrugëve të frymëmarrjes.

1. Testet statike (vëllimet dhe kapacitet e mushkërive

Kapaciteti vital (**VC**), vëllimi rezidual (**RV**), kapaciteti funksional rezidual (**FRC**) dhe kapaciteti total i mushkërive (**TLC**) janë tregues statikë për vërtetimin e pengesave ventilatore restriktive. Çrregullimet restriktive i karakterizon zvogëlimi i vëllimeve mushkërore. Duke qenë se kapaciteti vital është gjithashtu i zvogëluar edhe te sëmundjet obstruktive, për tipin e +paster* restriktiv, zvogëlimi i kapacitetit total të mushkërive nuk duhet të shoqërohet me obstruksion të rrugëve të frymëmarrjes.

Kapaciteti vital mund të paraqitet si i ngadalshëm ose si i sforcuar (**FVC**). Vlerat e kapacitetit vital të fuqizuar te personat e shëndoshë janë të njëjta si ato të **VC** (fig. 27-14). Megjithatë personat me pengesa obstruktive kanë **FVC** më të vogël se **VC** sepse gjatë ekspiriumit të sforcuar rritet shtypja intrapleurale e cila shpie në kolabim (mbyllje të parakohshme) të rrugëve të frymëmarrjes dhe ngecje të ajrit në mushkëri. Vlerat e matura të **VC** mund të shprehen si përqindje e vlerave normale dhe ashtu të shkallëzohen si **shkallë e lehtë (80-65%), shkallë e mesme (64-50%)** dhe **shkallë e rëndë (<50%)** e dëmtimit të ventilimit

Çrregullimet ventilatore restriktive mund të shkaktohen nga ndërrimet jashtëmushkërore (sëmundjet e kafazit të kraharorit, eksudati pleural ose trashja e pleurës, sëmundjet e muskujve respiratorë) ose nga ndërrimet në indin mushkëror (psh. proceset fibrotike, bulat e mëdha emfizematoze, neoplazmat, atelektazat, lobektomia, pulmektomia). Te ata të sëmurë **FVC** është i zvogëluar për shkak të zgjerimit të kufizuar të mushkërive ose të kafazit të kraharorit.

2. Testet dinamike

Për t'u mundësuar rrymimi i ajrit në alveola nevojiten: a) puna e muskujve respiratorë, e cila e zgjeron kafazin e kraharorit dhe mushkëritë duke përballuar njëherësh strukturat elastike dhe rezistencën në indin mushkërior, dhe b) puna e ventrikulit të djathtë, i cili e shtynë gjakun nëpër rrjetën e kapilarëve mushkëror. Testet dinamike të ventilimit regjistrojnë ndërrimet e vëllimeve në njësinë e kohës duke zbuluar ashtu kalueshmërinë e rrugëve të frymëmarrjes.

Pengesat obstruktive të ventilimit nisin kryesisht në rrugët e imëta (me diameter të brendshëm deri 2mm). Rezistenca ndaj rrjedhjes së ajrit në rrugët e imëta të frymëmarrjes kap vlerën rreth 10-20% të rezistencës së përgjithshme në rrugët e frymëmarrjes. Mirëpo, pjesëmarrja e rrugëve të imëta të frymëmarrjes në rezistencën e tërësishme të bronkeve është shumë më e madhe kur personi merr frymë pranë vëllimeve të vogëla të mushkërive (d.m.th. afër pozitës së ekspiriumit maksimal). Pranë vëllimit mushkëror maksimal rrugët e imëta respiratore gati asgjë nuk i kontribuojnë rezistencës së përgjithshme bronkiale.

a) Lakorja e ekspiriumit të sforcuar

Testet dinamike të ventilimit zbulojnë ngushtimet e mundshme të rrugëve të frymëmarrjes. Në lakorën e ekspiriumit të sforcuar, si është vëllimi ekspirator i sforcuar në sekondën e parë (**FEV1)** pastaj marrëdhënia në përqindje e **FEV1** ndaj **VC** (**100 x FEV_1/VC% ose testi Tiffeneau**), këto

teste vënë në dukje ndërrimet obstruktive, kryesisht në rrugët e mëdha respiratore (fig. 27-14). Vlerat e **FEV1** të shprehura si përqindje e vlerave normale mund të shkallëzohen si:shkallë e lehtë (70-60%), shkallë e mesme (59-45%) dhe shkallë e rëndë (<45%) e dëmtimit të ventilimit. Gjatë sekondës së parë personi i shëndosh ekspiron 80% (të rinjët) deri 70% (të moshuarit) të **VC**. **FEV1** i zvogëluar krahas **VC** normal zbulon të ashq. obstruksion të paster; nëse janë të zvogëluara **VC** dhe **FEV1** kemi të bëjmë me çrregullim të tipit të përzier. Pengesat obstruktive në rrugët e mëdha respiratore (spazma e muskujve, edema e mukozës, sekreti i grumbulluar, elasticiteti i dëmtuar i bronkeve, tumoret) shprehen në lakorën e ekspiriumit të sforcuar me pakësim të rrjedhjes në pjesën fillestare të lakorës. Te sëmundjet restriktive mushkëriore rezistenca në rrugët e frymëmarrjes është normale prandaj **FEV1** nuk zvogëlohet përpjestimisht me zvogëlimin e **VC**. Për këtë arsye në rast të pengesave ventilatore restriktive raporti **FEV1** dhe **VC** është normal ose më i lartë.

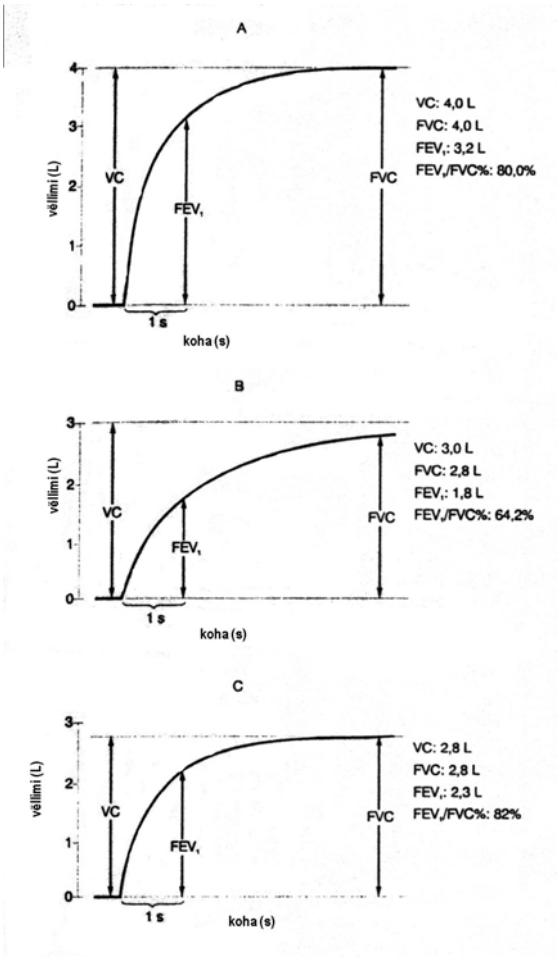


Figura 27-14. *Kurba ekspiriumit të sforsuar me përcaktimin e kapacitetit të sforsuar vital (FVC) dhe vëllimit të ekspiriumit të sforsuar ekspirator në sekondën e parë (FEV_1). Është shënuar edhe përcaktimi i kapacitetit të ngadalshëm vital (VC).*
(A) personi i shëndoshë; (B) personi me ndryshime opstruktive; (C) personi me ndryshime restriktive.

Për të zbuluar ndërrimet obstruktive në rrugët e imëta të frymëmarrjes, në lakorën e ekspiriumit të sforcuar caktohen rrjedhja ekspiratore e sforcuar në mes **25-75%** të **FVC (FEF_{25-75})** dhe rrjedhja ekspiratore në mes **75-85%** të **FVC (FEF_{75-85})** (fig. 27-15). Matja e $\mathbf{FEF_{25-75}}$ dhe $\mathbf{FEF_{75-85}}$ është tregues më i ndjeshëm i obstruksionit të rrugëve të imëta se sa **FEV1** ose **FVC** dhe mundëson zbulimin e hershëm të pengesave ventilatore obstruktive atëherë kur ato janë ende të shërueshme. Sëmundjet bronkopulmonale obstruktive kronike (bronkiti kronik obstruktiv, emfizema mushkërore obstruktive sekondare, astma bronkiale ekstrinzigoide dhe kriptogjene si dhe sëmundja kronike obstruktive e mushkërive) më së shpeshti shpien deri në pengesa ventilatore obstruktive.

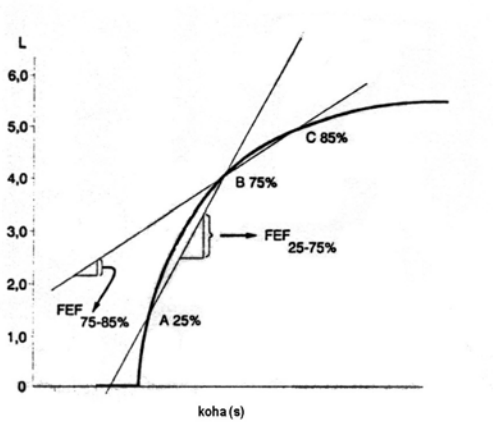


Figura 27-15. *Lakorja e ekspiriumit të sforcuar, me përcaktimin e rrjedhjes maksimale ekspiratore në mes të 25-75% të FVC (FEF_{25-75})*

b) Lakorja e marrëdhënies së rrjedhjes ekspiratore të sforcuar dhe vëllimit

Kjo lakore fitohet me matjen e njëhershme të ajrit të ekspiruar dhe rrjedhjes përkatëse (fig. 27-16). Ashtu ka mundësi të caktohet rrjedhja e ajrit pranë cilitdo vëllim të ajrit të ekspiruar gjatë ekspiriumit të sforcuar. Duke qenë se në gjysmën e dytë FVC, dmth. nën 50% të FVC raporti në mes të rrjedhjes dhe vëllimit mushkërior caktohet nga cilësitë fizike të rrugëve të frymëmarrjes (dhe është i pavarur nga bashkëpunimi i pacientit), rrjedhja lexohet pranë 50% dhe 25% të fundit të FVC (FEF50, FEF25). Vlerat e zvogëluara janë pasojë e zvogëlimit të VC ose të rritjes së rezistencës ndaj rrjedhjes së ajrit në rrugët e frymëmarrjes (sidomos në rrugët e imëta të frymëmarrjes).

c. Rezistenca në rrugët e frymëmarrjes

Rezistenca e përgjithshme bronkiale (**Raw, Rt**) është rezistenca në rrugët e frymëmarrjes e cila lind gjatë frymemarrjes normale për shkak të rrymimit të ajrit. Kjo paraqet dallimin e shtypjeve të ajrit në mes të alveolave dhe gojës të nevojshme për të krijuar rrjedhje prej 1L/s. Shprehet në **kPa/L/s**, e te personat e rritur kap vlerën deri **0,2 kPa/L/s**. Rezistenca pulmonale matet me ndihmën e pletizmografit trupor me përcaktim të njëhershëm të **vëllimit të gazit intratorakal (IGV, IPV).** Ndërrimet patologjike të cilat zvogëlojnë kalueshmërinë e rrugëve të mëdha respiratore e rrisin rezistencën e rrugëve të frymëmarrjes, kurse ndërrimet në rrugët e vogëla periferike të frymëmarrjes ndikojnë dukshëm më pak në vlerat e rezistencës pulmonale.

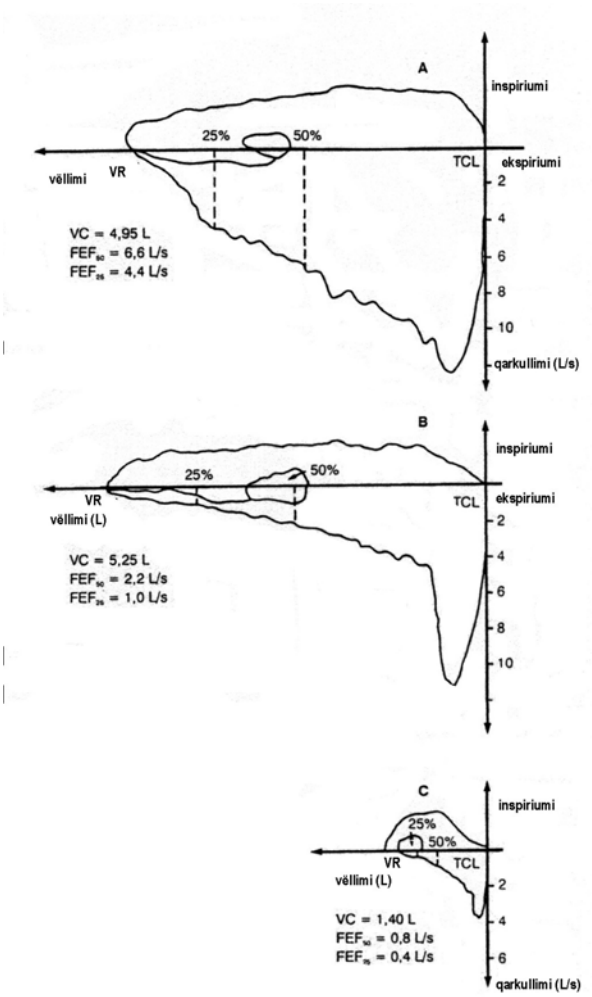


Figura 27-16. *Lakoret rrjedhje-vëllim të ekspiriumit të sforcuar me përcaktimi të rrjedhjes te 50% dhe 25% të fundit të VC (FEF 50, FEF 25), A-personi i shëndosh; B-personi me ndërrime obstruktive; C-personi me ndërrime restriktive. TLC:kapaciteti total i mushkërive, RV:vëllimi rezidual*

Rezistenca specifike në rrugët e frymëmarrjes (**SRaw**) fitohet nga vlerat e **Raw** dhe **IGV** (**SRaw = Raw x IGV**). Te sëmundjet kronike obstruktive të mushkërive SRaw paraqitet me rritje të ndjeshme, pavarësisht se a është e rritur **Raw** apo **IGV** (p.sh. te rasti i tejmbushjes së mushkërive).

Konduktansa (Gaw) është vlera reciproke e rezistencës në të gjitha rrugët respiratore (**Gaw =1/Raw**). **Konduktansa specifike (SGaw)** është vlera e përçueshmërisë e korigjuar varësisht nga vëllimi pranë të cilit është bërë matja (**SGaw = 1/Raw x IGV**). Kjo është vlera reciproke e **Sraw** e cila përshkruan përçueshmërinë e rrugëve respiratore. **SGaw** është aq më e vogël sa më i madh të jetë obstruksioni i rrugëve të frymëmarrjes.

ç) Aftësia zgjeruese e mushkërive

Aftësia zgjeruese e mushkërive (**C**) përcaktohet me anë të cilësive elastike të mushkërive. Janë më të mëdha atëherë kur mushkëritë gjenden në pozitën e ekspiriumit maksimal. Përcaktohet me shënimin e njëhershëm të ndërrimeve të vëllimit të mushkërive në raport me ndërrimin e njësisë së shtypjes transpulmonale ($\Delta P/\Delta V$) (fig.27-17.) Elasticiteti i mushkërive ($\Delta P/\Delta V$) është vlera reciproke e aftësisë zgjeruese të mushkërive.

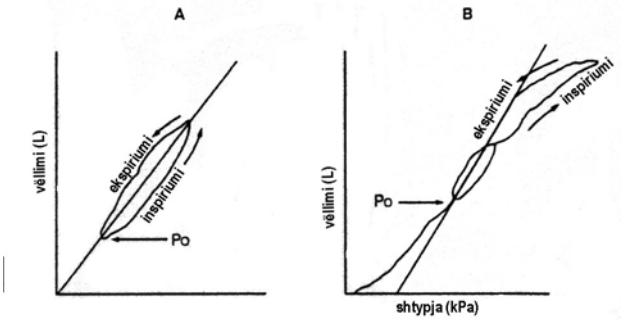


Figura 27-17*. Lakorja e kompliansës statike (A) dhe dinamike (B). Po = nuk ka rrymim ajri*

Aftësia zgjeruese e mushkërive mund të matet në kushte statike ose dinamike. Zgjerimi **statik** matet pas inhalimit të vëllimit të caktuar, d.m.th. pa rrymim të ajrit. Varet nga retraktiliteti elastik i mushkërive; për atë arsye është test i rëndësishëm për zbulimin e emfizemës dhe fibrozës së mushkërive. Vlera normale është **0,9-4,0 L/kPa**. Zgjerimi **elastik** matet gjatë frymëmarrjes dhe gjatë frekuencave të ndryshme të frymëmarrjes, ashtu që varet edhe nga rezistenca ndaj rrjedhjes së ajrit në rrugët e frymëmarrjes. Aftësia zgjeruese dinamike paraqet një nga testet e ndjeshme për zbulimin e ndërrimeve fillestare në rrugët imëta respiratore. Aftësia zgjeruese normale e mushkërive është **1,5-2,5 L/kPa.**

Proceset patologjike siç janë fibroza dhe tumoret e zvogëlojnë, kurse proceset si emfizema e rrisin aftësinë zgjeruese të mushkërive.

3. Testet e distribucionit të ventilimit

Ajri i inspiruar dhe qarkullimi i gjakut nëpër kapilarët e mushkërive duhet të kenë shpërndarje të njëllojtë në mushkëri në mënyrë që të realizohet shkëmbimi optimal i gazeve dhe të bëhet oksigjenimi i gjakut venoz. Megjithatë, madje edhe në mushkëritë e shëndosha ventilimi nuk është i njëtrajtshëm për shkak të dallimit vertikal në shtypjen pleurale. Sëmundjet kronike obsruktive të mushkërive shpien në ndërrime të rrugëve të imëta të frymëmarrjes; këto ndërrime vështirësojnë ose plotësisht e pamundësojnë rrjedhjen e ajrit në disa pjesë të mushkërive dhe ashtu bëjnë që shpërndarja e ventilimit të çrregullohet.

Vëllimi i ajrit të burgosur (CV) është pjesë e **kapacitetit total të mushkërive (TLC)**, kurse matja e tij ka rëndësi për konstatimin e jonjëllojshmërisë së shpërndarjes së ventilimit. Përcaktohet gjatë ekspiriumit dhe paraqet vëllimin pranë të cilit mbyllen rrugët e imëta të frymëmarrjes. Mbyllja e rrugëve të imëta respiratore te personat e shëndoshë nis diku afër përfundimit të ekspiriumit të thellë. Megjithatë, te personat e moshuar mbyllja nis para se të arrihet niveli përfundimtar i ekspiriumit.

CV shprehet si përqindje e **VC** ose e **TLC**. Normalisht kap vlerën rreth **0,4%** të **VC** për çdo vitmoshë (mesatarisht rreth **10-15%** të **VC**). Ky test na shërben si tregues shumë i

ndjeshëm për zbulimin e hershëm të obstruksionit të rrugëve të imëta respiratore. Eshtë i rritur te të moshuarit dhe te të sëmurët me sëmundje kronike obstruktive të mushkërive.

B. TESTET DIFIZIONIT Të GAZEVE

Procesi i difuzionit të $\mathbf{0}_2$ dhe të $\mathbf{CO}_2$ realizohet nëpërmjet membranës alveolokapilare dhe është nën ndikimin e këtyre faktorëve: a) diferenca në shtypjet pjesore të gazeve në mes të ajrit dhe gjakut; b) kohës gjatë së cilës ajri dhe gjaku kontaktojnë; c) trashësia e membranës alveolare; ç) sipërfaqja alveolare aktive në dispozicion për shkëmbim të gazeve; d) koeficienti i tretëshmërisë së gazeve.

Difuzioni i gazeve përcaktohet më së shpeshti duke matur kapacitetin e difuzionit mushkërior për **CO** ($\mathbf{D_{LCO}}$ ose transfer faktorin). D_{LCO} paraqet sasinë e gazit (**CO**) që kalon nëpër membranën alveolokapilare brenda një minute kur diferenca e shtypjeve është **1 kPa**. Shprehet në **mmol/min/kPa**. Vlerat e D_{LCO} të zvogëluara për më se 20% nga normalja konsiderohen patologjike. Ekzaminohet me metodën e një insipirimi ose me metodën e gjendjes stabile gjatë frymëmarrjes së kontinuuar.

Normalisht D_{LCO} ka vlera më të larta te të rinjët sesa te personat e moshuar. D_{LCO} është i zvogëluarte te të gjitha gjendjet që dëmtojnë membranën alveolokapilare qoftë kur shkaktojnë trashjen qoftë kur e reduktojnë atë (psh. edema pulmonale, embolia pulmonale, vaskuliti pulmonal, fibroza, lobektomia). D_{LCO} del i zvogëluar edhe te dëmtimi i rrjetës së kapilarëve si dhe te emfizema, kur është i zvogëluar vëllimi i gjakut kapilarë në mushkëri. D_{LCO} rritet gjatë angazhimit fizik (gjatë mbingarkesës intenzive të personat e shëndoshë mund të dyfishohet në krahasim me vlerat në qetësi), gjatë ngritjes së shtypjes në arterien pulmonale dhe gjatë zmadhimit të qarkullimit mushkëror.

C. Testet e qarkullimit mushkërior të gjakut

Rrymimi i gjakut në mushkëri varet kryesisht nga vëllimi më i madh minutor i zemrës dhe gjendja e rrjetës së kapilarëve në mushkëri. Qarkullimi pulmonal mund të ekzaminohet duke matur vëllimin e gjakut kapilarë në mushkëri, me anë të kateterizimit të zemrës së djathtë dhe me anë të scintigrafisë përfuzionuese të mushkërive me radioizotope. Çrregullimi në vëllim dhe shpërndarje të gjakut në mushkëri mund të jetë pasojë e sëmundjes së enëve të gjakut (embolia, vaskuliti, emfizema) shtypjes së enëve të gjakut (tumoret, cistat), zvogëlimit të rrjetës s ë kapilarëve (emfizema), ose reaktivitetit të enëve të gjakut (vazokonstriksioni për shkak të hipoksisë alveolare).

Ç. Përcaktimi i shtypjeve të gazeve respiratore në gjakun arterial dhe i gjendjes acido-bazike

Ekzaminimi i shtypjeve parciale të $\mathbf{O}_2$ dhe $\mathbf{CO}_2$ në gjakun arterial në qetësi dhe gjatë angazhimit fizik mundëson vlerësimin e respiracionit në tërësi. Vlerat normale për $\mathbf{PaO}_2$ sillen nga **10-13 kPa** kurse për $\mathbf{PaCO}_2$ nga **4,5-6,1 kPa**. Çrregullimi në cilëndo fazë të frymëmarrjes e prishë edhe këmbimin e gazeve gjë që drejtpërsëdrejti shpie në bllok të vërtetë alveolokapilar. Çrregullimet më të rënda të ventilimit mushkëror dhe pengesat në difuzion e ulin $\mathbf{PaO}_2$. Hipoventilimi i alveolave e rritë $\mathbf{PaCO}_2$, kurse hiperventilimi e zvogëlon.

Vlerësimi i baraspeshës acido-bazike do të përshkruhet në një kaptinë tjetër.

28

Çrregullimet e funksioneve të veshkëve

Përmbajtja

I. Çrregullimet pararenale të funksionit të veshkëve (Radosheviq-Stahiq, Z. Durakoviq, V. Gashparoviq, D. Ivanovanoviq dhe M. Gjurashin) 756
II. Çrregullimet renale të funksionit të veshkëve (B. Radosheviq-Stashiq) 759
A. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT GLOMERULAR 759
1. Faktorët, që çrregullojnë përshkueshmërinë e glomeruleve dhe filtrimin 759
a) Dëmtimet e glomeruleve të shkaktuara me mekanizmat imunopatogjenik 759
aa) Nefritet e shkaktuara me imunokomplekse 759
ab) Nefritet e shkaktuara me veprimin e kundërtrupave kundër membranës bazale glomerulare 760
ac) Nefritet e shkaktuara me lidhjen e kundërtrupave për antigjene in situ 760
aç) Sëmundjet glomerulare, të cilat i ndërmjetësojnë limfocitet 760
b) Aktivimi i bashkëdyzimeve endogjene biologjikisht aktive në patogjenezen e dëmtimit të glomeruleve 760
2. Çrregullimet e funksionit glomerular në glomerulonefrit 760
a) Ndryshimet e përbërjes së urinës 760
b) Zvogëlimi i filtrimit glomerular 760
c) Edemet nefritike 762
ç) Hipertensioni renal 763
3. Sindromi nefrotik 763
a) Proteinuria 763
b) Hipoalbuminemia 764
c) Edemet nefrotike 764
ç) Hiperlipidemia 764
d) Hiperkoagulabiliteti i gjakut 765
e) Çrregullimet tjera 765
B. SËMUNDJET VASKULARE TË VESHKËVE 765
1. Sëmundjet tromboembolike të veshkëve 765
a) Mbyllja e arteries renale 765
b) Tromboza e venës renale 765
c) Nefropatia që e shkaktojnë eritrocitet drapërore 766
2. Stenoza e arteries renale 766
3. Vaskuliti sistemor 766
4. Sklerodermia 766
5. Koagulopatitë 766
6. Sëmundjet renale, të cilat i shkakton hipertensioni 767
a) Nefroskleroza beninje 767
b) Nefroskleroza malinje 767
C. SËMUNDJET TUBULOINTERSTICIALE TË VESHKËVE 767
1. Çrregullimet e përgjithshme të funksioneve tubulare 767
a) Nekroza akute tubulare 768
b) Sëmundjet tubulointersticiale të shkaktuara me barëra 768
c) Sëmundjet tubulointersticiale të shkaktuara me infeksion 769
ca) Pielonefriti akut 769
cb) Pielonefriti kronik 769
ç) Sëmundjet tubulointersticiale të shkaktuara me ndryshime metabolike 770
ça) Nefropatia urate 770
çb) Nefropatia hiperkalciemike 770
çc) Nefropatia hipokaliemike 770
d) Veshka mielomike 771
2. Çrregullimet selektive të funksioneve tubulare 771
a) Natriumi 771
b) Uji 771
c) Kaliumi 771
ç) Hidrogjeni 772
d) Kalciumi 772
e) Fosfatet 772
f) Glukoza 772
g) Aminoacidet 772
h) Sindromi i Fankonit 772
III. Çrregullimet postrenale të funksionit të veshkëve (D. Derezhiq) 773
A. UROPATIA OBSTRUKTIVE 773
B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË PJESËS SË POSHTME TË RRUGËVE NXJERRËSE TË URINËS 773
IV. Insuficienca e veshkëve (dështimi i veshkëve) (Z. Durakoviq, V. Gashparoviq, D. Ivanoviq, M. Gjurashin dhe B. Radosheviq-Stashiq) 774
A. INSUFICIENCA AKUTE E VESHKËVE 774
1. Format e insuficiencës akute të veshekëve 774
2. Çrregullimet e funksionit të veshkëve në insuficiencën akute 776
a) Çrregullimi i baraspeshës së ujit në insuficiencën akute të veshkëve 776
b) Çrregullimi elektrolitik në insuficiencën akute të veshkëve 776
c) Çrregullimet e baraspeshës acido-bazike 776
ç) Bashkëdyzimet e azotit 777
d) Çrregullimet endokrinologjike në insuficiencën akute të veshkëve 777
3. Ndikimi i insuficiencës akute të veshkëve në organet tjera dhe sistemet organike 777
4. Fazat e përtrirjes në insuficiencën akute të veshkëve 777
B. INSUFICIENCA KRONIKE E VESHKËVE (DËSHTIMI KRONIK I VESHKËVE) 777
1. Shkallët e çrregullimit të funksioneve të veshkëve 777
2. Pasojat fispatologjike të insuficiencës së veshkëve 778
a) Toksinet uremike 778
b) Çrregullimet uremike të funksioneve qelizore 779
c) Çrregullimet e metabolizmit të proteinave, karbohidrateve dhe yndyrnave 779
ç) Çrregullimet e baraspeshës së ujit dhe natriumit 779
d) Çrregullimet e baraspeshës së kaliumit 779
e) Çrregullimet e baraspeshës acido-bazike 780
f) Çrregullimet e baraspeshës së kalciumit dhe fosfateve dhe çrregullimet e sistemit kockor 780
g) Çrregullimet hematologjike në uremi 780
g) Çrregullimet e sistemeve të tjera organike 780

V. Çrregullimet e sasisë dhe përbërjes së urinës (B. Radosheviq-Stashiq) 781
A. OLIGURITË 781
1. Oliguritë pararenale 781
2. Oliguritë renale 781
3. Oliguritë postrenale 782
B. POLIURITË 782
1. Poliuritë pararenale 782
2. Poliuritë renale 782
3. Poliuritë postrenale 783
C. ÇRREGULLIMET E PËRBËRJES SË URINËS 783
1. Proteinuria 783
a) Proteinuritë glomerulare 783
b) Proteinuritë tubulare 783
c) Proteinuritë vërshuese 784
d) Proteinuritë tjera 784
2. Çrregullimet tjera të përbërjes së urinës 784
3. Sedimenti abnormal i urinës 784
a) Qelizat 784
b) Cilindrat 785
c) Kristalet 786
4. Gurët urinorë 786
a) Shkalla e ngopjes së tretjes 786
b) pH e urinës 787
c) Inkibitorët e kristalizimit dhe agregimit të kristaleve 787
d) Stimulatorët e kristalizimit 787
VI. Baza fispatologjike e testeve të veshkëve (B. Radosheviq-Stashiq dhe J. SobolDimec) 787
A. PËRCAKTIMI I KLIRENSEVE TË VESHKËVE 788
B. EKZAMINIMET E GJAKUT ME TË CILAT VLERËSOHET FUNKSIONI I VESHKËVE 788
C. EKZAMINIMET FIZIKO-KIMIKE TË URINËS SI MASË E FUNKSIONIT TË VESHKËVE 789
1. Natriumi në urinë 789
2. Pesha specifike e urinës 789
Ç. EKZAMINIMET RADIOLOGJIKE 790
1. Fotografia e abdomenit 790
2. Urografia intravenoze 790
3. Tomografia e veshkëve 790
4. Pielografia retrograde 790
5. Angiografia e veshkëve 790
6. Renografia radioizotopike 790
7. Scincigrafia e veshkëve 790
8. Ehosonografia e veshkëve 790
9. Tomografia e automatizuar 790
D. BIOPSIA PERKUTANE E VESHKËS 790
E. DIAGNOSTIKA URODINAMIKE 790

Çrregullimet e veshkëve më së thjeshti mund të klasifikohen duke përcjellur çdo fazë të punës normale të veshkëve. Në krijimin e urinës dallojmë katër faza themelore:

1) Pas degëzimit të shumëfishtë, arteria renale e sjellë gjakun në glomerule,

2) Në glomerule formohet ultrafiltrati i plazmës, i cili hyn në kapsulën e Bowmanit dhe në sistemin e kanaleve dalëse,

3) Filtrati në kanale ndryshon gjatë proceseve të reabsorbimit dhe sekretimit selektiv dhe

4) Urina definitive derdhet në pielon dhe e lëshon veshken përmes ureterit, fshikëzës urinare dhe uretres

Andaj, sëmundjet e veshkëve mund të jenë pasojë e çrregullimeve, të cilat në mënyrë parësore godasin enët e gjakut, glomerulet ose tubulet dhe indin intersticial i cili i ndanë nefronet e veçanta. Funksionet e veshkëve mund të çrregullohen për shkak të veprimit të faktorëve jashtrenalë. Faktorët e ndryshëm pararenal, mund ta zvogëlojnë perfuzionin e veshkës me gjak, aq sa të sjellin deri te çrregullimet dytësore në punën e veshkës. Sëmundjet renale mund të zhvillohen edhe si pasojë e veprimit të faktorëve postrenalë që shkaktojnë mbylljen e rrugëve dalëse urinare (fig. 28-1).

madh se qarkullimi në indet aktive metabolike siç është zemra, mëlçia ose truri. Andaj, është e qartë se qarkullimi i gjakut nëpër veshkë i është përshtatur jo nevojave metabolike, por nevojave funksionale të nefroneve. Nga perfuzioni i kores së veshkëve, varen proceset e filtrimit glomerular dhe reabsorbimit tubular (rrjeta kapilare glomerulare dhe peritubulare), ndërsa nga perfuzioni i palcës (vasa recta), varet formimi i urinës së dendësuar apo të holluar.

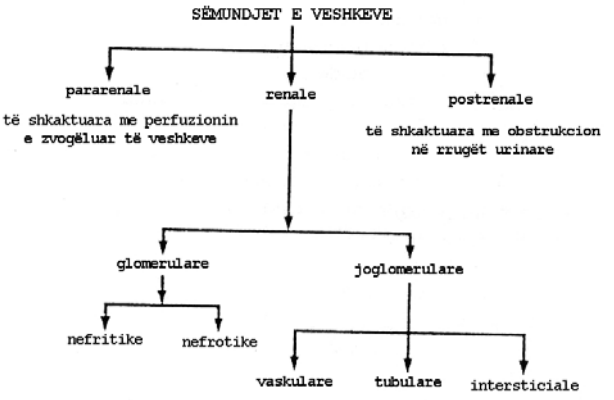


Figura 28-1. *Ndarja fispatologjike e sëmundjeve të veshkëve.*

I. Çrregullimet pararenale të funksionit të veshkëve

Shkaku më i shpeshtë i insuficiencës pararenale të veshkëve, është zvogëlimi i qarkullimit renal të gjakut, i cili i përcjellë çrregullimet sistemike të qarkullimit të gjakut. Normalisht veshkët pranojnë rreth 1/5 e vëllimit minutor të zemrës. Ky qarkullim i shprehur për gram të indit të veshkës është 4,0 ml/min, që është 4-5 herë më i

Meqë perfuzioni renal varet nga qarkullimi i përgjithshëm i gjakut nëpër inde, çdo çrregullim më i rëndë i qarkullimit sistemik për shkak të uljes së shtypjes kapilare në glomerule, do ta zvogëlojë filtrimin dhe do të shkaktojë insuficiencën renale. Duke u bazuar në etiologji (tab. 28-1), kjo insuficiencë atëherë është e tipit pararenal, e shkaktuar nga ishemia e indit veshkor. Më

këtë rast, zvogëlimi i qarkullimit efektiv të gjakut nëpër veshkë, mund të shkaktohet me zvogëlimin e vëllimit minutor të zemrës, ose me zvogëlimin e rezistencës së gjithëmbarshme periferike. Insuficienca renale e tipit të veçantë mund të paraqitet në të ashtuquajturin sindrom hepato-renal (shih kapit. e 30-të, VII.9).

Tabela 28-1. Etiologjia e sëmundjeve pararenale

HIPOTENSIONI
HIPOVOLEMIA
- humbjet renale
- humbjet gastrointestinale
- djersitja
ZHVENDOSJA E LËNGUT NË PJESËT JOFUNKSIONALE TË TRUPIT
INSUFICIENCA KONGJESTIVE E ZEMRËS
SËMUNDJET E MËLÇISË ME ASCIT
STENOZA E DYANSHME E ARTERIEVE RENALE

Insuficiencës pararenale të veshkëve të shkaktuar me çrregullimin e qarkullimit sistemik, rëndom i paraprinë faza para-pararenale e insuficiencës së veshkëve. Në këtë fazë të hershme, në veshkë aktivizohet një numër i mekanizmave adaptues, të cilët përkundër zvogëlimit të perfuzionit renal për një kohë arrijnë të ruajnë filtrimin glomerular e me këtë edhe funksionet ekskretuese të veshkëve. I njëjti mekanizëm njëkohësisht e nxitë reabsorbimin tubular të Na^+ dhe ujit. Rregullimi vijon në tri nivele themelore: 1) Duke e ndryshuar madhësinë e frakcionit renal të vëllimit minutor të zemrës, 2) Duke ndryshuar frakcionin glomerular të filtrimit dhe 3) Duke ndryshuar frakcionin e reabsorbimit tubular të kripërave dhe ujit (fig. 28-2).

Rritja e frakcionit renal të vëllimit minutor të zemrës paraqitet për shkak të zvogëlimit të rezistencës renale pas aktivizimit të dy sistemeve intrarenale. I pari bazohet në aftësinë e murit të arteriolës aferente, që gjatë shtypjes së ulët transmurale të dilatohet përmes refleksit miogjen ose përmes veprimit të sistemit tubuloglomerular me lidhje reciproke të përkundërt, por me ndërmjetësimin e qelizave jukstaglomerulare dhe makulës densa. I dyti implikon veprimin intrarenal të prostaglandineve dhe NO, të cilët në gjendjet e "nevojës" lokalisht mbrojnë veshkën nga veprimi i tepruar i hormoneve vazokonstriktive siç janë kateholaminet, angiotenzina II dhe vazopresina. Kështu, vazokonstriktorët qarkullues mund të centralizojnë qarkullimin e gjakut pa e shkaktuar isheminë e veshkëve. Rritja e filtrimit glomerular, arrihet jo vetëm me relaksimin e arteriolës aferente, por edhe me ngushtimin e arteriolës eferente. Kësaj më së shumti i kontribuon veprimi i angiotenzinës II lokale, si dhe i noradrenalinës në sasi të vogla. Zvogëlimi i rezistencës në arteriolën aferente dhe rritja në atë eferente e ruan qarkullimin e plazmës nëpër glomerule dhe duke rritur shtypjen kapilare në glomerule e rritë frakcionin e filtrimit. Me këtë, rast filtrohet kryesisht lëngu pa proteina, kështu që shtypja koloido-osmotike e gjakut në kapilarët peritubularë ngritet, ndërsa njëkohësisht shtypja kapilare zvogëlohet për shkak të ngushtimit të arteriolës eferente. Të gjitha këto kontribuojnë në reabsorbimin më të madh të ujit dhe kripërave.

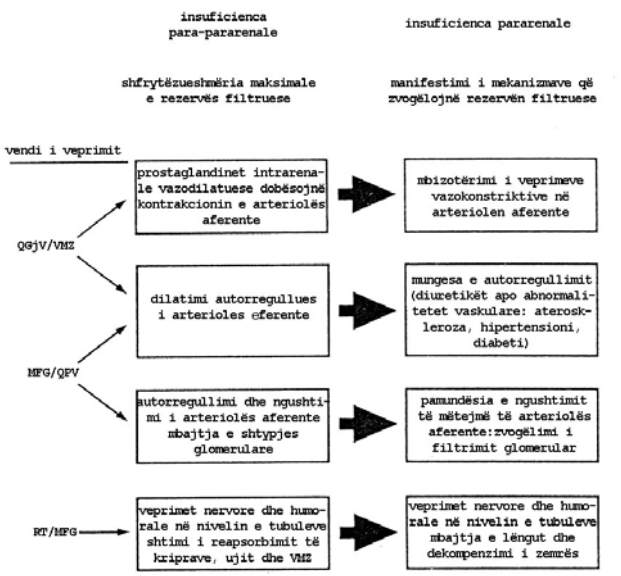


Figura 28-2. *Mekanizmat veshkorë të inkuadruar në insuficiencën para-pararenale dhe pararenale të veshkëve. Vendet kryesore rregulluese të mekanizmave intrarenale janë: 1) Frakcioni veshkor i vëllimit minutor, QGjV/VMZ = qarkullimi i gjakut nëpër veshkë/vëllimi minutor i zemrës, 2) Frakcioni i filtrimit glomerular, MFG/QPV = madhësia e filtrimit glomerular/qarkullimi i plazmës nëpër veshkë dhe 3) Frakcioni i reabsorbimit tubular, RT/MFG = reabsorbimi tubular/madhësia e filtrimit glomerular. Humbja e rezervës filtruese shndërron insuficiencën para-pararenale në atë pararenale.*

Mekanizmat rregullues lokalë në fazën para-pararenale të insuficiencës së veshkëve e mundësojnë ruajtjen e lëngjeve në qarkullimin e gjakut krahas ruajtjes së njëkohësishme të funksionit ekskretor të veshkëve. Nëse tejkalohet kapaciteti i kësaj rezerve filtruese, insuficienca para-pararenale e veshkës kalon në insuficiencën pararenale. Në këtë fazë të avancuar, filtrimi glomerular fillon të zvogëlohet për shkak të pamundësisë së dilatimit të mëtejmë të arteriolës aferente dhe të konstrikcionit të asaj eferente, gjë që e zvogëlon shtypjen glomerulare (fig. 28-2). Te njeriu i rritur, mekanizmi autorregullues renal mund të kompensojë zvogëlimin e shtypjes arteriale deri në vlerën 10,6 kPa (80 mmHg), por efikasiteti i tyre mund të zvogëlohet dukshëm me aplikimin e diuretikëve, si dhe me ndryshimet vaskulare të shkaktuara nga hipertensioni ose diabeti. Zvoglimit të

Tabela 28-2. *Dallimi i insuficiencës funksionale nga ajo akute në kuptimin e ngushtë të fjalës sipas ekzaminimeve laboratorike*[a]

Insuficienca akute e veshkës		diureza ml/ditë	Përqën-drimi i urinës	natriumi në urinë mmol/L	kreatina U/P Mmol/L	karbam-idi U/P mmol/L	përqënd-rimi U/P mmol/L	IIR	$FE_{Na\%}$
Oliguria funksionale (pa-rarenale		≤ 500	> 500	< 20	> 40	> 8	> 1,5	< 1	1
renale	oligurike	< 400	< 350	>25 (40)	< 20	< 3	≤1,1(1,5)	>2 (3)	2(3)
	jooligur.	>600	< 350	>25 (40)	< 20	< 3	≤ 500	>2 (3)	2(3)

[a] Shkurtesat U = urina, P = plazma; IIR indeksi i insuficiencës renale = natriumi në urinë/kreatinina U/P x 100; $FE_{Na\%}$ = frakcioni ekskretor i natriumit të filtruar = natriumi U/P / kreatinina U/P x 100.

filtrimit glomerular gjatë çrregullimeve më të rënda cirkulatore, i kontribuon edhe aktivizimi më i fortë i sistemit simpatik dhe prodhimi i shtuar lokal i angiotenzinës II, që tash shkaktojnë shtrëngim edhe më të fortë të arteriolës aferente. Në kushte të tilla, zvogëlohet qarkullimi i gjakut nëpër glomerule dhe frakcioni i filtrimit që shkakton azoteminë dhe grumbullimin e lëngut jashtëqelizor. Në fazën kronike të insuficiencës së zemrës, ardhja e tepërt venoze pastaj mund të shkaktojë zgjatjen e tepërt të miofibrileve dhe humbje të mekanizmave kompensatorë me të cilët zemra e rritë vëllimin goditës.

Faza para-pararenale dhe pararenale e insuficiencës së veshkëve, nuk i përfshinë vetëm ndryshimet në nivelin e kapilarëve glomerularë dhe peritubularë, por edhe ndryshimet e stimuluara me veprimin e ADH dhe aldosteronit. Në të vërtetë, zvogëlimi i qarkullimit sistemik aktivizon mekanizmat afatmesëm dhe afatgjatë për kompensimin e vëllimit minutor të zemrës. Për shkak të ishemisë së veshkëve dhe stimulimit të simpatikusit lirohet më tepër reninë, angiotenzinë dhe aldosteron ndërsa për shkak të rritjes së osmolalitetit të plazmës dhe zvogëlimit të vëllimit të gjakut tajohet më tepër ADH. Këta mekanizma, janë përgjegjës për gjendjen karakteristike në tipin pararenal të insuficiencës renale (tab. 28-2).

Nga zvogëlimi i filtrimit glomerular dhe veprimi i hormoneve, zhvillohet oliguria funksionale, në të cilën hasen ndryshimet tipike në përbërjen e urinës. Nën ndikimin e ADH, kanalet distale dhe mbledhëse bëhen më të lëshueshëm për ujin dhe karbamidin. Qarkullimi i vogël nëpër lakun e Henleut dhe kanalet mbledhëse e mundëson krijimin e urinës me përqëndrim të lartë osmotik (mbi 500 mmol/kg) dhe reabsorbimin e karbamidit, kështu që zvogëlohet raporti midis përqëndrimit të karbamidit në urinë dhe plazmë (U/P). Për ndryshim nga karbamidi, raporti midis përqëndrimit të kreatininës (e cila nuk absorbohet në kanalet mbledhëse), në urinë dhe plazmë është i lartë. Për shkaqet e njëjta rritja e përqëndrimit plazmatik të karbamidit është shumë më e madhe sesa rritja e përqëndrimit të kreatininës (raporti karbamid/kreatininë në plazmë është 40:1 për dallim nga ai normal 20:1).

Mirëpo, duhet theksuar se zvogëlimi i mëtejmë i filtrimit me kohë do ta ngritë edhe përqëndrimin e kreatininës në plazmë, gjë që mund të vërehet me lajmërimin e raportit të rrejshëm normal karbamid/kreatininë në plazmë. Ngjashëm mund të ndodhë edhe te i sëmuari me insuficiencë pararenale të veshkëve, i cili është hipovolemik për shkak të vjelljes intensive. Në këtë rast, në plazmë zvogëlohet përqëndrimi i karbamidit për shkak të zvogëlimit të marrjes së proteinave per os. Mirëpo, në insuficiencën e veshkëve të tipit pararenal, rëndom na sugjeron edhe zvogëlimi i përqëndrimit të Na^+ në urinë nën vlerën 20 mmol/L, që është pasojë e reabsorbimit të shtuar të Na^+ nën veprimin e aldosteronit dhe për shkak të ndryshimeve të përshkruara në hemodinamikën e veshkëve, të cilat e nxisin reabsorbimin tubular të natriumit dhe ujit. Andaj, në oligurinë funksionale edhe frakcioni ekskretues i Na^+ të filtruar është i vogël (rreth 1%), si dhe indeksi i insuficiencës së veshkëve (tab. 28-1).

Meqë në insuficiencën pararenale të veshkëve, sëmundja ende nuk i ka dëmtuar dukshëm indet, duke ekzaminuar sedimentin e urinës fitohen rezultate kryesisht normale. Mund të gjendet numër më i madh i cilindrave hijalinë, pasi që ata më tepër fundërrohen në urinën e përqëndruar.

Një lloj i veçantë i insuficiencës pararenale të veshkëve zhvillohet në sindromin hepatorenal. Rëndom zhvillohet te pacientët me cirozë të përparuar të mëlçisë, por mund të zhvillohet edhe te tumorët metastatikë në mëlçi, e rrallëherë edhe pas hepatitit viral. Patogjeneza e këtij sindromi është përshkruar në kaptinën e 30-të, VII. B.

Të gjitha mdryshimet e përshkruara në insuficiencën pararenale të veshkëve janë reverzibile dhe mund të përmirësohen pas normalizimit të vëllimit minutor të zemrës dhe shtypjes arteriale të gjakut. Ndjeshmëria individuale e veshkëve në kohëzgjatjen e ishemisë është shumë e ndryshme. Edhe pse disa pacientë mund ta durojnë me orë të tëra, te të tjerët pas disa minutash zhvillohet nekroza akute tubulare dhe dëmtimi i njëmendët i veshkëve. Atëherë kjo nekrozë akute tubulare është e tipit postishemik. Ajo është njëra nga shkaqet më të shpeshta të insuficiencës së veshkëve në kuptimin më të ngushtë të fjalës, kështu që përshkruhet në pjesën II. C. dhe IV. A.

II. Çrregullimet renale të funksionit të veshkëve

Disa sëmundje të veshkëve zënë fill për shkak të veprimit të faktorëve, të cilët para së gjithash atakojnë strukturat në vet veshkët. Me këtë rast, mund të përfshijnë glomerulet, kështu që klasifikohen në sëmundjet glomerulare, të cilat mund të jenë nefritike dhe nefrotike, apo në sëmundjet joglomerulare, të cilat mund të janë vaskulare, tubulare apo intersticiale (gjegjësisht sëmundje tubulo-intersticiale, fig. 28-1).

A. ÇRREGULLIMI I FUNKSIONIT TË GLOMERULEVE

Funksioni kryesor i glomeruleve është filtrimi i plazmës. Më këtë rast, për shkak të vetive të membranës filtruese, grimcat e filtruara dallohen sipas madhësisë dhe sipas ngarkesës elektrike. Membrana glomerulare është gati e pakalueshme për proteinat plazmatike me madhësi të albumineve (M_r rreth 70.000), për çka është përgjegjëse membrana bazale. Sialoglukoproteinat e membranës me ngarkesë negative lëshojnë molekulat neutrale dhe kationet, por gati plotësisht i dëbojnë molekulat me madhësi dhe ngarkesë të njëjtë (p.sh. anionet albuminike).

1. Faktorët që çrregullojnë lëshueshmërinë e glomeruleve dhe filtrimin

Më së shpeshti këta janë mekanizmat imunologjikë, vaskular dhe metabolik, herë-herë të kushtëzuarë gjenetikisht. Këto ndryshime mund të jenë të kufizuara vetëm në disa glomerule, ose sëmundja përfshinë të gjitha glomerulet. Në glomerule shpesh shumëzohen qelizat endokapilare (qelizat endoteliale apo mezangiale), ose qelizat ekstrakapilare (qelizat epiteliale të glomerulave dhe fletës parietale të kapsulës së Bowmanit). Ndryshimet patologjike mund të kufizohen në membranën glomerulare. Trashja e murit të saj shihet në të ashtuquajturën nefropatinë membranoze. Kur trashja e membranës glomerulare përcillet me prolife-rimin qelizor, flitet për glomerulonefritin membrano-proliferativ.

a) Dëmtimet e glomeruleve të shkaktuara me mekanizmin imunopatogjenik

Këto dëmtime janë të shkaktuara nga deponimi i imunolomplekseve qarkulluese, ose nga reakcioni i kundërtrupave ndaj antigjeneve fikse të membranës glomerulare. Mirëpo, dëmtimet mund të shkaktohen edhe nga veprimi i kundërtrupave qarkulluese në antigjenet, të cilët kanë ngelur in situ në qarkullimin glomerular si dhe nga veprimi i imunitetit të ndërmjetësuar me qeliza. Rol plotësues në patogjenezën e glomerulonefritit ka edhe aktivizimi i komplementit me rrugë klasike dhe alter-native.

Numrin më të madh të sëmundjeve glomerulare te njerëzit e shkaktojnë deponimet e imunokomplekseve (70%), ndërsa vetëm një numër i vogël zë fill si pasojë e veprimit të kundërtrupave qarkullues në membranën glomerulare (5%).

aa) Nefritet e shkaktuara me imunokomplekse

Dëmtimin e glomeruleve e shkakton deponimi i kompleksеve qarkulluese antigjen-kundërtrup, të krijuara dikund tjetër në organizëm, por që deponohen në glomerule për shkak të veçorive fizike të tyre. Këtu glomeruli, në një mënyrë është viktimë e pafajshme e funksionit të vet filtrues. Antigjenet e cakut janë me natyrë ekzogjene ose endogjene. Antigjenet ekzogjene më së shpeshti janë proteinat e huaja në sëmundjen e serumit dhe antigjenet që krijohen pas infekcionit bakterial, viral apo parazitar, si dhe pas aplikimit të disa barërave. Antigjenet endogjene, më së shpeshti janë fragmentet e ADN, imunoglobulinet autologe, antigjenet tumorale dhe tireoglobulina.

Shembull klasik i glomerulonefritit të shkaktuar me deponimin e imunokomplekseve është sëmundja e serumit. Dinamikën e ndryshimeve të shkaktuara, pas aplikimit të albuminës së lopës e tregon figura 28-3.

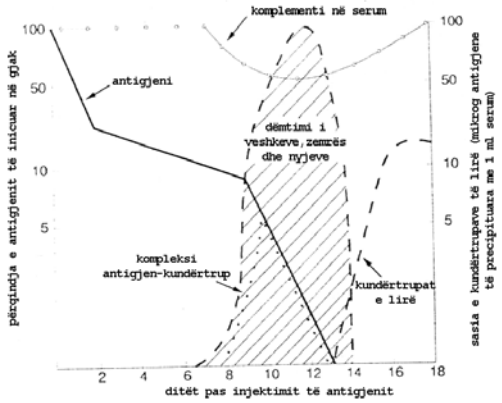


Figura 28-3. *Ecuria kohore e ndryshimeve në sëmundjen e serumit, të shkaktuar me injektimin e njëhershëm të serum-albuminës së lopës.*

Komplekset e krijuara mund të vendosen në pjesë të ndryshme të glomeruleve. Kanë vendosje subepiteliale, subendoteliale, intramembranore ose në matriksin mezangial. Shkaku i saktë i deponimit të tyre nuk dihet, duket se varet nga madhësia dhe ngarkesa e kompleksit, prania e receptorit për Fc ose komplement dhe nga raportet lokale hemodinamike në glomerul. Madhësia e kompleksit varet nga madhësia e antigjenit, nga raportet sasiore të antigjeneve e kundërtrupave dhe nga numri i vendeve lidhëse në molekulet e tyre.

Tabela 28-3 tregon se si madhësia e imuno-komplekseve ndikon në lokalizimin e tyre dhe cilin tip të dëmtimeve glomerulare e shkaktojnë më së shpeshti.

Madhësia e dëmtimeve glomerulare varet edhe nga predispozicioni gjenetik i të sëmuarit, si dhe nga faktorët lokal hemodinamikë. Stenoza unilaterale e arteries renale p.sh. mund të ketë efekt mbrojtës ndaj shfaqjes së glomerulonefritit të shkaktuar nga deponimi i imunokomplekseve qarkulluese.

Tabela 28-3. *Vetitë e imunokomplekseve në sëmundje glomerulare*

MADHËSIA, M_r	VENDI I VEPRIMIT	NDRYSHIMET GLOMERULARE
të mëdhenjë (1.500.000)	i eliminon SRE	nuk ka
mesatarisht të mëdhenjë (800.000-1.500.000)	mezangiumi dhe hapësira sub-endoteliale, nëse janë shumë.	glomerulonefriti fokal apo difuz me zangial proliferativ
të vegjël (500.000--700.000)	hapësira subepiteliale	glomerulonefriti difuz proliferativ, apo vetëm nefropatia membranoze

ab) Nefritet e shkaktuara nga veprimi i kundër-trupave mbi membranën bazale glomerulare

Kundërtrupat janë të drejtuar kundër antigjeneve fikse në vet glomerulin, posaçërisht ndaj antigjeneve të mem-branës bazale. Mekanizëm të tillë gjejmë në sindromin e Goodpasture-it, i cili karakterizohet me dëmtime hemora-gjike glomerulare dhe mushkërore (shih kapit. e 14-të, III. B5h).

ac) Nefritet e shkaktuara nga lidhja e kundërtrupave me antigjene in situ

Një numër të caktuar të glomerulonefriteve, mund t'i shkaktojnë reakcionet imunologjike në antigjene që nuk janë pjesë përbërëse e glomerulave, por mbahen në mezangium ose hapësirën subepiteliale. Këto shpesh janë antigjenet e epitelit të kanaleve proksimale, disa antigjene ekzogjene (p.sh. virusi i hepatitit B, ose disa barëra), e me gjasë edhe disa antigjene endogjene, si ADN-antigjenet e lirë, të cilët lidhen me membranën bazale glomerulare. Për shkak të lidhjes së kundërtrupave në këto antigjene in situ, pastaj zë fill dëmtimi i glomeruleve, me gjasë me mekanizmin që e kemi përshkruar nën b).

aç) Sëmundjet glomerulare të ndërmjetësuara me limfocite

Te njerëzit është i rrallë infiltrimi me qeliza mono-nukleare te sëmundjet glomerulare. Mirëpo, meqë limfo-citet e disa të sëmurëve me glomerulonefrit pësojnë ndryshime klasike në prezencën e antigjeneve të membranës bazale glomerulare, është e mundshme që edhe limfocitet e ngacmuara të veprojnë në dëmtimin e glomeruleve të inicuara nga veprimi i kundërtrupave.

b) Aktivizimi i komponimeve endogjene biologjikisht aktive në patogjenezën e dëmtimeve të glomeruleve

Ndonëse komplekset e deponuara antigjen-kundërtrup ose vet kundërtrupat e lidhur për membranën bazale glomerulare drejtpërdrejtë mund të dëmtojnë glomerulin, ndërmjetësuesit kryesorë në shkaktimin e glomeru-lonefritit shpesh janë komponime endogjene biologjikisht aktive, të cilat lirohen me aktivizimin e komplementit prej leukociteve polimorfonukleare dhe trombociteve.

Sistemi i komplementit i dëmton glomerulet në shumë mënyra. Komponentet C3a dhe C5a e rrisin përshkueshmërinë e enëve (veprimi anafilatoksik) dhe kjo e favorizon fundrimin e imuno-kompleksеve. Ato kanë edhe veprim kemotaktik në polimorfonuklearë, të cilët me lirimin e enzimeve të veta lizozomale gjatë fago-citozës së imunokompleksеve, drejtpërdrejtë dëmtojnë numrin e glomeruleve. Komponenta C3b lehtëson imu-noadherencën, kështu që e favorizon grumbullimin e leu-kociteve dhe intensifikon fagocitozën. Aktivizimi i kompleksеve të komponenteve (C5b-9), shkakton lizën e qelizave.

Mirëpo, dëmtimet glomerulare mund të zënë fill edhe pa komplementin dhe polimorfonuklearët. Në të vërtetë, në vendet e dëmtuara në membranën bazale lidhen edhe trombocitet, të cilat duke liruar aminet vazoaktive (serotonina dhe histamina) e rrisin përshkueshmërinë e membranës glomerulare. Njëkohësisht aktivizohet sistemi i koagulimit të gjakut. Faktori i Hagemanit mund ta aktivizojë sistemin kalikreinë-bradikininë dhe të shka-ktojë rritje plotësuese të përshkueshmërisë së membranës glomerulare. Nga aktivizimi i koagulimit në glomerule më tutje fundërrohet fibrina, e cila rrezikon funksionin e glomeruleve për shkak se shtresat e fibrinës ngushtojnë lumenin kapilar dhe e vështirësojnë qarkullimin e gjakut. Përveç kësaj, fibrina që ka hyrë në hapsirën e Bowmanit shkakton proliferimin e qelizave epiteliale dhe infiltrimin e makrofagëve që kupton krijimin e shtresave të cilat ngushtojnë kapsulën dhe i shtypin kapilarët glomerularë. Për këtë, filtrimi glomerular zvogëlohet dukshëm.

2. Çrregullimi i funksionit glomerular në glomerulonefrit

Ndryshimet e shkaktuara nga sëmundjet në glomerule prishin integritetin funksional të kapilarëve glomerularë. Kjo shkakton ndryshime që manifestohen me ndryshime në përbërjen e urinës dhe në madhësinë e filtrimit glomerular, si dhe në krijimin e edemës dhe hiperten-sionit.

a) Ndryshimet në përbërjen e urinës

Sasia e përbërësve jonormalë në urinë, varet nga shkalla e përshkueshmërisë së membranës glomerulare, humbja e sialoproteinave me ngarkesë negative dhe nga numri i plasaritjeve fokale të murit të kapilarëve. Kështu në glomerulopati, shpesh takohen hematuritë ose proteinuritë e izoluara, si dhe kombinimet e tyre, por janë të shpeshta edhe lipiduritë dhe piuritë. Prezenca e cilindrave (eritrocitarë, pigmentarë ose yndyrorë), gjithmonë flet për dëmtime me origjinë renale.

b) Zvogëlimi i filtrimit glomerular

Në fazat e hershme të glomerulonefritit, filtrimi së pari zvogëlohet për shkak të zvogëlimit të sipërfaqes së membranës glomerulare. Në fazat e vonshme, zvogëlimit të filtrimit glomerular i kontribuon edhe zvogëlimi i qarkullimit të gjakut nëpër kapilarët glomerularë dhe

zvogëlimi i shtypjes filtruese, që zë fill si pasojë e bymimit dhe shumëzimit të qelizave glomerulare, fundërrimit intrakapilar të fibrinës dhe ndryshimeve fibroze, të cilat paraqiten gjatë procesit të shërimit duke e ngushtuar lumenin e kapilarëve.

Kur me urinë humbet edhe sasia më e madhe e albuminave, zvogëlimin e filtrimit e favorizon edhe hipoalbuminemia, ngase zvogëlohet shtypja koloido-osmotike e plazmës. Ky çrregullim sjell humbjen e lëngjeve nga sistemi i qarkullimit të gjakut në hapsirën ndërqelizore; kjo zvogëlon vëllimin minutor të zemrës, qarkullimin renal të gjakut, e kështu edhe filtrimin glomerular.

Manifestimet e dukshme të insuficiencës renale, nuk zënë fill përderisa filtrimi glomerular nuk zvogëlohet nën vlerën prej 10-15 ml (normalisht 80-150 ml/min.). Përkundër humbjes së 85-90% të funksionit renal, homeostaza relativisht normale mbahet me ndihmën e shumë mekanizmave adaptuesë, të cilët mundësojnë që deri në stadet përfundimtare të ruhet harmonizimi i funksioneve glomerulare dhe tubulare. Sipas hipotezës së Brickerit për "nefronet e padëmtuara" (fig. 28-4), pas humbjes së numrit të madh të nefroneve, funksionet renale kryhen në nefronet e mbetura të shëndosha. Për këtë, veshka e sëmurë vazhdon të funksionojë dhe mbanë baraspeshën me mekanizmat, të cilët janë vetëm në kuptimin sasior, por jo edhe në at cilësior të ndryshëm prej atyre të cilët veprojnë në veshkën e shëndoshë. Adaptimi i funksioneve ekskretore pas zvogëlimit të filtrimit glomerular, ndodhë me ndihmën e mekanizmave që shkaktojnë ekskretimin e shtuar të materieve të tretshme dhe ujit.

Sa materie (y) do të ekskretohet me urinë (Q_E), në të vërtetë varet nga ndryshimi midis sasisë së kësaj materie që ka arritur në kanale me filtrim (Q_F) dhe sasisë e cila është reabsorbuar-neto (Q_R):

$$Q_{Ey} = Q_F - Q_R$$

Meqë Q_F varet nga shumëzimi i filtrimit glomerular dhe përqëndrimi i materies së caktuar në plazmë (P_Y), ndërsa reabsorbimi-neto varet nga ndryshimi në lartësinë e reabsorbimit dhe sekretimit, mund të shkruhet:

$$Q_{Ey} = (G_F \times P_Y) - (Q_R - Q_S).$$

Zvogëlimi i filtrimit glomerular, që zë fill te të sëmurit me insuficiencë renale ka për pasojë:

1) Ngritjen e përqëndrimit plazmatik të materies, që duhet të ekskretohet (p.sh. kur filtrimi glomerular zvogëlohet për 50%, P_Y rritet në vlerë e cila është dy herë më e madhe se vlera normale)

2) Zvogëlimin e procesit të reabsorbimit për materien e caktuar (zvogëlohet Q_R)

3) Rritjen e procesit të sekretimit (rritet Q_S).

Mirëpo, efikasiteti i këtyre proceseve adaptuese është i ndryshëm. Për disa materie ekziston gati rregullimi i plotë, kurse të tjerat rregullohen vetëm pjesërisht ose nuk mund të rregullohen fare (fig. 28-5). Përqëndrimet plazmatike të materieve, ekskretimi me urinë i të cilave varet nga madhësia e filtrimit glomerular (kreatinina), rritet në mënyrë progresive (lakorja A), sepse vetëm me këtë mekanizëm mund të korrigjohet ekskretimi i tyre. Njësoj sillet karbamidi, reabsorbimi i të cilit zvogëlohet me zvogëlimin e filtrimit glomerular. Pran prodhimit të pandërprerë të këtyre materieve në organizëm, kështu mund të kompensohet edhe zvogëlimi 50% i filtrimit

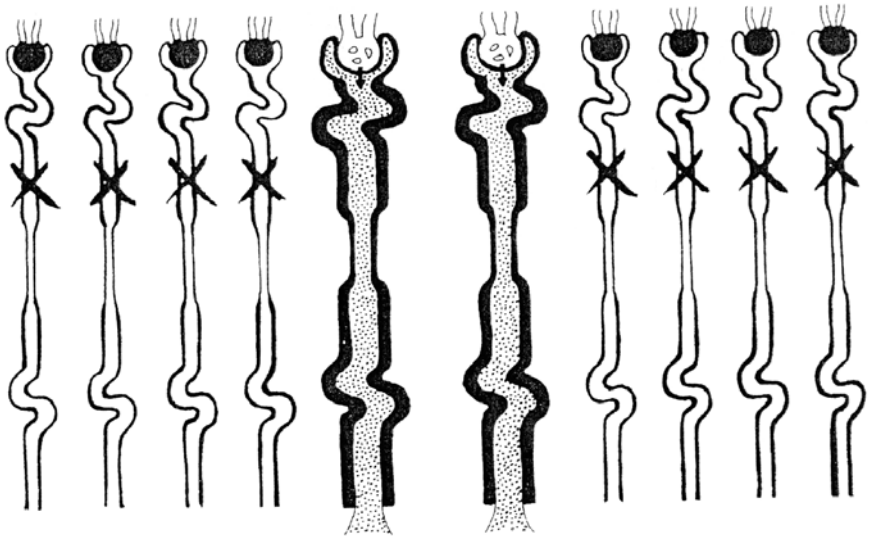


Figura 28-4. *Hipoteza e Brickerit për "nefronet e padëmtuara" në rastin e insuficiencës kronike të veshkëve. Përkundër zvogëlimit të filtrimit të gjithëmbarshëm glomerular, nefronët e mbetur funksionalë ekskretojnë sasinë gati të njëjtë të ujit dhe të substancave të tretura, si dhe veshka normale. Filtrimi më i madh për secilin prej nefroneve të mbeturë shkakton diurezën osmotike dhe izostenurinë.*

glomerular. Mirëpo, në rastin e zvogëlimit të mëtejmë, shkaktohet zhvillimi i azotemisë (grumbullimi i materieve, që përmbajnë azot).

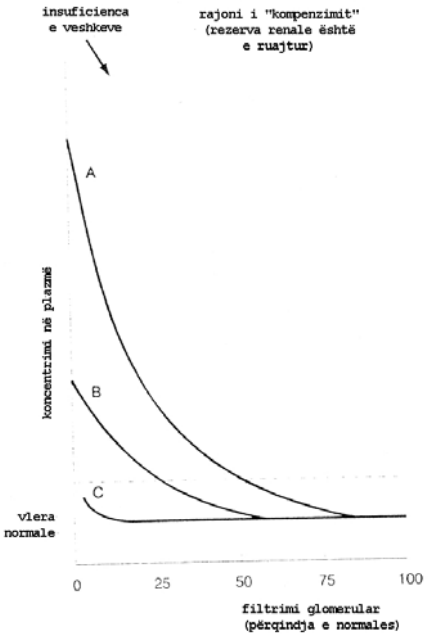


Figura 28-5. *Efikasiteti i mekanizmave adaptues për tri grupe të materieve në rastin e insuficiencës kronike të veshkëve. A. Rregullimi është i dobët, kështu që përqëndrimet e materies në plazmë rriten proporcionalisht me zvogëlimin e filtrimit glomerular (karbamidi dhe kreatinina). B. Rregullimi është pjesërisht efikas, kështu që ndryshimet e përqëndrimeve plazmatike zënë fill vetëm kur filtrimi glomerular zvogëlohet nën 30-40 mL/min (jonet e hidrogjenit, fosfatet, kalciumi). C. Rregullimi është i plotë, kështu që homeostaza mbahet përderisa filtrimi glomerular nuk zvogëlohet nën 10-15 mL/min (natriumi dhe uji).*

Mekanizma më të mirë adaptues ekzistojnë për materiet ekskretimi i të cilave normalisht varet nga proceset e reabsorbimit ose sekretimit në tubule, sepse ato mund të frenohen ose të nxiten. Mekanizma të tillë ekzistojnë për fosfate, urate dhe jonet e Ca^{++}, K^+, H^+ dhe NH_4^+ (lakorja B). Përqëndrimet e këtyre materieve në plazmë fillojnë të rriten atëherë kur filtrimi glomerular zvogëlohet në 25% të vlerës normale (në 30-40 mL/min.).

Rregullimi shumë më i plotë ekziston për materiet siç janë Na^+ dhe uji (lakorja C), baraspesha e të cilave ruhet bile deri në zvogëlimin e filtrimit glomerular në 10-15 mL/min. (fig. 28-6).

Mënyra në të cilën mbahet përqëndrimi normal i Na^+ në plazmë tregohet me këtë shembull.

Nëse njeriu i rritur dhe i shëndoshë, merr 135 mmol Na^+ në ditë, po kjo sasi edhe do të eliminohet me urinë. Gjatë filtrimit normal glomerular (180 L/ditë) dhe përqëndrimit normal të Na^+ në plazmë (150 mmol/L) kjo është 0,5% e sasisë së tërësishme të Na^+ që filtrohet (180 x 150 = 27.000 mmol Na^+/ditë). Kur te ky njeri, për shkak të insuficiencës së veshkëve filtrimi glomerular do të zvogëlohej në 20 L/ditë, do të filtrohej vetëm 3.000 mmol/Na^+ (20 x 150 = 3.000). Me përqindje të njëjtë të eliminimit (0,5%), kjo do të thotë se do të eliminohen vetëm 15 mmol/Na^+ nga 135 mmol që mirren, gjegjësisht 120 mmol Na dhe sasia gjegjëse e ujit mbahen në organizëm.

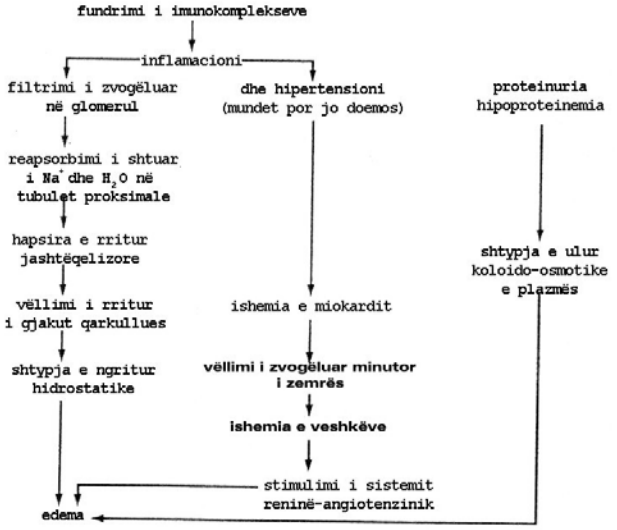


Figura 28-6. *Mekanizmi i krijimit të edemit në glomerulonefritin akut difuz.*

Mirëpo, paraqitjen e edemës te ky njeri e pengojnë mekanizmat adaptues, të cilët e zvogëlojnë reabsorbimin e Na^+, gjegjësisht rrisin frakcionin ekskretues (përqindja e materies së eliminuar prej sasisë së asaj të filtruar) prej 0,5 deri 4,5%, gjë që edhe gjatë filtrimit më të vogël glomerular e mundëson eliminimin e tërë sasisë prej 135 mmol Na^+ të marrë me ushqim.

Ndryshimet e reabsorbimit dhe sekretimit të ndonjë materie zhvillohen me ndihmën e mekanizmit specifik mbikqyrës, të cilët aktivizohen nga mbajtja fillestare e ujit dhe materieve të tretura, që ndodhë menjëherë pas zvogëlimit të filtrimit glomerular e sistemeve rregulluese specifike renale paraqiten në tab. 28-4 (shih edhe pjesën IV).

c) Edemet nefritike

Te sëmundjet glomerulare, edemet mund të zënë fill për shkak të veprimit të tre mekanizmave të ndryshëm. Dy të parët shkaktojnë edeme nefritike ndërsa i treti ato nefrotike.

1) Te glomerulonefriti akut, në fillim rëndom zvogëlohet filtrimi glomerular në ndonjë nefron, ndërsa funksionet e tubulave janë ende të ruajtura. Tubulet reagojnë me rritje të reabsorbimit të Na^+ dhe ujit, si edhe te insuficienca pararenale e veshkëve. Nëse nuk kufizohet marrja e kripës, mund të paraqitet edema (fig. 28-6).

Te glomerulonefriti kronik (i shkallës së lehtë ose të mesme), edemet nuk zënë fill nëse nuk ekziston sindromi nefrotik përcjellës, sepse nga veprimi i mekanizmave adaptues zvogëlohet reabsorbimi tubular i kripërave dhe ujit.

Tabela 28-4. *Shembujt e sistemeve specifike rregullatore të veshkëve*

MATERIA	SINJALI	RECEPTORI	EFEKTORI
natriumi	qarkullimi i gjakut nëpër inde	receptori i vëllimit në: - veshkë - sistemin enor të gjakut	aldosteroni, mekanizmat intrarenal, sistemi simpatik nervor, hormoni natriuretik (?)
kaliumi	$[K^+]$ në plazmë	korja e gjëndrës mbiveshkore - qelizat tubulare të veshkëve	aldosteroni Na-K ATP-aza e veshkëve
uji	përqëndrimi i plazmës qarkullimi i gjakut nëpër inde	osmoreceptorët hipotalamik receptorët e vëllimit në atriumin e majtë dhe sinusin karotid	ADH ADH
fosfatet	$[Ca^{++}]$ në plazmë [Pa] në plazmë	gjëndra paratireoide veshka	PTH vitamina D

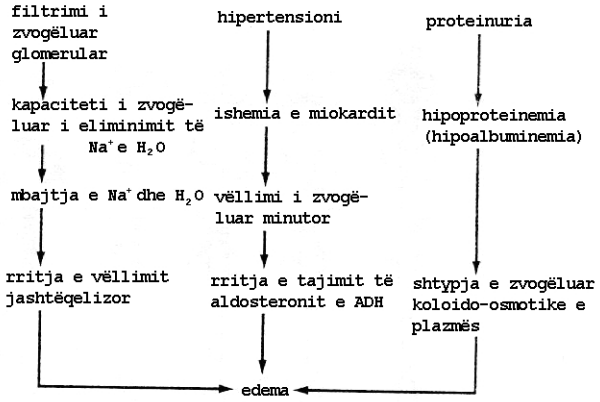


Figura 28-7. *Mekanizmat e shkaktimit të edemës në nefritin kronik.*

2) Në stadet përfundimtare të insuficiencës së veshkëve, edemet zënë fill për shkak të filtrimit jashtëzakonisht të vogël glomerular, kur mekanizmat rregullatorë më nuk mund të zvogëlojnë reabsorbimin tubular (fig. 28-7).

3) Edemet mund të paraqiten edhe gjatë filtrimit normal glomerular, nëse për shkak të përshkueshmërisë së membranës glomerulare humbet shumë albuminë me urinë (sindromi nefrotik); kjo e zvogëlon shtypjen koloido-osmotike të plazmës dhe ndryshon raportet hemodinamike në tërë kapilarët e trupit (shih pjesën e 3-të).

ç) Hipertensioni renal

Te sëmundjet glomerulare shpesh hipertensioni zhvillohet për shkak të rritjes së vëllimit të lëngjeve trupore, ose për shkak të veprimit të faktorëve vazokonstriktorë.

Te i sëmuari me glomerulonefrit akut, hipertensioni në radhë të parë zë fill për shkak të mbajtjes së shtuar të lëngjeve e jo për shkak të rritjes së reninës. Në këtë rast hipervolemia, natyrisht, e zvogëlon tajimin e reninës. Përkundrazi, te sëmundjet vaskulare të veshkëve, ku shtresat e fibrinës i mbyllin arteriolet dhe kapilarët glomerularë, nga ishemia rritet tajimi i reninës.

Te insuficienca renale kronike, hipertensioni mund të jetë pasojë e veprimit permanent të rritjes së vëllimit të gjakut, hipersekretimit të reninës dhe tajimit të zvogëluar të substancave vazodilatatore, siç janë bradikinina ose prostaglandinet.

3. Sindromi nefrotik

Sindromi nefrotik përbëhet prej proteinurisë masive, hipoalbuminemisë, edemës, hiperlipidemisë dhe hiperkoagulabilitetit të gjakut. Para së gjithash zë fill për shkak të rritjes së përshkueshmërisë së membranës glomerulare për proteina, kur proliferimi qelizor dhe infiltrimi leukocitar janë minimalisht të shprehur, ndërsa në glomerule rëndom nuk ka nekrozë. Më së shpeshti zhvillohet te nefropatia membranoze, nefroza lipoide, glomerulonefriti fokal, sëmundja e sheqerit, amiloidoza dhe preeklampsia, e rrallë te disa vaskulite.

Shkaku kryesor për përshkueshmërinë e shtuar të membranës glomerulare është deponimi subendotelial i imunokomplekseve të vogla (M_r 500.000-700.000), apo kundërtrupave qarkulluesë, të cilët lidhen për antigjene në glomerule. Gati në 2/3 e rasteve nuk mund të caktohen antigjenet e vërteta (i ashtuquajturi sindromi nefrotik idiopatik). Mirëpo, besohet se mekanizmat imunologjikë megjithatë janë shkaku kryesor që në sindromin nefrotik shkaktohet dëmtimi i qelizave epiteliale të membranës glomerulare dhe albuminemia. Te sëmundja e sheqerit rritjes së përshkueshmërisë së membranës glomerulare i kontribuon edhe trashja e saj e theksuar, rritja e matriksit mezangial, glomeruloskleroza nodulare dhe ndryshimet vaskulare, të cilat shkaktojnë dëmtimin e glomerulit nga ishemia.

Paraqitja shematike e ndryshimeve patologjike që ndodhin në glomerule në sindromin nefrotik është dhënë në figurën 28-8.

a) Proteinuria

Te sindromi nefrotik me urinë gjatë ditës eliminohen rëndom mbi 3,5 g albumine, ose më tepër se 50 mg albuminë për kg të masës trupore të të sëmurit. Madhësia

e proteinurisë nuk varet vetëm nga shkalla e përshkueshmërisë së glomerulave por edhe nga madhësia e filtrimit glomerular dhe nga përqëndrimi i albumineve në plazmë. Andaj në insuficiencën e avancuar renale që shkakton hipoalbumineminë, proteinuri mund të zvogëlohet edhe nën vlerat nefrotike.

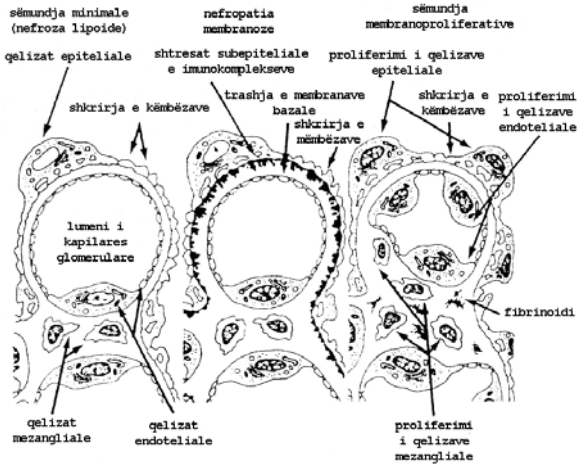


Figura 28-8. Ndryshimet patologjike në sindromin nefrotik.

b) Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia e cila zë fill në sindromin nefrotik, nuk është e shkaktuar vetëm me proteinuri. Në të vërtetë te njerëzit e shëndoshë, mëlçia mund të sintetizojë edhe deri në 40 g albuminë në ditë, që do të duhej të kompensohej humbja e albumineve me urinë. Andaj supozohet se njëri prej shkaqeve të hipoalbuminemisë mund të jetë edhe paaftësia e sintezës së albuminës në mëlçi; ndoshta për shkak të ndonjë inhibitori qarkullues.

Hipoalbuminemisë më tej mund t`i ndihmojë edhe anoreksia përcjellëse, për shkak të së cilës zvogëlohet marrja e albumineve, si dhe ndryshimi i nivelit të katabolizmit të albumineve në tubulet renale. Edhe pse në kushte normale veshka nuk ka rol të madh në metabolizmin e albumineve (pasi që ato nuk filtrohen), në sindromin nefrotik një pjesë e sasisë së albuminës që filtrohet në veshkë katabolizohet, në mënyrë që kjo e favorizon zhvillimin e hipoalbuminemisë.

c) Edemet nefrotike

Edemet nefrotike janë pasojë e hipoalbuminemisë, e cila shkakton zvogëlimin e shtypjes koloidoosmotike të plazmës. Rëndom zënë fill kur përqëndrimi i albumineve në plazmë zvogëlohet nën 25-30 g/L. Për shkak të daljes së lëngjeve nga sistemi qarkullues, formimin e edemeve e favorizon aktivimi i sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteron dhe tajimi i ADH, të cilët duke mbajtur ujin dhe kripërat në organizëm synojnë të korigjojnë hipovoleminë. Përveç kësaj, supozohet se është i zvogëluar edhe tajimi i hormonit natriuretik. Të gjitha këto me mekanizmin e lidhjes së përkundërt pozitive, shkaktojnë krijimin e edemeve edhe më të mëdha (fig. 28-9).

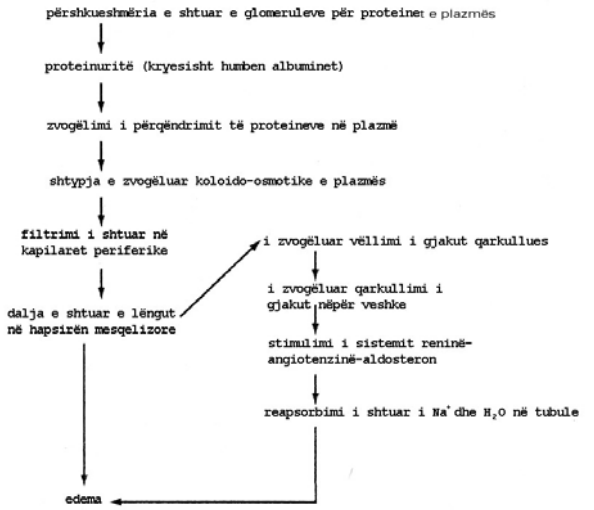


Figura 28-9. *Mekanizmat e shfaqjes të edemës në sindromin nefrotik.*

Nëse filtrimi glomerular është aq i zvogëluar sa të shkaktohet mbajtja e kriprave dhe ujit, do të mungojë aldosteronizmi dytësor.

Edemet më së shpeshti paraqiten rreth zogut të këmbës (ditën) dhe në rajonin e indit të shkriftë periorbital (në mëngjes). Në rast të hipoalbuminemisë së theksuar, mund të formohet ascites dhe eksudati pleural.

ç) Hiperlipidemia

Te sindromi nefrotik rregullisht rritet përqëndrimi i kolesterolit, fosfolipideve dhe trigliceride në plazmë. Me elektroforezë mund të konstatohet rritja e përqëndrimit të lipoproteinave të tipit IIa, IIb ose V.

Shkaqet e këtyre ndryshimeve nuk janë të njohur. Duket se abnormalitetet lipidike janë në lidhje të drejtpërdrejtë me shkallën e hipoalbuminemisë dhe zvogëlimin e shtypjes koloido-osmotike të plazmës. Në kushte të tilla, në mëlçi rritet sinteza e lipoproteinave me dendësi shumë të vogël, të cilat janë bartësit kryesor të trigliceride në plazmë. Disa prej tyre shndërrohen në lipoproteina me dendësi të vogël, të cilat janë bartëse të holesterolit në plazmë. Hiperlipoproteinemisë i kontribuon edhe eliminimi i vështirësuar i hilomikroneve, për shkak të aktivitetit të dobësuar të lipazës lipoproteinike (shih kapit. e 5-të).

Ndryshimet e përshkruara e shpejtojnë zhvillimin e aterosklerozës, bile edhe të fëmijës. Për shkak të hiperlipidemisë nëpër membranën e dëmtuar glomerulare shpesh filtrohen edhe lipoproteinat (lipiduria). Ato i absorbojnë qelizat tubulare të cilat pas shkëputjes mund të gjenden në sedimentin e urinës si truptha yndyrorë oval apo cilindra yndyrorë.

d) Hiperkoagulabiliteti i gjakut

Sindromi nefrotik shpesh përcillet me trombozë arteriale dhe venoze, sidomos me trombozë të venës renale.

Mekanizmi i paraqitjes së hiperkoagulabilitetit të gjakut nuk është i njohur. Është vërejtur se ndonjëherë rritet numri i trombociteve dhe përqëndrimi i fibrinogjenit dhe disa faktorëve të koagulimit (sidomos faktori VIII), por këto ndryshime rëndom janë shumë të vogla. Duket se më të rëndësishmet janë përqëndrimet e ulëta të antitrombinës III, që pengon veprimin e trombinës dhe faktorëve aktiv IX dhe X. Meqë M_r e kësaj proteine është 65.000, supozohet se ajo humbet me urinë për shkak të përshkueshmërisë së shtuar të membranës glomerulare. Predispozicioni për trombozë, së pari është vërejtur te të sëmurit që eliminojnë më tepër se 10 g proteina në ditë dhe kanë përqëndrimin e albumineve në plazmë më të vogël se 20 g/L. Meqë përqëndrimi i antitrombinës është i zvogëluar, sidomos në gjakun që del prej veshkës, kjo mund të jetë shkaku kryesor i paraqitjes së trombozave të shpeshta të venave të veshkëve në sindromin nefrotik.

e) Çrregullimet tjera

Nëpër membranën glomerulare me permeabilitet të rritur te sindromi nefrotik herë-herë humbet edhe 25-hidroksikolekalciferoli (i lidhur për globulinën qarkulluese, që normalisht nuk filtrohet), tirotoksina (e lidhur për paraalbuminën ose për globulinën), imunoglobulina G, komponentet e komplementit me masë të vogël molekulare, transferina, pastaj proteinat që lidhin metalet dhe barërat e ndryshme. Humbja e tiroksinës rëndom nuk shkakton çrregullime të theksuara të funskionit të tireoidesë, por humbjet tjera shkaktojnë çrregullime të dukshme. Deficiti i vitaminës D, e zvogëlon absorbimin e Ca^{++} në zorrë dhe shkakton hipokalcieminë, osteomalacionin dhe hiperparatireozën dytësore kurse humbja e IgG shkakton infeksione të shpeshta sidomos pneumoni dhe peritonite pneumo-koksike. Kësaj i kontribuon edhe humbja e ndonjërës nga komponentet e komplementit, çka e zvogëlon aftësinë opsonizuese për bakterie. Humbja e transferinës shkakton paraqitjen e anemive mikrocitare, hipokrome, të pandieshme në dhënien e hekurit, ndërsa mungesa e bartësve specifikë mund të ndryshojë farmakodinamikën e disa barërave duke shkaktuar edhe humbjen e elementeve të lidhura si zinku dhe bakri.

B. SËMUNDJET VASKULARE TË VESHKËVE

Sëmundjet vaskulare të veshkëve, mund të zënë fill për shkak të mbylljes së enëve të gjakut të veshkëve me tromb, embollus ose me eritrocite drapërore, apo nga veprimi i drejtpërdrejtë i faktorëve imunologjikë, hipertensionit ose rrezatimit. Pasojat fispatologjike të këtyre çrregullimeve shpesh janë të lidhura me specificitetin e distribuimit të enëve të gjakut në veshkë. Meqë arteriet terminale këtu janë të gjëra, mbyllja e një dege shkakton infarkt të tërë rajonit që ajo e furnizon me gjak. Shkaqet e ngjashme e bëjnë korteksin të ndieshëm në ndryshimet hipertensive në aortë, sepse ndryshimet e shtypjes gati drejtpërdrejtë përcillen në arteriolën aferente. Sëmundjet e veshkëve që pengojnë qarkullimin e gjakut nëpër kapilarët glomerularë, dukshëm ndikojnë edhe në funksionin e tubuleve në koren dhe palcën e veshkës, sepse ato ushqehen nga kapilaret që janë degëzime të arterioles eferente. Ishemia sidomos e godet palcën veshkore, ku ndryshimet minimale në furnizimin me gjak shkaktojnë nekrozë. Kjo shkaktohet ngase në mes vaza recta dhe venave interlobulare ekzistojnë anastomoza, kështu që një pjesë e eritrociteve edhe në kushte normale i ikin palcës së veshkës (hematokriti në vaza rekta është vetëm 10%).

1. Sëmundjet tromboembolike të veshkëve

Trombet apo embolet, mund të hasen në qarkullimin arterial dhe venoz. Varësisht nga shpejtësia e formimit të tyre dhe shkalla e mbylljes së enës së gjakut, ato shkak-tojnë infarktin ishemik apo atrofinë e indit të veshkës.

a) Mbyllja e arteries renale

Mbylljen, më së shpeshti e shkaktojnë trombet, që me rrymën e gjakut arrijnë nga zemra ku janë formuar gjatë aritmive atriale, ose si trombe murale. Rrallë embolet janë të ndërtuara nga indi tumoral, ose indi yndyror. Formimin e trombeve të arteries renale e nxisin ateromatozat lokale ose lëndimet. Ndryshimi patologjik kryesor është infarkti i parenkimit renal, që përfshinë edhe koren edhe palcën. Dy orë pas mbylljes së plotë të arteries renale, zë fill nekroza ireverzibile. Mirëpo, kur mbyllja nuk është e plotë, edhe intervalet e gjata të ishemisë mund të durohen pa pasoja. P.sh. zvogëlimi i filtrimit glomerular njëkohësisht përcjellet me zvogëlimin e reabsorbimit tubular. Kështu, nevoja për oksigjen zvogëlohet përnjëherë, ashtu që qarkullimi i mbetur i gjakut nëpër arterien e ngushtuar megjithatë është i mjaftueshëm për ushqimin e qelizave. Si pasojë zhvillohet ishemia atrofike, por indi nuk vdes. Përqëndrimi plazmatik i kreatininës nuk detyrohet të rritet nëse veshka tjetër është e shëndoshë dhe e aftë të hipertrofohet. Konstatohet proteinuria e lehtë, piuria dhe hematuria mikroskopike. Mirëpo, është tipike rritja e aktivitetit të laktat-dehidrogjenazës me ndryshime minimale të transaminazave në serum.

b) Tromboza e venës renale

Zhvillohet te gjendjet në të cilat është e rritur tendenca për koagulimin e gjakut, për shkak të ngecjes vaskulare (invazioni i neoplazmave, dehidrimi i fortë te fëmijët), dëmtimit të enëve të gjakut, ose për shkak të hiperkoagulabilitetit të gjakut (sindromi nefrotik).

Zhvillimi i ishemisë është më i ngadalshëm, andaj zhvillohen shumë kolaterale venoze. Ndryshimi kryesor patologjik është zhvillimi i edemës intersticiale, kongjestioni i

glomeruleve dhe i kapilarëve peritubularë, si dhe margjinimi i leukociteve në glomerule për shkak të stazës së gjakut. Meqë funksionet e veshkëve nuk janë ndryshuar dukshëm, testet e urinës dhe gjakut mund të janë normale. Janë të shpeshta embolitë e pastajme pulmonare.

c) Nefropatia e shkaktuar me eritrocite drapërore

Te pacientët me anemi drapërore, ndodhin edhe dëm-time të veshkëve. Eritrocitet drapërorë më së shpeshti fundërohen në vasa recta, sepse hipoosmolaliteti, hipoksia dhe acidoza në palcën renale e favorizojnë zanafillen e eritrociteve të tilla. Staza dhe ishemia medulare bëjnë që urina nuk mund të dendësohet, as të tharbëtohet mjaftueshëm, kurse zvogëlohet eliminimi i K^+ dhe fosfateve. Është e shpeshtë hematuria si pasojë e rupturës së enëve të gjakut, proksimalisht nga vaza rekta të mbyllura, ose për shkak të zhvillimit të nekrozës papilare. Është i shpeshtë edhe deponimi i hemosiderinës, që zë fill për shkak të lizës më të madhe intravaskulare të eritrociteve drapërore. Dëmtimet glome-rulare shpesh shkaktojnë zhvillimin e sindromit nefrotik.

2. Stenoza e arteries renale

Ngushtimi më së shpeshti ndodhë për shkak të aterosklerozës, apo displazionit fibromuskular. Vaskularizimi i zvogëluar i indit të veshkëve shkakton aktivizimin e sistemit reninë-angiotenzinë (shih kapit. e 10-të, IV). Kjo shkakton hipertension për shkak të vazokonstrikcionit dhe tajimit të aldosteronit (shih kapit. e 26-të, II. C2b).

3. Vaskulitet sistemike

Këto vaskulite janë të shkaktuara nga sëmundjet e ndryshme, të cilat shpesh shkojnë me simptomatologji të njëjtë. Poliarteriti nodoz parësisht i godet arteriet e vogla dhe të mesme me mur të theksuar muskular. Lëkura nuk është e përfshirë. Përkundrazi, vaskulitet hipersensibile (siç është purpura Henoch-Schönlein, sëmundja e serumit dhe krioglobulinemia) i përcjell inflamacioni i enëve të vogla, veçanërisht venulave postkapilare, me ndryshime tipike në lëkurë (petehiet ose lezionet purpurale). Në granulomatozën e Wegenerit, janë ndryshuar enët e mëdha dhe të vogla të gjakut. Po ashtu ndryshimet paraqiten edhe në pjesën e sipërme të sistemit respirator. Komponentën vaskulare mund ta ketë edhe lupus eritematosus.

Pa marrë parasysh veçoritë e ndryshme klinike dhe patologjike, të gjitha vaskulitet kanë etiopatogjenezën e përbashkët imunologjike. Zënë fill për shkak të deponimit të imunokomplekseve në murin e enëve të gjakut (fig. 28-10). Përveç kësaj, dëmtimet vaskulare mund të zënë fill edhe për shkak të veprimit të mekanizmit imunologjik të ndërmjetësuar me qeliza limfatike.

Antigjenet që shkaktojnë vaskulitin sistemik, shpesh janë të panjohur. Në 30% të pacientëve me poliarteritin nodoz, përgjigja është antigjeni i virusit të Hepatitit B por shpesh këto janë edhe disa nga faktorët kimikë gjatë marrjes së barërave (derivatet e penicilinës, sulfo-komponentet, tiazidet, alopurinoli) dhe droga.

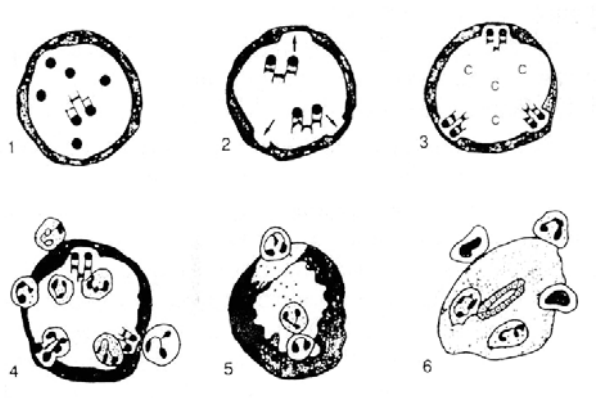


Figura 28-10. *Patogjeneza e vaskuliteve të shkaktuara me imunokomplekse. 1. Imunokomplekset e tretshme, që kanë zënë fill në tepricën e antigjenëve. 2. Rritet përshkueshmëria e enës së gjakut për shkak të veprimit të amineve vazoaktive dhe IgE. 3. Imunokomplekset fundërrohen përgjatë membranës bazale dhe aktivojnë komple-mentin. 4. C3a, C5a dhe C567 të krijuar shkaktojnë grumbullimin e leukociteve polimorfonukleare. 5. Leukocitet polimorfonukleare lirojnë enzimet lizozomale (kolagjenaza, elastaza). 6. Shkaktohen dëmtimet dhe nekrozat e murit të enës së gjakut, tromboza, okluzionet dhe hemoragjitë.*

4. Sklerodermia

Shkaktohen ndryshime progresive sklerotike në lëkurë dhe në organet e ndryshme të tjera, me ç'rast ndryshimet në veshkë janë shkaku më i shpeshtë i vdekjes. Ndryshimet kryesore patologjike janë mbylljet e enës së gjakut dhe grumbullimi i kolagjenit, së pari në arteriet interlobulare dhe arteriolat aferente. Sipas njërës nga teoritë, dështojnë mekanizmat vazorregullatorë. Për shkak të relaksimit të sfinkterit parakapilar, më tepër gjak grumbullohet në kapilarë, çka shkakton hipertensionin mikrovaskular. Pas kësaj, zënë fill edemet dhe teleangiektaziet e pastaj hiperplazioni i arterioleve dhe fibroza, të cilat shkaktojnë ngushtimin e lumenit arterial dhe isheminë e lëkurës dhe organeve të brendshme. Nga aktivizimi i mekanizmave të koagulimit të gjakut në enët e përfshira deponohet fibrina. Mirëpo, është e mundur që sëmundja të shkaktojë çrregullim parësor të sintezës së kolagjenit, me ç'rast mekanizmat imunologjikë mund të kenë rol të rëndësishëm. Në formën mesatarisht beninje, sëmundja mund të vërehet vetëm si KREST-sindromi (kalcinoza, fenomeni i Reynaud-së, disfunksioni i ezofagut, sklerodaktilia - ndryshime sklerodermatoze në gishtërinj dhe teleangiektazia).

5. Koagulopatitë

Një pjesë e sëmundjeve vaskulare të veshkëve parësisht shkaktohet nga aktivizimi i sistemit të koagulimit të gjakut, që shpie deri te deponimi i trombociteve dhe fibrinës në arteriet e vogla, arteriole dhe glomerule.

Sindromi hemolitiko-uremik (SHU), karakterizohet me insuficiencën akute të veshkëve, anemi hemolitike mikroangiopatike, trombocitopeni dhe formimin e trombeve

trombocitare dhe fibrinike në enët e vogla të gjakut dhe glomerule. Përfshinë tri gjendje të ndryshme klinike: 1) Purpurën trombotike trombocitopenike - TTP, 2) SHU të moshës së fëmijës dhe 3) SHU të moshës së të rriturit. Ndryshimet histologjike janë shumë të ngjashme. Në fazën akute nga formimi i trombit në kapilarët kryesorë, arteriole dhe arterie të vogla shkaktohet ishemia e fortë dhe nekroza sporadike. Mendohet se SHU paraqet formën lokale të koagulopatisë së diseminuar intravaskulare (KDI) (shih kapit. e 24-të, III). Mirëpo, ekzistojnë disa ndryshime kryesore.

Në të vërtetë, duket se SHU, zë fill për shkak të shpenzimit të izoluar të trombociteve, e jo për shkak të deficitit parësor të sistemit të koagulimit. Kjo shprehet me krijimin e trombeve me një skaj shumë të hollë të fibrinës dhe me intensifikimin e metabolizmit të trombo-citeve e jo të fibrinogjenit. Paraqitet trombocitopenia tipike, ndërsa ndryshime të tjera nuk ka. Këtu, funksionet e trombociteve mund të normalizohen me dhënien e inhibitorit të agregimit të trombociteve - dipiridamolit dhe acidit salicilik, e jo me heparinë. Si edhe në koagulopatinë e diseminuar intravaskulare (KDI), edhe në SHU mund të janë të ngritura vlerat e produkteve të zbërthimit të fibrinës për shkak të veprimit të materieve fibrinolizuese në fibrinë e trombit.

Ndryshimi tjetër i rëndësishëm është se në sindromin hemolitiko-uremik (SHU) ekziston insuficienca renale, e cila rrallë haset në KDI (vetëm në rast të septikemisë, ose shokut). Shkaqet për rritjen e harxhimit të trombociteve në SHU nuk janë të njohura. Sipas një teorie, disa faktorë (virusi, endotoksinet apo imunokomplekset), së pari e dëmtojnë epitelin vaskular e kjo shkakton eksponimin e kolagjenit dhe agregimin e trombociteve. Sipas teorisë së dytë, trombocitet agregohen në enën e gjakut për shkak të veprimit të imunokomplekseve dhe endotoksineve, ose për shkak të mungesës së faktorëve qarkullues, të cilët këtë agregim e pengojnë normalisht. Mendimin e fundit e mbështet vështrimi se infuzioni i plazmës normale ndonjëherë shkakton përmirësimin dramatik te pacienti me PTT. Supozohet se komponimi i cili mungon, mund të jetë prostaciklina nga muri i enës së gjakut, e cila vepron si inhibitor i fortë i agregimit të trombociteve. Mirëpo, meqë shërimi më i mirë arrihet me zëvendësimin e plazmës së tërësishme të të sëmurit me plazmën normale, është e mundur që në këtë mënyrë eliminohen disa materie qarkulluese, të cilat kanë shkaktuar aktivimin e trombociteve.

Trombet arteriale që zënë fill në veshkë, shkaktojnë jo vetëm insuficiencën e funksioneve të veshkëve, por si duket ata janë përgjegjës për fragmentimin e eritrociteve, gjë që e karakterizon aneminë mikroangiopatike hemolitike. Eritrocitet me gjasë dëmtohen me rastin e kalimit të tyre nëpër fijet fibrinike në tromb, nën shtypjen e lartë arteriale.

6. Sëmundjet e veshkëve që i shkakton hipertensioni

Në hipertensionin e pamjekuar apo të mjekuar pamjaftueshëm, gati gjithëherë shkaktohen dëmtime progresive të veshkëve që gradualisht çojnë kah zvogëlimi i filtrimit glomerular dhe përfundimisht te insuficienca renale.

a) Nefroskleroza beninje

Kjo sklerozë, përfshinë gati të gjitha pjesët përbërëse të veshkës. Arteriet më të mëdha tregojnë ndryshime sklerotike në intimë, ndërsa në arteriole shkaktohet trashja hialine, eozinofile e tërë murit të enës së gjakut. Disa glomerule në tërësi mbushen me masë hialine. Ishemia shkakton atrofi lokale të tubuleve, zgjerimin e tyre dhe formimin e cilindrave eozinofilikë në lumen. Shkaktohet edhe fibroza intersticiale dhe infiltrimi mononuklear.

Mendohet se këto ndryshime vaskulare janë pasojë dhe jo shkak i hipertensionit, mekanizmi i saktë pato-gjenik i të cilit nuk dihet. Meqë materiali hialin në murin e arterioleve përbëhet nga feritina, proteinat plazmatike dhe materiali i ngjashëm me fibrinën, supo-zohet se muri i enëve të gjakut, për shkak të veprimit të shtypjes së lartë është bërë më i përshkueshëm.

b) Nefroskleroza malinje

Ndryshimet në enët e gjakut dhe glomerule janë shumë të shprehura dhe ndonjëherë mund të dallohen histologjikisht nga sklerodermia dhe sindromi hemolitiko-uremik. Rëndom zënë fill te hipertensionet me shtypje diastolike më të lartë se 17 kPa, ose gjatë ngritjes së shpejtë të shtypjes diastolike. Siç duket, shkaktohet jo vetëm shkatërrimi i endotelit të enëve të gjakut nga shtypja e lartë, por edhe aktivizimi lokal i sistemit të koagulimit të gjakut, që çon deri te ngushtimi më i madh i enëve të gjakut. Për shkak të ishemisë së fortë, aktivizohet sistemi reninë-angiotenzinë që më tej e ngritë shtypjen arteriale, gjë që me mekanizmin e lidhjes së përkundërt pozitive shkakton përparimin e sëmundjes.

C. SËMUNDJET TUBULOINTERSTICIALE TË VESHKËVE

1. Çrregullimet e përgjithshme të funksioneve tubulare

Në sëmundjet e veshkëve, ndërtimi dhe funksioni i tubuleve dhe intersticiumit përreth (fig. 28-11), shumë shpesh çrregullohen dhe atë me mekanizma parësorë dhe dytësorë. Faktorët më të shpeshtë etiologjikë që veprojnë në mënyrë parësore janë helmet e ndryshme, ishemia, infekcionet, faktorët imunologjikë, obstrukcionet e tubuleve dhe anomalitë e zhvillimit. Këto sëmundje, njëkohësisht janë edhe shkaku më i shpeshtë i insuficiencës së veshkëve. Insuficienca akute e veshkëve te 40% të të sëmuarëve është pasojë e nekrozës akute tubulare, ndërsa insuficiencën e rëndë kronike të veshkëve në 25% të të sëmuarëve e shkakton pielonefriti kronik, ose nefropatia e shkaktuar me aplikimin e analgjetikëve.

Sëmundjet tubulointersticiale të tipit dytësor, zënë fill si pasojë e glomerulonefritit, sëmundjeve vaskulare apo mbylljes së ureterve.

Në fillim të sëmundjes parësore tubulointersticiale, glomerulet, nuk janë të goditur. Për këtë, te sëmundjet tubulare kronike në urinë nuk gjenden shumë përbërës patologjikë. Proteinuria është mesatare (më e vogël se 1,5 g/ditë), e kryesisht është e shkaktuar me humbjen e sasive të vogla të albuminës dhe proteinave me masë të vogël molekulare, të cilat janë filtruar, por tubulet e dëmtuara nuk kanë mundur t`i reabsorbojnë (shih pjesën V. C). Proteinuria mund të rritet kur qelizat e shkëputura tubulare e mbyllin lumenin dhe shkaktojnë dëmtime

dytësore të glomerulit, apo çrregullimin e furnizimit të tij me gjak.

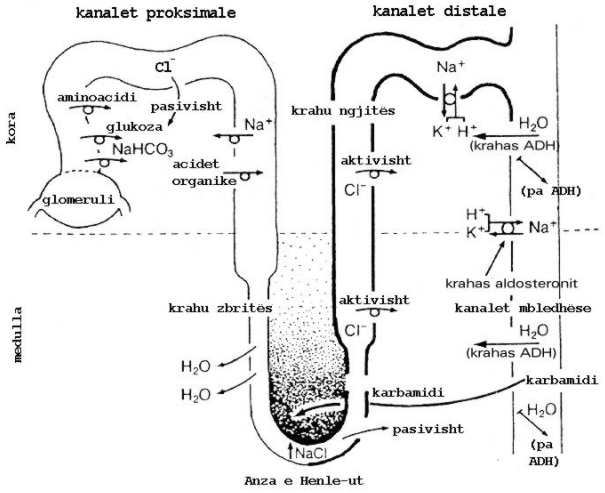


Figura 28-11. *Funksionet transportuese të pjesëve të veçanta të nefronit.*

Në sëmundjet akute tubulointersticiale (siç janë nekroza akute tubulare, nefriti alergjik intersticial dhe pielonefriti bakterial), mund të gjenden në urinë qelizat e lira tubulare, cilindrat qelizorë dhe granularë, hematuria, piuria dhe cilindrat leukocitarë.

Për shkak të dëmtimit të funksionit të tubulave, gati gjithmonë humbet aftësia koncentruese e urinës dhe eliminimit të acideve, si dhe mund të shkaktohet humbja e kripërave.

a) Nekroza akute tubulare

Është pasojë e veprimit të faktorëve të ndryshëm etiologjikë, kurse dëmtimet mund të klasifikohen në postishemike dhe nefrotoksike. Dëmtimet postishemike të tubuleve i shkaktojnë sëmundjet e rënda pararenale, gjegjësisht gjendjet që vazhdojnë oligurinë funksionale. Më së shpeshti zënë fill për shkak të ndryshimeve hemodinamike të lidhura për intervenimet kirurgjike (në bark, në zemër), sepsën (toksinet e reabsorbuara shkaktojnë hipotension, me vazokontrikcion të theksuar në veshkë) dhe komplikimet obstetrike (abortet septike, gjakderdhjet, embolia me lëngun amnional). Dëmtimet ishemike patoanatomikisht tregojnë nekrozë sporadike përgjatë tërë nefronit, me dëmtime të membranës bazale të nefronit.

Dëmtimet e tubuleve proksimale janë të parat dhe më të mëdhatë, sepse qelizat e tyre janë shumë të ndieshme në ishemi. Kjo edhe është e kuptueshme, sepse për shumë mekanizma të ndryshëm transportues shpenzojnë shumë ATP, që sigurohet me fosforilimin oksidues. Pasojë e dëmtimeve të tyre është zvogëlimi i resorbimit të Na^+ dhe përbërësve tjerë të lëngut tubular. Njëkohësisht lidhjet mes qelizave dobësohen, kështu që lëngu tubular kullohet në indin e veshkës.

Shkatërrimi i polimereve të aktinës, të cilët ndërtojnë rrjetën e citoskeletit është dëmtim bazik gjatë mungesës së ATP në qelizat proksimale tubulare. Çrregullimi i citoskeletit, i cili e ruan strukturën makromolekulare të qelizës, shkakton ndryshime në shpërndarjen e funksionit në membranën qelizore (humbja e polaritetit epitelial, fig. 28-12). Në të vërtetë, në rrethanat normale në membranën apikale gjenden mikrovilet me transportuesit e materieve, të cilat reabsorbohen prej lëngut tubular (për shembull, Na^+, glukoza), apo secernohen (për shembull, H^+). Në membranën bazale gjenden transportuesit, të cilët materiet e reabsorbuara i sekretojnë në gjak. Për Na^+ kjo është Na-K pompa. Në membranat mesqelizore gjenden molekulat adhezive, të cilat pamundësojnë kullimin e lëngut tubular në indin veshkor. Gjatë ishemisë, çrregullimi i citoskeletit e prishë ndërtimin e membranës qelizore. Membrana apikale humb mikrovilet dhe në të zhvendoset pompa Na-K prej membranës bazolaterale. Ajo nxjerr Na^+ e reabsorbuar nga qeliza prapa në lëngun tubular, kështu që reabsorbimi i Na^+ është i zvogëluar. Në membranat në mes qelizave mungojnë molekulat adhezive, lidhjet ndërqelizore (desmozomet) dobësohen, çka mundëson kullimin e lëngut tubular në indin e veshkës.

Tipi nefrotoksik i nekrozës akute tubulare, zë fill për shkak të veprimit të materieve të cilat drejtpërdrejtë i dëmtojnë qelizat e tubuleve proksimale. Pason nekroza difuze e qelizave tubulare, ndërsa membrana bazale tubulare mbetet e padëmtuar. Efekt, nefrotoksik më së shpeshti tregojnë antibiotikët (p.sh. cefalosporinet, antibiotikët aminoglukozidë), materiet kontraste radiologjike (sidomos te të sëmurit e dehidruar që kanë edhe nefropati) anestetikët (p.sh. metoksilfurani dhe enfurani), metalet e rënda (për shembull kripërat e zhivës, plumbi, ari, arseni dhe platina) dhe tretësit organikë (p.sh. tetraklorkarboni dhe etilenglikoli).

Nekroza akute tubulare lidhet edhe me lirimin e sasisë së dukshme të mioglobinës prej muskujve, si dhe hemoglobinës prej eritrociteve më rastin e rabdomiolizës, gjegjësisht hemolizës. Edhe pse mioglobina dhe hemoglobina nuk kanë veprim toksik të drejtpërdrejtë në veshkë, me krijimin e fundrinës mund t`i dëmtojnë kanalet e veshkëve. Pos kësaj, këtë gjendje rëndom e shkaktojnë faktorët që në mënyrë të ndryshme mund ta dëmtojnë veshkën (hipoksia, gjendjet e shokut me zvogëlim të vëllimit të gjakut në qarkullim), kështu që nekroza akute tubulare lidhet për rabdomiolizë dhe hemolizë të shkaktuara nga disa faktorë.

Në praktikë, nekroza akute tubulare është insuficienca akute e veshkës në kuptimin e ngushtë të fjalës, andaj hollësisht përshkruhet më tej në pjesën IV.

b) Sëmundjet tubulo-intersticiale të shkaktuara me barëra

Për shkak të qarkullimit të madh të gjakut nëpër veshkë, veshka (dhe atë posaçërisht korja), është shumë e ndieshme në veprimin e materieve kimike qarkulluese. Ato mund të dendësohen nëpër disa pjesë të nefroneve (në qelizat e tubuleve proksimale, ose në palcën e veshkës nga veprimi i mekanizmit kundërkahor). Rritjen e përqëndrimit të tyre lokal e ndihmon edhe pH e ulur në

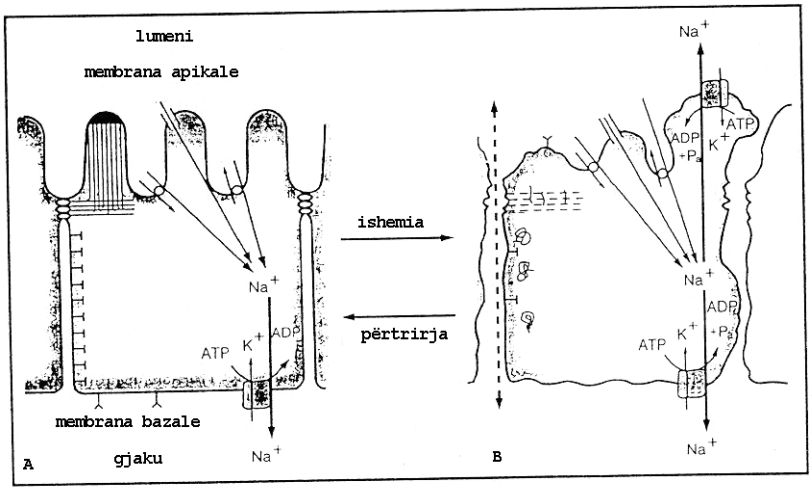


Figura 28-12. *Veprimi i hipoksisë në polaritetin epitelial të qelizave të tubuleve proksimale (është prezentuar vetëm bartja e Na^+) (A) Qelizat normale. (B) Veprimi i ishemisë. Të vërehet humbja e mikrovileve dhe dukuria e pompës Na-K në membranën apikale, si dhe humbja e lidhjeve midis qelizave gjë që mundëson kalimin e lirë të lëngut tubular në indin e veshkës.*

pjesët terminale të nefronit, të cilat ndikojnë në jonizimin dhe tretshmërinë e tyre.

Materiet kimike në princip mund ta dëmtojnë veshkën në tri mënyra:

1) Për shkak të zhvillimit të nekrozës akute tubulare, shkaktohet insuficienca akute e veshkës;

2) Duke shkaktuar alergji akute mund të shkaktojnë reakcione imunologjike intersticiale;

3) Mund të shkaktojnë dëmtime minimale ose kumulative, të cilat pas disa vjetëve shkaktojnë insuficiencën kronike renale.

Reakcionet e tejndieshmërisë rëndom zënë fill 2-40 ditë pas përdorimit të disa barërave (sulfonamidet, antibiotikët, disa diuretikë), të cilët si haptene lidhen për proteinat e membranës bazale tubulare dhe shkaktojnë dëmtimin e tubuleve dhe intersticiumit me rrugë imunologjike. Rreth tubuleve, rëndom mund të vërehen shtresa lineare të IgG dhe komplementit, ndërsa në plazmë gjenden antitrupa qarkullues ndaj antigjeneve të membranës tubulare (alergjia e tipit II). Te disa të sëmurë në serum rritet përqëndrimi i IgE (tipi I), ndërsa te të tjerët rreth tubuleve gjenden grumbuj të qelizave mononukleare (alergjia e tipit IV).

Nefropatinë kronike shpesh e shkaktojnë analgjetikët e ndryshëm. Veçanërisht janë të dëmshme kombinimet e acidit acetilsalicilik dhe fenacetinës që merren më gjatë. Metabolitët e tyre grumbullohen në palcën e veshkës dhe së pari shkaktojnë nekrozën e indit papilar, e pastaj nefritin tubulointersticial. Metaboliti i fenacetinës, acetaminofeni shkakton dëmtimin oksidativ të qelizave. Ky është edhe më i madh për shkak të veprimit të acidit acetilsalicilik, i cili pengon formimin e komponentës redukuese (si NADPH), sepse e frenon aktivitetin e rrugës fosfopentoze, e njëkohësisht frenon sintezën e prostaglandineve. Për shkak të ndërprerjes së veprimit vazodilatator të këtyre materieve, qarkullimi i gjakut nëpër palcën e veshkës edhe më tepër zvogëlohet, me çka rritet efekti toksik i fenacetinës.

Dëmtimet manifestohen me lajmërimin e hematurisë në kohën e nekrozës papilare, me piurinë sterile apo me proteinuri mesatare, me pamundësi të koncentrimit të urinës, me humbje të madhe të Na^+ dhe me simptome të uremisë.

c) Sëmundjet tubulointersticiale të shkaktuara me infekcion

Këtu bëjnë pjesë pielonefriti akut dhe kronik.

ca) Pielonefriti akut

Ky është infekcion akut i veshkës dhe pielonit, i shoqëruar me infekcionin e ureterit. Më së shpeshti shkaktarë janë bakteret gram-negative, pastaj streptokoku dhe stafilokoku. Infekcioni endogjen, më së shpeshti zë fill për shkak të infekcionit hyrës prej rrugëve të poshtme urinare, por mund të jetë pasojë e zgjerimit hematogjen ose limfogjen të inflamacionit. Inflamacionet ascendente më së shpeshti zënë fill kur bakteret shumëzohen në fshikëzën urinare, e cila normalisht duhet të jetë sterile. Shumëzimin e baktereve e favorizon uretra e shkurtër (femërore), staza e urinës për shkak të pengesave në derdhje (ngushtimi i uretres, tumorët, hipertrofia e prostatës disfunksionet neurogjene, shtatzënia, etj.), humbja e imunitetit lokal, dëmtimet e epitelit dhe ekzaminimet instrumentale të sistemit urinar. Inflamacionin ascendent, e favorizon sidomos refluksi vezikoureteral.

Sëmundja karakterizohet me fillim të shpejtë, dhembje në këndin kostovertebral, shenjat sistemike të infekcionit dhe ndryshimet në urinë. Urinimi është i vështirësuar dhe i shpeshtuar, e në urinë gjenden shumë

leukocite, cilindra leukocitarë dhe bakterie. Me urinokulturë, konstatohet mbi 10^5 mikroorganizma patogjenë në 1 ml urinë. Rreth atyre baktereve që rrjedhin prej pjesëve të sipërme të urotraktit me imunofluoreshencë, mund të tregohen kundërtrupat, që krijohen lokalisht në veshkë, çka e ndihmon diferencimin e pielonefritit prej cistitit.

cb) Pielonefriti kronik

Kjo është sëmundje perfide që çon deri te tkurja progresive e veshkës, për shkak të shkatërrimit asimetrik të parenkimës së veshkës. Pielonefriti bakterial shkon gati gjithëherë me obstrukcionin e rrugëve urinare të shkaktuara me refluksin vezikoureteral, me gurrë dhe me fshikzën neurogjene. Edhe pse pielonefriti kronik joobstruktiv gjithashtu mund të jetë pasojë e infekcionit të vjetër bakterial, besohet se vjen edhe nga përdorimi i analgjetikëve, çrregullimet metabolike, ose për shkak të sëmundjeve parësore vaskulare të veshkëve. Për shembull, të gjithë këta faktorë etiologjikë shkaktojnë zhvillimin e nefritit intersticial, i cili në fazën e tij terminale nuk mund të dallohet nga pielonefriti kronik.

Insuficienca e veshkëve zë fill gradualisht dhe gjatë mund të jetë e përcjellë me shenja të pakta. Shpesh zë fill hipertensioni për shkak të aktivizimit të sistemit renině-angiotenzinë, e pastaj lajmërohen shenjat e uremisë. Funksionet tubulare siç janë dendësimi i urinës, mbajtja e Na^+ dhe eliminimi i H^+ te pielonefriti kronik, më tepër janë të dobësuara sesa te sëmundjet glomerulare. Të shpeshta janë poliuria dhe nikturia.

ç) Sëmundjet tubulointersticiale të shkaktuara me ndryshimet metabolike

ça) Nefropatia urate

Për shkak të ndryshimeve në metabolizmin e acidit urik (shih kapit. e 6-të, IV) mund të zënë fill tri lloje të sëmundjeve të veshkëve: 1) Nefropatia akute e shkaktuar me acidin urik, 2) Nefropatia kronike urate dhe 3) Nefrolitiaza e shkaktuar me acidin urik.

Se cili çrregullim do të zhvillohet, varet nga pH, si dhe prej raportit të përqëndrimit të acidit urik dhe kripërave të tij - urateve. Pran pH-së normale të lëngjeve trupore prej 7,4 përqëndrimi i urateve është 40 herë më i lartë se përqëndrimi i acidit urik, por pranë pH-së së ulët, çfarë është në kanalet mbledhëse (pH 4,5-5,0), përqëndrimi i acidit urik është i rritur. Me rënien e pH, zvogëlohet edhe tretshmëria e tij. Kjo mund të shkaktojë fundërimin e tij në kanalet mbledhëse dhe zhvillimin e insuficiencës akute të veshkëve, ose nefrolitiazën.

Uratet fundërohen vetëm në intersticiumin e palcës veshkore, ku janë përqëndruar për shkak të veprimit të mekanizmit kundërrymor me pH relativisht të lartë. Kjo shkakton zhvillimin e mikrotofeve dhe nefritin kronik intersticial.

Meqë acidi urik është produkt përfundimtar i metabolizmit të purineve, nefropatia akute më së shpeshti ndodhë për shkak të zbërthimit të tepërt të acideve nukleinike në sëmundjet limfoproliferative dhe mieloproliferative, pas zbatimit të hemoterapisë ose të rrezatimit, çka e shkakton shkatërrimin e madh të qelizave. Nefropatia urate kronike, më së shpeshti është pasojë e rritjes së përqëndrimit të acidit urik dhe krijimit të kripërave të tij që zënë fill në gihtin parësor.

çb) Nefropatia hiperkalcemike

Hiperkalcemia kronike (shih kapit. e 7-të, II. A2), e cila zë fillë te hiperparatireoza parësore, sarkoidoza, mieloma multipe, helmimi me vitaminën D dhe gjatë metastazave osteolitike të tumoreve malinje, shumë shpesh shkakton dëmtime tubulointersticiale dhe insuficiencë të veshkëve. Ndryshimet degjenerative fokale në tubulet mbledhëse e distale dhe në anzën e Henleut, pastaj kalcifikimet dhe nekroza e epitelit shkaktojnë ostrukcion tubular dhe dilatimin e kanaleve proksimale. Në fazat e vonshme shkaktohet atrofia tubulare, fibroza intersticiale dhe kalcifikimet (nefrokalcinoza). Kalciumi pastaj depozitohet edhe në pjesët tjera të nefronit. Krijimi i gurëve dhe inflamacionet dytësore më tej i dëmtojnë veshkët, ndërsa insufuciencën e ndihmojnë edhe ndryshimet e hemodinamikës renale të shkaktuar nga hiperkalciemia. Në të vërtetë, jonet e kalciumit shkaktojnë vazokonstrikcion, çka e zvogëlon qarkullimin e gjakut dhe filtrimin glomerular.

Nefropatia hiperkalciemike shpesh manifestohet me poliuri, polidipsi dhe me pamundësinë për të dendësuar urinën. Kjo ndodhë nga çrregullimi i reabsorbimit aktiv të klorideve në pjesën ascendente të anzës së Henleut nga mosndjeshmëria parciale në veprimin e HAD. Për shkak të dëmtimit të kanalëzave, me urinë së tepërmi humben Na^+, K^+ dhe fosfatet. Humbja e Na^+ dhe ujit në kombinim me anoreksinë shkakton dehidrimin, i cili edhe më tepër e zvogëlon filtrimin glomerular dhe e keqëson sëmundjen.

çc) Nefropatia hipokaliemike

Mungesa kronike mesatare ose e theksuar e kaliumit shkakton ndryshimet e ndërtimit dhe funksionit të tubuleve, që karakterizohen me pandieshmërinë në HAD, pamundësinë e formimit të urinës së thartë, reabsorbimin e shtuar të bikarbonateve e Na^+ dhe me ndryshime minimale në madhësinë e filtrimit glomerular. Supozohet se poliuria dhe moskoncentrimi i urinës janë të shkaktuara me sintezën e shtuar të prostaglandineve, të cilat frenojnë veprimin e HAD në kanalet mbledhëse. Si pasojë e poliurisë zë fill polidipsia, por meqë ajo herë-herë paraqitet edhe para poliurisë, supozohet se hipokaliemia shkakton edhe ndryshime parësore në mekanizmin e etjes.

Te nefropatia hipokaliemike në citoplazmën e kanalëzave proksimale, gjenden vakuole të mëdha të shëndritshme, të cilat përmbajnë lëng të pastërt indor. Ai hyn në qeliza për shkak të çrregullimeve osmotike, mbase për shkak të mungesës së kaliumit ngadalësohet veprimi i pompës së natriumit.

d) Veshka mielomike

Insuficienca renale është pasojë e rrezikshme e mielomës multipe e cila lajmërohet në rreth 1/2 e të sëmurëve. Vargjet e lehta të lira të globulineve monoklonale (M_r rreth 22.000) filtrohen nëpër glomerule, e pastaj reabsorbohen dhe katabolizohen në qelizat e tubuleve proksimale, andaj nuk eliminohen mbi 30 mg/ditë. Ato që ekskretohen në urinë quhen proteinat e Bence-Jones-it. Kur prodhimi i proteinave të Bence-Jones-it është shumë i madh, tejkalohet aftësia resorbuese e tubuleve, andaj ato eliminohen me urinë. Në mesin acidik, këto proteina bashkohen me proteinen e Tamm-Horsfall-it, të cilën e ekskretojnë qelizat tubulare dhe krijojnë cilindra të mëdhenj, të cilët i mbyllin kanalëzat. Cilindrat shkaktojnë edhe reakcione inflamatore peritubulare, për shkak të veprimit të drejtpërdrejtë toksik në epitelin e kanalëzave. Për shkak të dëmtimit të funksionit të kanalëzave proksimale dhe distale zë fill aminoaciduria, humbja e Na^+ dhe pamundësia e krijimit të urinës së koncentruar dhe acidike (shih kapit. e 24-të, IV).

2. Çrregullimet selektive të funksioneve tubulare

Disa çrregullime të veshkëve zënë fill pavarësisht nga ndryshimet në filtrimin glomerular dhe vërehen vetëm si ndryshim i një ose më shumë funksioneve tubulare. Shumica e këtyre çrregullimeve është trashëguese, për shkak të çrregullimeve të gjeneve që janë përgjegjëse për krijimin e bartësve apo enzimeve, të nevojshme për bartjen e materieve të veçanta në kanalëzat e veshkëve (shih kapit. e 2-të, V). Pasojë janë ndryshimet në përqëndrimet e elektroliteve të veçanta pa shenjat tjera të insuficiencës së veshkëve.

a) Natriumi

Humbja e Na^+, pa ndryshime të filtrimit glomerular lajmërohet te *pseudo-hiper-aldosteronizmi.* Në këtë çrregullim gjenetik, tubulet distale nuk reagojnë në aldosteron, edhe pse ai tajohet normalisht. Çrregullimi e pengon sekretimin e kaliumit, andaj humbjen e Na^+ e përcjell edhe hiperkaliemia.

Në sindromin e Bartterit, çrregullimi parësor është reabsorbimi i pamjaftueshëm i Na^+ dhe Cl^- në kanalet proksimale dhe pjesën ascendente të anzës së Henleut. Meqë në kushtet e tilla në tubulet distale arrinë më tepër Na^+, bëhet këmbimi më i madh i Na^+ me K^+ dhe H^+, kështu që për shkak të humbjes së këtyre joneve zhvillohet hipokaliemia dhe alkaloza metabolike. Pastaj hipokaliemia drejtpërdrejtë e stimulon sintezën e prostaglandinës E_2, e cila shkakton hiperplazionin e qelizave jukstaglomerulare dhe prodhimin më të madh të reninës, angiotenzinës II dhe aldosteronit. Ndonëse ecuria e saktë e këtyre proceseve nuk është vërtetuar deri në fund, është fakt se materiet e prodhuara hipertensive nuk e ngrisin shtypjen arteriale të gjakut. Hipertensioni padyshim nuk ndodhë për shkak të veprimit vazodilatator të prostaglandineve dhe bradikininës dhe poliurisë së shkaktuar me humbjen e NaCl dhe me hipokaliemi.

Edhe çrregullimet tjera që shkaktojnë hipokalieminë (vjellja e madhe), mund të shkaktojnë gjendje gati identike me sindromin e Bartter-it.

b) Uji

Në shumicën e të sëmurëve me insuficiencën e veshkëve, aftësia e dendësimit të urinës humbet për shkak të diurezës osmotike, e cila zë fill për shkak të eliminimit të madh të materieve të tretura në nefronet e mbetura dhe pandieshmërisë në HAD.

Forma e veçantë e pandieshmërinë në HAD zë fill në diabetin insipid nefrogjen. Sëmundja mund të jetë e lindur, por më shpesh është e fituar dhe e shkaktuar nga hiperkalciemia, hipokaliemia dhe me disa barëra (litiumi). Tubulet mbledhëse dhe distale në këtë rast nuk përgjigjen në HAD, i cili normalisht tajohet, kështu që shkaktohet poliuria dhe polidipsia. Çrregullimet zënë fill në nivelin e receptorëve për HAD dhe krijimin e cAMP, ose shkaktohet çrregullimi i mekanizmit kundërrymor. Supozohet se në patogjenezë kanë rol edhe prostaglandinet (PGE_1 dhe E_2), të cilët në njërën anë ndikojnë në hyrjen e Ca^{++} dhe në aktivizimin e receptorëve për HAD dhe në procesin e krijimit të cAMP e në anën tjetër shkaktojnë ndryshime edhe në mikroqarkullimin e palcës veshkore dhe në madhësinë e filtrimit glomerular dhe reabsorbimin tubular.

c) Kaliumi

Në rrethana normale, kaliumi eliminohet me sekrecion në tubulet distale, sepse e tërë sasia e K^+ të filtruar reabsorbohet në kanalet proksimale dhe anzën e Henleut. Madhësinë e sekretimit para së gjithash e përcakton sasia e K^+ e marrë me ushqim, aldosteroni dhe qarkullimi i lëngut nëpër tubulet distale.

Çrregullimi i izoluar tubular i eliminimit të K^+, mund të zë fill te i sëmuari me veshkë të transplantuar, te lupusi sistemik eritematoz ose te njerëzit në dukje të shëndoshë. Si pasojë zhvillohet hiperkaliemia. Në pseudohipoaldosteronizëm, hiperkaliemia është e shoqëruar me humbje të madhe të Na^+ në urinë.

Ekskretimi i rritur i K^+, nuk është përshkruar si çrregullim i pavarur tubular, por humbja më e madhe e kaliumit mund të ngjajë në: 1) Stenozën e arteries renale dhe sindromin e Bartter-it, i cili shkakton aldosterinizmin

dytësor, 2) Acidozën renale kur qarkullimi i lëngjeve nëpër kanalet distale është i rritur, 3) Acidozën distale tubulare renale, ku Na^+ i reabsorbuar zëvendësohet para së gjithash me K^+, meqë sekretimi i H^+ është i frenuar.

Në të gjitha këto çrregullime me urinë ekskretohen sasi tejet të mëdha të K^+ (mbi 25 mmol/ditë), kështu që zhvillohet hipokaliemia. Shpesh është i rritur edhe aktiviteti i reninës, për shkak të ishemisë renale ose dehidratimit nga humbja e kripërave.

ç) Hidrogjeni

Qelizat tubulare ekskretojnë 50-200 mmol H^+ në ditë, që në kanalëzat proksimale mundëson reabsorbimin e bikarbonateve të filtruara, ndërsa në ato distale titrimin plotësues me ndihmën e puferëve tubularë dhe amoniakut.

Në insuficiencën e veshkëve, proceset e sekretimit të H^+ gjithëherë janë të frenuara (në fillim nga sinteza më e vogël e NH_3), por janë të zvogëluara edhe gjatë mungesës së aldosteronit (shih kapit. e 8-të, III. A2).

Në acidozën renale tubulare proksimale (tipi 2), zvogëlohet reabsorbimi i bikarbonateve. Përqëndrimi i bikarbonateve në plazmë zvogëlohet, përderisa ngarkimi i tubuleve me bikarbonate (filtrimi glomerular x përqëndrimi i HCO_3^- në plazmë), nuk barazohet me pragun e ulur të reabsorbimit të bikarbonateve. Pas kësaj, ndërpritet humbja e bikarbonateve. Kjo përfundon me acidozën e cila korrigjohet spontanisht pranë përqëndrimit plazmatik të bikarbonateve prej 12 deri 20 mmol/L.

Në acidozën renale tubulare distale (tipi 1), reabsorbimi i bikarbonateve është normal, mirëpo është e zvogëluar aftësia e thartësimit të urinës, andaj pH e saj është gjithmonë mbi 5,5 (normalisht mund të zvogëlohet në 4,5-5,0). Për shkak të ekskretimit më të vogël të H^+, zhvillohet acidoza. pH e lartë e urinës favorizon fundërrimin e fosfatit të kalciumit dhe me këtë i kontribuon krijimit të gurëve dhe nefrolitiazës. Humbja e Ca^{++} shkakton zhvillimin e hiperparatireozës dhe nefrokalcinozës. Humbja e Ca^{++} shkakton zhvillimin e hiperparatireozës mesatare dhe rahitit. Nuk krijohet as sasia e mjaftueshme e formës aktive të vitaminës D_3.

d) Kalciumi

Jonet e kalciumit normalisht reabsorbohen në kanalet proksimale dhe distale të anzës së Henleut. Rrallë herë ky mekanizëm dështon dhe zhvillohet hiperkalciuria, e cila favorizon formimin e gurëve të veshkëve.

e) Fosfatet

Përqindja më e madhe e joneve të filtruara fosfatike (80-95%) reabsorbohet në tubulet proksimale. Procesi është i rregulluar pjesërisht me parathormonin (PTH).

Në diabetin renal fosfatik (hipofosfatemia renale), reabsorbimi tubular është i zvogëluar. Për shkak të çrregullimit të trashëguar, qelizat e tubuleve, e si duket edhe ato të zorrëve, nuk mund t`i absorbojnë fosfatet, kështu që zhvillohet fosfaturia dhe hipofosfatemia. Nga hipofosfatemia zhvillohet demineralizimi i eshtrave dhe rahiti, i cili për dallim nga rahiti i vërtetë është i pandieshëm në vitaminën D.

Në sëmundjen tjetër trashëguese, pseudohipoparatireozën, qelizat e tubuleve proksimale janë të pandieshme në veprimin e PTH, kështu që mbahen më tepër se normalisht fosfatet. Pasojë është hiperfosfatemia dhe hipokalciemia (për shkak të resorbimit të zvogëluar të eshtrave) dhe ngecja karakteristike trupore dhe mentale. Duket se pandieshmëria në PTH është pjesërisht e shkaktuar edhe nga krijimi i pamjaftueshëm i 1,25-dihidroksikolekalciferolit, sepse me dhënien e formës efektive të vitaminës D, mund të fitohet përgjigja normale në PTH të jashtme.

f) Glukoza

Glukoza e filtruar, normalisht reabsorbohet në tërësi në tubulat proksimale. Gjurmët e glukozës lajmërohen në urinë, vetëm kur përqëndrimi i glukozës në gjak kalon pragun prej 10 mmol/L. Në sëmundjen renale të sheqerit (glukozuria renale), aftësia resorbuese e tubuleve për glukozë është e zvogëluar, kështu që glukoza fillon të lajmërohet në urinë edhe pranë përqëndrimit normal në gjak. Te disa të sëmurë, kjo glukozuri beninje zhvillohet për shkak se ekziston një numër i madh nefronesh që kanë glomerule të mëdha, ndërsa tubule relativisht të shkurtëra proksimale, që prishë raportin midis glukozës së filtruar dhe asaj të absorbuar.

g) Aminoacidet

Çrregullimi i reabsorbimit të aminoacideve shkakton aminoaciduri - paraqitjen e aminoacideve në urinë.

Në *cistinuri*, për shkak të çrregullimit të trashëguar me veshkë dhe zorrë, humben aminoacidet dibazike si lizina, arginina, ornitina dhe cistina. Meqë në mesin e tyre cistina është më së paku e tretshme, shpesh formohen gurët cistinikë të veshkëve.

Në *iminoglicinuri,* pamjaftueshëm reabsorbohet prolina, hidroksiprolina dhe glicina, çka rëndom nuk shkakton kurrfarë shenjash klinike.

Në sëmundjen e *Hartnup*-it është i çrregulluar reabsorbimi i aminoacideve neutrale dhe aromatike në veshkë dhe zorrë. Më i rëndësishëm prej tyre është triptofani, i cili normalisht e mundëson formimin e nikotin-amidit. Për shkak të këtij deficiti dhe formimit të produkteve toksike të zbërthimit të triptofanit në zorrë, zhvillohen simptomet e lëkurës, të ngjashme me pellagren, diaretë dhe çrregullimet neurologjike.

h) Sindromi i Fankonit

Ky sindrom, zë fill për shkak të çrregullimeve të shumëfishta të tubuleve proksimale. Nuk reabsorbohen

aminoacidet, monosaharidet, Na^+, K^+, Ca^{++}, fosfatet, bikarbonatet, acidi urik dhe proteinat. Tubulet proksimale shpesh kanë formën e "qafës së mjellmës", çka shkakton atrofinë e qelizave dhe abnormalitetet e tyre funksionale. Sindromi mund të jetë i fituar, ose është pjesë e sëmundjeve të trashëguara siç janë cistinoza, tirozinemia, galaktozemia, mostoleranca e fruktozës, glukogjenoza, sëmundja e Willsonit dhe të ngjashme. Për shkak të hipofosfatemisë shpesh zhvillohet rahiti.

III. Çrregullimet postrenale të funksionit të veshkës

A. UROPATIA OBSTRUKTIVE

Sëmundjet postrenale, kryesisht janë pasojë e mbylljes së rrugëve urinare (tab. 28-5). Ngecja e urinës në mënyrë retrograde mund ta ngritë shtypjen në pielon dhe kalikse dhe kështu të shkaktojë dëmtim renal të tipit postrenal. Zë fill uropatia obstruktive, krahas zgjerimit të kanaleve eferente dhe hidronefrozës.

Zhvillimin e uropatisë obstruktive mund ta stimulojnë gabimet e lindura (ngushtimi i qafës pieloureterike, ena aberuese e gjakut e cila shtypë ureterin, mungesa e peristaltikës në murin e ureterit me megaureter), ndryshimet inflamatore (tuberkuloza), lëndimet, tumorët beninjë dhe malinjë, shtypja e jashtme (miomi) në rrugët eferente, etj.

Tabela 28-5. *Shkaqet më të shpeshta të uropatisë obstruktive*

OBSTRUKCIONI NË PELVISIN RENAL APO URETREN
gurët
tumorët retroperitonealë
nekroza papilare
OBSTRUKCIONI NË QAFËN E FSHIKËZËS URINARE
Karcinoma e prostatës, fshikëzës dhe cerviksit
OBSTRUKCIONI I URETRES
hipertrofia apo karcinoma e prostatës
striktura e valvulës ureterale

Pengesa në rrugën e rrjedhës së urinës mund ta ndalë ekskretimin e urinës. Këtu duhet dalluar anurinë nga ngecja (retencioni) i urinës. Anuria është ndërprerje e ekskretimit të urinës në fëshikëzën urinare, për shkak të insuficiencës renale ose mbylljes së të dy uretereve. Ngecja e urinës është mbajtje e urinës në vezikën urinare, kurse zë fill për shkak të pamundësisë së rrjedhës së urinës me rastin e mbylljes së gypit të urinës, çrregullimit të mekanizmit të urinimit etj.

Në obstrukcionin e plotë të rrugëve eferente, ngecja në rrjedhën e urinës në mënyrë retrograde e rritë shtypjen hidrostatike dhe e zgjeron ureterin (hidroureteri), kalikset renale dhe pielonin (hidronefroza), si dhe tubulet renale. Ngritja e shtypjes në tubulet proksimale dhe kapsulën e Bawmanit i kundërvihet shtypjes filtruese, kështu që filtrimi glomerular, definitivisht ndërpritet (anuria). Mirëpo, me kohë shtypja e ngritur intratubulare fillon të zvogëlohet, sepse shtrëngohet arteriola aferente, e cila me mekanizëm deri tash të paqartë e zvogëlon filtrimin glomerular. Edhe përkundër normalizimit të shtypjes intratubulare, nefroza mbetet, andaj zgjatja e mbylljes së dyanëshme shkakton ndryshime ireverzibile tubulo-intersticiale (dilatimi, atrofia, fibroza intesticiale dhe infiltrimi mononuklear). Ndryshimet janë reverzibile, vetëm kur mbyllja eliminohet brenda një jave. Nëse mbyllja zgjatë 1-4 javë, filtrimi glomerular ende mund të kthehet në 30-50% të vlerës normale, por disa funksione plotësisht humbin. Pas 5-12 jave mund të normalizohet vetëm edhe 10% të funksionit.

Nefropatia obstruktive shpesh ka ecuri progresive, edhe për shkak se pengesa në rrugën e rrjedhës së urinës favorizon zhvillimin e infekcionit, e infekcioni zhvillimin e gurëve. Guri në anën tjetër e rritë obstrukcionin dhe kështu mbyllet rrethi, i cili çrregullimin e mëparmë në rrjedhën e urinës e shndërron në sëmundje e cila përparon duke e dëmtuar sistemin urinar.

Diagnoza e obstrukcionit postrenal nuk mund të vihet në bazë të ndryshimit të sasisë dhe përbërjes së urinës, përveç në rast të obstrukcionit akut bilateral dhe të plotë që shkakton anurinë. Në obstrukcionet kronike bilaterale, sasia e urinës mund të jetë normale ose e rritur, sepse përveç ndryshimeve në sasinë e filtrimit glomerular, shkaktohet edhe ndryshimi i funksionit të pjesëve distale të nefronit, ashtu që më pak resorbohet Na^+ dhe uji. Urina nuk mund të koncentrohet as të thartësohet, kurse përmbanë mbi 20 mmol/L Na^+.

Menjëherë pasi të eliminohet pengesa, në rrugët urinare mund të zërë fill diureza postobstruktive. Kjo është eliminim i shtuar i asaj urine, e cila ka qenë e grumbulluar në rrugët e zgjeruara eferente. Mirëpo, diureza e shtuar mund të qëndrojë edhe më gjatë. Edhe pse është menduar se kjo ndodhë për shkak të dëmtimit të tubulave, duket se diureza e zgjatur është e ndërmjetësuar edhe me sasitë më të mëdha të hormonit natriuretik dhe karbamidit, që është grumbulluar gjatë ngecjes së urinës.

B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË PJESËS SË POSHTME TË RRUGËVE URINARE

Fshikëza urinare e grumbullon gjatë mbushjes (diastola) urinën, e cila vjen prej të dy ureterve. Mbushja e fshikëzës urinare zgjatë disa orë, përderisa nuk mbushet me sasinë e urinës e cila i përgjigjet kapacitetit të saj funksional. Atëherë rritet shtypja në fshikëz, lajmërohet instikti për urinim, kurse fshikëza urinare bëhet e gatshme për urinim (sistolë). Mbushja e fshikëzës (diastola), kërkon çlirimin e plotë (relaksimin) e mureve

të fshikëzës gjatë diastolës, në mënyrë që në fshikëz dhe në mënyrë retrograde në uretere dhe pielon, të rruhet rrjedha dhe shtypja e ulët e urinës e rëndësishme për punën dhe sigurinë e veshkës. Normalisht, njeriu mund të kontrollojë në tërësi urinimin (kontinenca). Inkontinenca është çrregullim i këti kontrolli, krahas rrjedhës së urinës.

Ngacmimi i muskujve të murit të fshikëzës urinare gjatë kohës së mbushjes shkakton kontrakcione të pakontrolluara të murit të fshikëzës dhe rritje të shtypjes në te. Ndërprerja e fazës së mbushjes së fshikëzës, për shkak të kontrakcioneve të pakontrolluara të muskujve të murit është karakteristikë e *fshikëzës urinare jostabile*. Kur ngacmimi është i fortë, lajmërohet instikti i përhershëm dhe i shprehur për urinim, i cili të sëmurin e pengon natën (*nikturia*) dhe ditën, meqë i duhet shpesh të urinojë (*polakisuria*), ndërsa sasia e urinës në rastin e urinimit të veçantë është e zvogëluar. Vezika urinare është shumë e ndieshme, andaj reagon me jostabilitet në shumë ngacmime (të ftohtit, shqetësimi, kofeina) dhe në shumë sëmundje (cistiti, pielonefriti, gurët dhe rëra në fshikëz, adneksiti, etj.). Urinimi i shpeshtë dhe i dhembshëm me pak urinë (dizuria), është njëri prej simptomeve më të shpeshtë që paraqitet në kuadër të sistemit urinar. Te fshikëza shumë e ngacmuar, një pjesë e urinës mund të kalojë në ureter duke shkaktuar inkontinencë.

Gjatë kohës së mbushjes së fshikëzës është i shrtrënguar muskuli rrethor mbyllës në qafën e fshikëzës (sfinkteri) i cili e pengon rrjedhën e urinës nëpër ureter. Nëse mbyllësi i fshikëzës (sfinkteri) lëshon, zë fill inkontinenca, sepse urina pikon nëpër uretër dhe pandërprerë e lagë pacientin. Përveç pikësimit, te pacientët kontinentë, fshikëza mund të zbrazet papritmas në tërësi në gjumë (enureza), ose gjatë ditës (fshikëza automatike pranë dëmtimit të palcës kurrizore). Fëmijët e vegjël po ashtu e zbrazin fshikëzën automatikisht, pa kontroll.

Analiza elektrofiziologjike e fshkëzës urinare tregon se aktiviteti elektromiografik i muskulit mbyllës (sfinkterit), zgjatë gjatë kohës së mbushjes së fshikëzës dhe se aktiviteti-EMG i mbyllësit ndërpritet në fillim të urinimit, kur pritet të lëshuarit (relaksimi) i sfinkterit. Mbyllësi i fshikëzës është aktiv në kohën e mbushjes saj (diastola), kur edhe muri është i relaksuar. Përkundrazi, kur muri i fshikëzës është në fazën e kontrakcionit (sistola), gjegjësisht gjatë urinimit, mbyllësi është i relaksuar. Harmonia midis muskulit të murit të fshikëzës dhe mbyllësit të saj, është vendimtare për punën normale të fshikzës urinare. Kur harmonia midis murit (detruzori) dhe mbyllësit (sfinkteri) prishet (disinergjia), sfinkteri me aktivitetin e tij gjatë sistolës e pengon zbrazjen e fshikëzës urinare.

Zbrazja e fshikëzës urinare (urinimi, mikcioni), bëhet gjatë sistolës së fuqishme dhe të shkurtër të fshikëzës. Gjatë kësaj kohe rritet shtypja në fshikëz. Gjatë kohës së urinimit, veshkët janë të mbrojtura kundër rritjes së shtypjes në fshikëz me ndërtimin e lidhjes midis uretereve dhe fshikëzës që mbyllet gjatë sistolës. Nëse kjo lidhje midis uretereve dhe fshikëzës fillon të lëshojë (shtypja tepër e madhe në fshikzë, gabimet e lindura), urina gjatë urinimit kthehet në ureter kah veshka, kështu që zë fill *refluksi vezikoureteral.* Refluksi është shumë i rrezikshëm, meqë bartë shtypjen dhe infekcionin në veshkë.

Zbrazja e fshikëzës gjatë urinimit mund të vështirësohet për shkak të dobësimit të muskujve të murit të fshikëzës, ose për shkak të rritjes së rezistencës gjatë zbrazjes së fshikëzës. Rezistenca e cila vështirëson zbrazjen e fshikëzës, zhvillohet nga proceset e ndryshme patologjike (adenomës së prostatës, karcinomës së prostatës, prostatitit akut dhe kronik, disinergjia në mes detrusorit dhe sfinkterit, ngushtimit të uretrës nga lëndimet, ngushtimi i hyrjes së jashtme të uretrës etj.). Zbrazja e vështirësuar shkakton hipertrofinë e mureve të fshikëzës (trabekulacioni) dhe deformimi i saj (divertikulet). Rraskapitja e gjatë e fshikëzës nga rezistenca e rritur e shkakton zbrazjen jo të plotë të fshikëzës, kështu që ngecë urina (*urina reziduale*), ose më në fund zhvillohet ndalja e plotë e urinimit (*retencioni i plotë*). Në këtë fazë të sëmundjes në fshikëzë mund të zënë fill gurët dhe infekcioni, të cilët më tej e keqësojnë funksionin e saj. Disfunksioni neurogjen i fshikëzës (shih kapit. e ll-të, IV. C), zë fill në rast të sëmundjes dhe lëndimit të sistemit nervor, i cili bënë pjesë në rregullimin e punës së fshikëzës.

IV. Insuficienca renale (dështimi i veshkëve)

Insuficiencën renale mund ta ndajmë në atë akute dhe kronike.

A. INSUFICIENCA AKUTE RENALE (DËSHTIMI AKUT I VESHKËVE)

Insuficienca akute renale është zvogëlim i përnjëhershëm i funksionit ekskretor të veshkëve paraprakisht të shëndosha, që nuk mund të korigjohet nga faktorët rregullues ekstrarenal. Më së shpeshti manifestohet me ngritjen e përqëndrimit të karbamidit dhe kreatininës në gjak (përqëndrimi i kreatininës rritet për 10 μmol/L, apo më shumë gjatë disa ditëve) dhe me oliguri (zvogëlimi i diurezës nën 400 ml/ditë), por mund të përcillet edhe me diurezë të mbajtur, prej mbi 600 ml urinë në ditë.

1. Format e insuficiencës akute renale

Ndërprerja e përnjëhershme e funksionit ekskretor të veshkës, mund të ndodhë për shkak të çrregullimit të qarkullimit, dëmtimit të parenkimit të veshkës ose pengesës në rrjedhën e urinës. Për këtë dallojmë insuficiencën pararenale, insuficiencën e veshkëve në kuptimin e ngushtë (intrarenale) dhe insuficiencën postrenale të veshkëve. Edhe pse të gjitha çrregullimet e

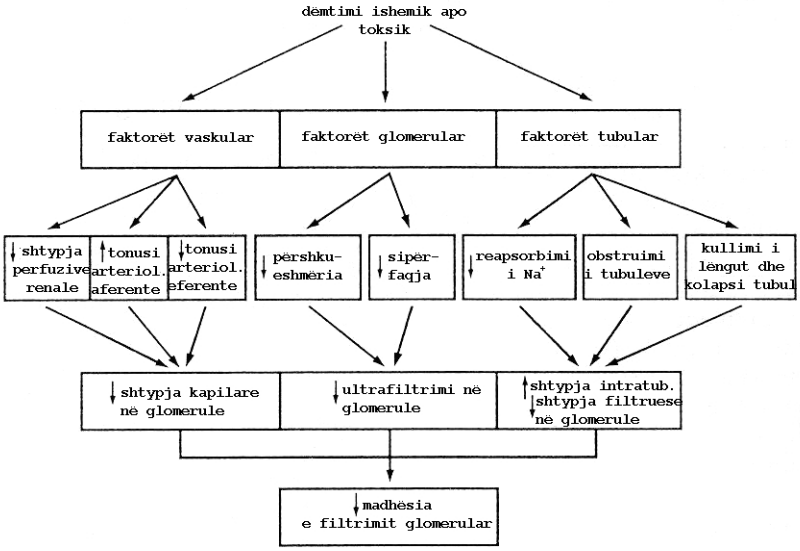


Figura 28-13. *Patogjeneza e insuficiencës akute të veshkëve.*

përshkruara të funksionit të veshkëve mund të shkaktojnë ndërprerje akute të funksionit të veshkëve, insuficienca akute më së shpeshti është pasojë e nekrozës akute tubulare, e cila ngjanë për shkak të ishemisë së zgjatur të veshkëve ose dëmtimeve toksike të tubuleve.

Në patogjenezën e insuficiencës akute renale në kuptim të ngushtë veprojnë faktorët e shumtë, që mund të ndahen në a) vaskularë, b) glomerularë dhe c) tubularë (fig. 28-13).

Dëmtimi postishemik i tubuleve lidhet për sëmundjen pararenale të veshkëve (shih pjesën I). Në këtë gjendje, perfuzioni i veshkëve është aq i zvogëluar sa që mekanizmi rregullues më nuk mund ta korigjojë filtrimin glomerular. Konstrikcioni i arteriolës aferente është i fortë, ndërsa tonusi i arteriolës eferente është i zvogëluar. Zvogëlimi i shtypjes në glomerule drejtpërdrejtë e zvogëlon sasinë e filtrimit e kësaj i kontribuon edhe dëmtimi i sipërfaqës së tërësishme filtruese dhe përshkueshmëria e zvogëluar e membranës glomerulare. Këtyre u shoqërohen edhe faktorët tubularë. Ata shkaktojnë vazokonstrikcionin e arteriolës aferente, filtrimin e zvogëluar glomerular, si dhe obstrukcionin e lumenit të tubuleve me material qelizor apo tjetër dhe ikjen e filtratit nga lumeni i tubuleve në indin e veshkëve.

Dëmtimet e tubuleve proksimale (ishemike apo nefrotoksike) e zvogëlojnë reabsorbimin e Na^+, ndërsa në format e rënda shkaktojnë nekrozën qelizore (shih pjesën II. C1a). Sasia më e madhe e natriumit në lëngun tubular, e cila vjen te macula densa shkakton përmes lidhjes së përkundërt reciproke tubuloglomerulare ngushtimin e arteries aferente. Me këtë, keqësohet ishemia dhe zvogëlohet filtrimi glomerular.

Filtrimin glomerular e zvogëlon edhe aktivizimi i materieve të tjera vazokonstrik-tive (kateholaminet, tromboksani), si dhe sinteza e zvogëluar e prostaglandineve me veprim vazodilatues (shih pjesën I). Në tubule grumbullohen mbeturinat e qelizave nekrotike tubulare. Kjo mund t`i mbyllë tubulet dhe të rritë shtypjen intratubulare, e cila zvogëlon filtrimin glomerular në mënyrë retrograde. Përveç kësaj, mbyllja e tubuleve e zvogëlon qarkullimin e gjakut nëpër glomerulet koresponduese me mekanizëm që nuk është i njohur deri tash.

Një pjesë e filtratit të krijuar kullohet në indin e veshkës, sepse muri i tubuleve të dëmtuara bëhet më i përshkueshëm. Edemës intersticiale i bashkangjitet edhe ajo qelizore, sepse ishemia e dëmton metabolizmin energjetik qelizor (shih kapit. e 3-të, V), çka vërehet sidomos në çrregullimin e punës së pompës Na-K. Për këtë arsye, në qelizë mbahen metabolitet dhe uji. Edema dhe dëmtimi i qelizës endoteliale mund të keqësojnë isheminë, kurse në rast të përmirësimit të qarkullimit të gjakut, vendoset qarkullimi i gjakut dhe përmirësohet puna e veshkës.

Të gjithë mekanizmat e numëruar gjatë nekrozës tubulare e zvogëlojnë filtrimin glomerular dhe shkaktojnë oligurinë. Mirëpo, oliguria e tipit funksional zë fill edhe në tipin pararenal të insuficiencës renale, në të cilin ende nuk ka ardhur deri te nekroza tubulare, gjegjësisht deri te dështimi akut i funksionit të veshkëve. Posaçërisht është me rëndësi të dallohen në aspektin diagnostik dhe terapeutik këto dy çrregullime (tab. 28-2). Insuficienca pararenale e veshkëve me oliguri funksionale, karakterizohet me zvogëlimin e filtrimit glomerular dhe rritjen e reabsorbimit tubular të ujit dhe kripërave. Këtu, tubulet ende nuk janë dëmtuar nga ishemia, andaj mund të reagojnë në HAD dhe aldosteron. Kjo shkakton krijimin e ndryshimeve tipike të përbërjes së urinës,

ngritjen e osmolalitetit të urinës, ngritjen e raportit karbamid/kreatininë në plazmë, zvogëlimin e përqëndrimit të Na^+ në urinë, etj. (shih pjesën e I).

Në nekrozën akute tubulare, e cila ka shkaktuar insuficiencën akute të veshkëve në kuptimin e ngushtë të fjalës, oligurinë e përcjellin të dhënat, të cilat tregojnë se tubulet nuk mund të kryejnë më funksionin e vet. Për shkak të zvogëlimit të aftësisë së dendësimit, përqëndrimi i urinës bëhet i ngjashëm me përqëndrimin e plazmës, nën 30 mmol/kg.

Përqëndrimi i natriumit në urinë rritet, meqë zvogëlohet aftësia e tubuleve për reabsorbimin e tij. Për shkak të zvogëlimit të funksionit reabsorbues të tubuleve, raporti i karbamidit në urinë dhe plazmë zvogëlohet nën 3. Raporti i përqëndrimit plazmatik të karbamidit dhe kreatininës nuk është i rritur si në insuficiencën pararenale, por është rreth 20/1. Për shkak të zvogëlimit të aftësisë së përqëndrimit të urinës dhe zvogëlimit të filtrimit glomerular, raporti i kreatininës në urinë dhe plazmë zvogëlohet nën 20. Në oligurinë funksionale indeksi i insuficiencës renale (shih tab. 28-2) është nën 1, ndërsa në insuficiencën akute renale në kuptim të ngushtë të fjalës, më shpesh është mbi 3. Ngjashëm sillet edhe frakcioni ekskretues i natriumit të filtruar.

Nekroza akute tubulare, gjegjësisht insuficiencën akute renale në kuptimin e ngushtë të fjalës, mund ta përcjellë edhe diureza normale, e sipas disa të dhënave kjo formë herë-herë është më e shpeshtë se e para. Forma jooligurike (mbi 600 ml urinë në ditë), është më e shpeshtë te pacientët te të cilët insuficienca ka zënë fill për shkak të veprimit të antibiotikëve nefrotoksikë. Pavarësisht nga etiologjia, mund ta shkaktojë edhe aplikimi i diuretikëve, për ç'arsye rivendoset diureza. Mekanizmi i formës jooligurike të insuficiencës akute renale nuk është mjaftueshëm i qartë. Duket se këtu, dëmtimi renal është më pak i shprehur se në formën oligurike. Kjo shihet edhe sipas rezultateve të mjekimit me diuretikë; pacientët të cilët fillojnë të urinojnë pas mjekimit të tillë e kanë më pak të shprehur dëmtimin renal, sesa ata që në këtë mjekim nuk kanë reaguar.

2. Çrregullimet e funksionit të veshkëve në insuficiencën akute

a) Çrregullimet e baraspeshës së ujit në insuficiencën akute renale

Te të sëmurët me sindromin klinik të insuficiencës akute të veshkëve, eliminimi i ujit është i zvogëluar. Oliguria ose anuria vërehet në 70-80% të të sëmurëve. Në kushtet fiziologjike, humbja ditore e ujit është rreth 800 ml; 400 ml humbin me lëkurë kurse 400 ml me frymëmarrje. Me metabolizmin endogjen krijohen rreth 300 ml ujë. Nëse marrja e lëngjeve tejkalon ndryshimin prej 500 ml, dhe nuk ka rrugë tjera me të cilat lëngu humbet prej organizmit, shkaktohet mbajtja e lëngut në indin e shkrifët, organet dhe hapësirat trupore. Mbajtja e lëngut në disa pjesë të hapësirës brendaqelizore, ku zgjerimi vëllimor është i kufizuar (p.sh. truri), do ta rrezikojë jetën e të sëmurit.

b) Çrregullimet e elektroliteve në insuficiencën akute të veshkëve

Gjatë insuficiencës akute të veshkëve, shpesh vërehet hiponatriemia. Ajo është pasojë e këtyre faktorëve: 1. Marrja e ujit është më e madhe sesa mundësia e eliminimit, 2. Prodhimi më i madh i ujit me metabolizëm endogjen, 3. Shkatërrimi i indeve liron sasi suplementare të ujit, 4. Shkatërrimi i qelizës e mundëson zëvendësimin e natriumit jashtëqelizor me kaliumin. Pra, në insuficiencën akute të veshkëve hiponatriemia së pari është pasojë e lëngut të lirë në tepricë dhe jo e deficitit të joneve të natriumit. Në formën intrarenale të insuficiencës akute renale epiteli i dëmtuar tubular nuk është në gjendje ta reabsorbojë natriumin, kështu që gjejmë sasi më të madhe të natriumit në urinë. Humbet më tepër natrium sesa në azoteminë pararenale kur parenkimi renal ende funksionalisht i aftë e ruan natriumin si kation kryesor jashtëqelizor, i cili e përcakton vëllimin e lëngut qarkullues dhe osmolalitetin e hapsirës jashtëqelizore.

Çrregullimi më i shpeshtë i baraspeshës së kaliumit në të sëmurit me insuficiencën akute të veshkëve, është hiperkaliemia. Ajo është pasojë e eliminimit të pamjaftueshëm të kaliumit, katabolizmit të rritur, acidozës dhe hipoksisë. Dëmtimet qelizore, të cilat shpesh e përcjellin insuficiencën akute renale, shkaktojnë hiperkalieminë e theksuar, për shkak të përqëndrimit të lartë të kaliumit qelizor. Pasojat klinike të hiperkaliemisë paraqiten heret kur hiperkaliemia zhvillohet shpejtë. Çrregullimet e potencialit elektrik të membranës qelizore janë më të theksuara (shih kapit. e 7-të, III).

c) Çrregullimet e balancit acido-bazik

Me metabolizmin endogjen në ditë krijohen 1 mmol/kg jone të hidrogjenit, kështu që është e nevojshme të eliminohen 50-100 mmol jone të hidrogjenit. Në insuficiencën akute të veshkëve, ekskretimi i joneve të hidrogjenit është i zvogëluar për shkak të qelizave të dëmtuara epiteliale në tubulin proksimal, si dhe zvogëlimit të zëvendësimit të joneve të hidrogjenit me natriumin e filtruar. Përqëndrimin e joneve të hidrogjenit e rrisin sulfatet, fosfatet dhe anionet organike që lirohen në katabolizmin qelizor (për shkak të përqëndrimit të lartë në hapësirën qelizore). Metabolizmi i proteinave, e më pak edhe metabolizmi i karbohidrateve dhe yndyrave, çon deri te rritja e përqëndrimit të joneve të hidrogjenit kurse ulja ditore e përqëndrimit të bikarbonateve arrinë deri në 15-20 mmol/L.

Ekskretimi i fosfateve me veshkë në insuficiencën akute të veshkëve, është i zvogëluar, andaj shpesh zhvillohet hiperfosfatemia. Rritja e përqëndrimit të fosfateve nuk është vetëm pasojë e eliminimit të

pamjaftueshëm, por zë fill edhe për shkak të dëmtimeve qelizore dhe daljes së fosfateve në hapësirën jashtëqelizore. Qysh në ditët e para të insuficiencës akute të veshkëve zhvillohet hipokalciemia. Pjesërisht shkak i kësaj është deponimi i kalciumit me fosfate në inde e pjesërisht mosndieshmëria ndaj përqëndrimit të rritur të parathormonit, gjegjësisht zvogëlimit të lirimit të kalciumit prej eshtrave.

ç) Komponimet e azotit

Zvogëlimi i funksionit ekskretues të veshkëve e rritë përqëndrimin e produkteve metabolike, të cilat tashmë ekskretohen pamjaftueshëm me urinë. Në organizëm grumbullohen kreatinina, karbamidi, acidi urik dhe metabolitet tjera. Rritja e përqëndrimit të kreatininës ditore arrinë në 40-200 mmol/L, varësisht nga shkalla e katabolizmit muskulor. Ai është sidomos i lartë në insuficiencën akute të veshkëve të shkaktuar me rabdomiolizë (shkatërrimi i masës muskulare), atëherë prej muskujve lirohet sasia e madhe e kreatininës, e cila me rrugë joenzimatike krijohet prej kreatininës muskulare.

d) Çrregullimet endokrine në insuficiencën akute të veshkëve

Në veshkë sintetizohet eritropoetina, 1,25-dihidroksikolekalciferoli, ndërsa metabolizohen hormoni paratireoid, insulina, glukagoni, gastrina, hormoni i rritjes, prolaktina, TSH, HAD, oksitocina, bradikinina dhe angiotenzina. Në pacientët me insuficiencën akute të veshkëve, tajimi i parathormonit është i rritur për shkak të hiperfosfatemisë. Rritja e përqëndrimit të fosfateve si pasojë e zvogëlimit të eliminimit në urinë, e nxitë rritjen e tajimit të parathormonit, i cili e zvogëlon reabsorbimin e fosfateve. Përqëndrimi plazmatik i insulinës, i cili në tubulin proksimal reabsorbohet dhe metabolizohet, po ashtu mund të jetë i ngritur.

3. Ndikimi i insuficiencës akute të veshkëve në organet dhe sistemet e organeve tjera

Sistemi kardiovaskular është i rrezikuar nga lëngu i tepërt, për shkak të mbajtjes së kripërave dhe ujit. Në rreth 15 deri 25% të të sëmurëve paraqitet hipertensioni sistolo-diastolik, pjesërisht nga mbajtja e lëngjeve, e pjesërisht për shkak të stimulimit të sistemit renině-angiotenzinë. Çrregullimet e ritmit të zemrës lajmërohen në 20-30% të të sëmurëve.

Komplikimet neurologjike përfshijnë ndikimin në sistemin nervor periferik dhe qendror. Lajmërohen për shkak të veprimit të toksineve uremike, çrregullimeve të elektroliteve dhe acidozës metabolike në nivelin qelizor. Çrregullimet gastrointestinale në insuficiencën akute, manifestohen me gjakderdhje për shkak të prodhimit të shtuar të gastrinës dhe stresit. Ky është shkaku i dytë i vdekshmërisë së lartë në këtë sindrom. Anemia në insuficiencën akute të veshkëve është pasojë e sintezës së zvogëluar të eritropoetinës dhe brishtësisë më të madhe të eritrociteve nga toksinet uremike. Herë-herë, ekziston trombocitopenia e cila shpjegohet me trombocitopoezë të zvogëluar në palcën kockore, por edhe me çrregullime cilësiore. Për shkak të saj, ekziston tendenca për gjakderdhje.

Infekcionet lajmërohen shpesh dhe janë shkak i vdekjes në 30-70% të rasteve. Janë pasojë e mjekimit intensiv që sjell edhe mundësinë e komplikimeve, si dhe zvogëlimin e forcave mbrojtëse të organizmit për shkak të disfunksionit të leukociteve, limfopenisë dhe reakcionit të dobësuar inflamator.

4. Fazat e përmirësimit në insuficiencën akute të veshkëve

Nëse nuk është ireversibile, insuficienca akute e veshkëve zgjatë mesatarisht 7-21 ditë. Mirëpo, mund të zgjatet edhe 3-6 muaj. Pas kësaj, rëndom pason përmirësimi, në të cilin në fazën e oligurisë lidhet faza e hershme diuretike dhe faza e vonshme diuretike me përtëritje të veshkëve (fig. 28-14).

Në fazën e hershme diuretike, gradualisht përmirësohet glomeruli dhe procesi i filtrimit çka e rritë edhe eliminimin e urinës. Mirëpo, përqëndrimi i kreatininës në plazmë fillon të zvogëlohet tek atëherë kur eliminimi i kreatininës e tejkalon prodhimin ditor të saj. Meqë funksionet tubulare përmirësohen më ngadalë sesa ato glomerulare, te disa të sëmurë mund të jetë e shprehur edhe faza e vonshme diuretike e shkaktuar me reabsorbimin e zvogëluar të Na^+ dhe ujit në tubule.

B. INSUFICIENCA KRONIKE E VESHKËVE (DËSHTIMI KRONIK I VESHKËVE)

Insuficienca kronike e veshkëve shënon dëmtimin progresiv, të papërmirësueshëm të funksioneve të veshkëve.

1. Shkallët e çrregullimit të funksioneve të veshkëve

Bazuar në peshën e dëmtimit, dallojmë disa shkallë (faza) të çrregullimit të funksionit të veshkëve (tab. 28-6).

Tabela 28-6. *Shkallat e insuficiencës kronike të veshkëve*

Shkalla	% e filtrimit glomerular
I - rezerva e ulur e veshkës	30
II - mbajtja e supstancave azotike	15
III – uremia	10
IV – uremia terminale	<5

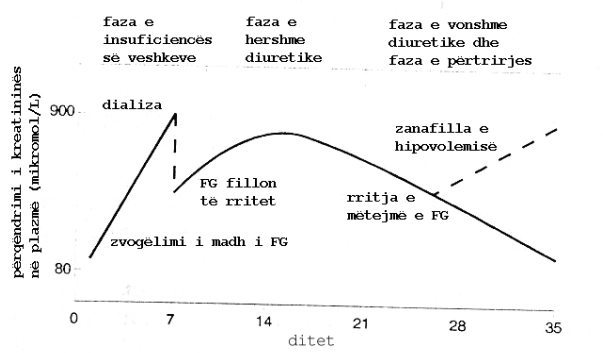


Figura 28-14. *Ndryshimet e përqëndrimeve plazmatike të kreatininës gjatë nekrozës tipike akute tubulare. FG = filtrimi glomerular.*

Në fazën e parë të insuficiencës kronike të veshkëve është e zvogëluar rezerva funksionale e veshkëve. Madhësia e filtrimit glomerular ulet në 30-50 ml/min. Pacienti nuk ka pengesa subjektive, ndërsa funksionet ekskretore, biosintetike dhe rregullative janë të ruajtura.

Në fazën e dytë është i zvogëluar funksioni ekskretues i veshkëve, kështu që komponimet e azotit (karbamidi, kreatinina e të tjerët) mbesin, andaj lajmërohet azotemia, gjegjësisht rritja e përqëndrimit të tyre plazmatik. Është e zvogëluar aftësia e ekskretimit të urinës së përqëndruar, andaj ekziston poliuria me izotermi (shih pjesën V. B2) dhe shenjat fillestare të insuficiencës së veshkëve - hipertensioni arterial dhe anemia. Lajmërohen shenjat e mostolerancës në karbohidrate (nga frenimi i sistemeve enzimatike dhe zvogëlimi i metabolizmit të insulinës), hiperuricemia (për shkak të zvogëlimit të eliminimit të acidit urik) dhe hipertrigliceridemia (zvogëlimi i aktivitetit të lipazës lipoproteinemike). Ende nuk ka pengesa subjektive, por gjatë çdo stresi më të madh, të sëmurit lehtë kalojnë në fazën e ardhshme.

Në fazën e tretë lajmërohen çrregullimet në sistemin kardiovaskular, digjestiv dhe nervor. Filtrimi glomerular është i zvogëluar në rreth 10 ml/min. Rëndom ekziston anemia e rëndë dhe hipertensioni arterial. Në këtë fazë, ende nuk ka ngritje të përqëndrimit të kaliumit në serum.

Në fazën e katërt të insuficiencës kronike të veshkëve, të quajtur edhe uremia terminale, filtrimi glomerular zvogëlohet në 5 ml/min. dhe më pak. Në pasqyrën klinike, mbizotërojnë simptomet e sindromit uremik, të cilët mund të evitohen vetëm me hemodializë.

2. Pasojat fispatologjike të insuficiencës së veshkëve

Insuficienca kronike e veshkëve i çrregullon funksionet e gati të gjitha organeve dhe sistemeve organike. Do të përshkruajmë ato që janë më të rëndësishmet në kuptimin fispatologjik.

a) Toksinet uremike

Komponimet që grumbullohen në insuficiencën kronike të veshkëve kanë efekte toksike në kafshët eksperimentale, kulturat e indeve dhe qelizave dhe tretjet enzimatike. Fakti se ushqimi i varfër me proteina e zbutë pasqyrën klinike të uremisë bënë që të mendohet se bashkëdyzimet helmuese kryesisht kanë zënë fill në proceset katabolike të proteinave dhe aminoacideve. Zbërthimi i yndyrnave dhe karbohidrateve përfundon me dioksidin e karbonit dhe ujë, të cilat mund të eliminohen me frymëmarrje dhe përmes lëkurës, kështu që këto bashkëdyzime nuk do të duhej të ndikojnë aq shumë në sëmundje. Përkundër përqëndrimeve më të larta plazmatike të kreatininës dhe karbamidit, neuropatia dhe osteodistrofia renale janë më pak të shprehura në pacientët në hemodializë peritoneale, sesa te ata në hemodializë jashtëtrupore. Kjo sugjeron në rëndësinë e komponimeve me masë të mesme molekulare (prej 300 deri në 5.000) në mesin e të cilave janë hormonet dhe toksinet tjera uremike. Për eliminimin e këtyre komponimeve, më e rëndësishme është koha në të cilën ekskretohen dhe sipërfaqja e membranës dializuese, sesa shpejtësia e qarkullimit të gjakut. Komponentet më të rëndësishme që grumbullohen në uremi janë karbamidi, kreatinina, guanidina, metilguanidina, acidi urik, cAMP, toksinet uremike prej grupit të "molekuleve të mesme", si dhe disa hormone.

Karbamidi bënë pjesë në toksinet e lehta uremike, por komponentet e guanidinës (mesprodukte në sintezën e kreatininës) janë toksine të rëndësishme. Infuzioni i metilguanidinës te qeni shkakton simptome uremike, si dhe te njeriu, edhe pse në përqëndrime më të larta sesa ato në uremi.

Përqëndrimi i cAMP në uremi është i rritur, kështu që çrregullohet agregimi i trombociteve. Përqëndrimi i amineve alifatike që krijohen në zorrë nën veprimin e baktereve, është i rritur në plazmën uremike. Sterilizimi i zorrëve me antibiotikë të spektrit të gjerë, mund ta zvogëlojë përqëndrimin e amineve alifatike dhe simptomet përcjellëse neurologjike dhe psikike. Toksiciteti in vitro, ekziston vetëm në përqëndrimin mbi atë në plazmën uremike.

Në uremi është i rritur përqëndrimi i poliamineve (putrescinet, spermidinet, sperminet). Ato e ndryshojnë aktivitetin e shumë enzimeve, si dhe e zvogëlojnë transportin e glukozës në jejunumin e mijve. Sperminet mund të frenojnë eritropoezën dhe të favorizojnë aneminë. Rritja e përqëndrimit të toksineve uremike është pasojë e zvogëlimit të funksionit ekskretues të veshkëve, si dhe katabolizmit të zvogëluar për shkak të zvogëlimit të masës së veshkëve. Në disa shembuj kemi të bëjmë me tajimin e shtuar; p.sh. parathormoni, insulina, glukagoni, hormoni i rritjes, hormoni luteinizues dhe prolaktina në uremi tajohen më intensivisht.

b) Çrregullimet uremike të funksioneve qelizore

Aktiviteti enzimatik i Na-K-ATP-azës në uremi është i zvogëluar dhe kjo e ndryshon potencialin membranor, sepse ky enzim e mundëson daljen e natriumit nga qeliza. Kur pompa Na-K është pjesërisht e frenuar, grumbullohen jonet e natriumit në qelizë. Për këtë zvogëlohet potenciali membranor, ndërsa jonet e kaliumit dalin prej hapësirës qelizore.

Dalja e kaliumit nga qeliza është më e vogël se sasia e joneve të natriumit dhe klorit në qelizë, andaj përqëndrimi i lëngut qelizor megjithatë rritet, kështu që uji hyn në qelizë dhe ajo fryhet.

c) Çrregullimi i metabolizmit të proteinave, hidrateve të karbonit dhe yndyrnave

Ekskretimi i pamjaftuar i produkteve të metabolizmit të proteinave, për shkak të insuficiencës është përgjegjës për mostolerimin e proteinave në fazën e përparuar të insuficiencës kronike të veshkëve (shih kapit. e 5-të, III). Ekskretimi i pamjaftuar i produkteve të metabolizmit proteinik, është në mesin e shkaqeve dominante të uremisë. Është shumë përgjegjëse edhe për pasqyrën klinike në fazën progresive të sëmundjes: kokëdhembja, vjellja, tuga, ndryshimet uremike nëpër lëkurë (ekskretimi i karbamidit përmes lëkurës) etj. Produktet e metabolizmit proteinik, mund të lidhen edhe me proteinat e lira, çka i largon barërat nga vendet në të cilat ato nuk janë lidhur me proteina. Kështu, shkaktohet përqëndrimi i rritur i barit të lirë në plazmë dhe mundësia e helmimit (krahas ekskretimit dhe metabolizimit të zvogëluar në parenkimin funksionalisht të dëmtuar renal). Është i zvogëluar aktiviteti i lipazës lipoproteinike, andaj zvogëlohet eliminimi i triglicerideve prej gjakut. Në anën tjetër, në insuficiencën kronike të veshkëve mund të lajmërohet hiperinsulinizmi (është i zvogëluar metabolizimi i tij në tubulet proksimale). Me veprimin e tyre lipogjen, ai mund ta rritë sintezën e triglicerideve. Hipertrigliceridemia në insufuciencën kronike të veshkëve është një prej faktorëve të frekuencës së lartë të aterosklerozës së parakohshme (shih kapit. e 5-të, II).

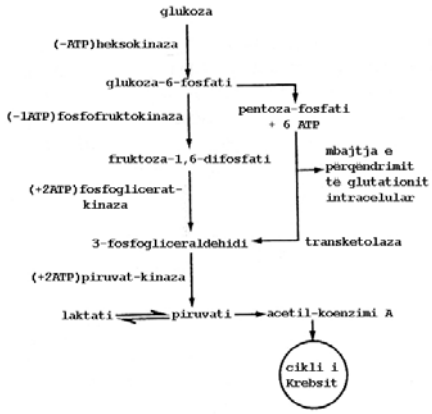


Figura 28-15. *Frenimi i metabolizmit të glukozës në uremi. Janë të nënvizuar enzimet, aktiviteti i të cilëve është i zvogëluar.*

Çrregullimi i metabolizmit të hidrateve të karbonit, është pasojë e pandieshmërisë së indeve periferike ndaj insulinës (toksinet uremike, duket se bllokojnë vendet receptore të qelizës për insulinë), pra është e pamjaftuar bartja e glukozës në qeliza. Jo rrallë është lehtë i rritur përqëndrimi i glukozës në plazmë. Nuk shihen hiperglikemitë e rënda dhe dekompensimi i sëmundjes së sheqerit në kuptimin e ketoacidozës, andaj flasim për pseudodiabetin azotemik. Përqëndrimi i insulinës përndryshe është lehtë i rritur për shkak të zbërthimit të zvogëluar. Vërehet edhe frenimi i enzimeve glukolitikë (fig. 28-15).

ç) Çrregullimi i ekuilibrit të ujit dhe natriumit

Aftësia e zvogëluar për përqëndrimin e urinës është njëri prej simptomeve të parë në insuficiencën kronike të veshkëve. Lajmërohet gjatë uljes së filtrimit glomerular në 30 ml/min. dhe manifestohet me poliuri të përcjellë me izostenuri. Ky çrregullim është përshkruar hollësisht në kapitullin vijues. Kompensimi i pamjaftuar i humbjes së lëngut mund ta keqësojë funksionin ekzistues të veshkëve. Në anën tjetër organizmi është i ndieshëm në ngarkimin e papritur me ujë. Marrja e tepërt e ujit që për një kohë të shkurtër nuk mund të eliminohet, shkakton insuficiencë kardiake kongjestive, hipertension dhe edemë. Zvogëlimi i filtrimit glomerular të natriumit në insuficiencën kronike të veshkëve, është i përcjellë me reabsorbimin e zvogëluar. Në insuficiencën e përparuar kronike të veshkëve, ato për shkak të zvogëlimit të filtrimit glomerular, megjithatë mbajnë jonet e natriumit, kështu që rritet ngecja e lëngut dhe hipertensioni arterial.

d) Çrregullimi i ekuilibrit të kaliumit

Edhe pse çrregullimet e ekuilibrit të kaliumit lajmërohen edhe në fazat më të hershme të insuficiencës kronike të veshkëve, simptomet klinike nuk lajmërohen kryesisht, derisa filtrimi glomerular nuk zvogëlohet në 5 ml/min. Çdo ngarkim me kalium, me ushqim apo me dëmtim të indeve, shkakton rritjet e papritura të përqëndrimit të kaliumit në plazmë, gjë që e rrezikon pacientin, sepse ai nuk mund të tolerojë tepricën e kaliumit. Eliminimi i pamjaftueshëm i kaliumit lajmërohet vonë, sepse kaliumi nën veprimin e aldosteronit arrinë të ekskretohet në nefronin distal dhe kolon. Pacientët me insuficiencë kronike të veshkëve, veçanërisht janë të ndieshëm në aplikimin e diuretikëve që kursejnë kaliumin. Në rastin e aplikimit jokritik, këta më tej mund të shkaktojnë hiperkalieminë e cila e rrezikon jetën e pacientit. Zbritja e papritur e pH po ashtu mund të shkaktojë daljen e kaliumit prej qelizës. Në rastin e rënies së pH në gjak prej 0,1 shkaktohet ngritja e përqëndrimit plazmatik të kaliumit për 0,6 mmol/L.

Përqëndrimi i lartë i kaliumit në plazmë, pa ngarkim me kalium (me acidozë, oliguri apo dëmtim të indeve), flet për hipoaldosteronizmin hiporeninemik. Ky sindrom shënohet me insuficiencën mesatare të veshkëve dhe sëmundjen e sheqerit, si

dhe me hiperkaliemi dhe acidozën metabolike, që nuk korespondon me shkallën e rëndë të dëmtimit të indit të veshkës.

Në insuficiencën kronike të veshkës, hipokaliemia është e rrallë. Rëndom është pasojë e marrjes së pamjaftuar, humbjes së shtuar me zorrë, ose aplikimit të diuretikëve. Ndonjëherë (rrallë) është pasojë e mbajtjes së pamjaftuar të kaliumit në poliuri për shkak të insuficiencës kronike të veshkëve.

e) Çrregullimet e ekuilibrit acido-bazik

Me përparimin e insuficiencës së veshkëve, numri i zvogëluar i nefroneve ende funksionalisht të aftë ("hipoteza e nefroneve të padëmtuara") e rritë reabsorbimin e bikarbonateve të filtruara dhe sekretimin e joneve të hidrogjenit duke kompensuar në këtë mënyrë nefronet që janë dëmtuar. Veshkët, puferët intracelular dhe frymëmarrja e pengojnë acidozën, derisa madhësia e filtrimit glomerular të mos zvogëlohet në 20 ml/min. Humbja e mëtejme e funksionit të nefroneve të mbetur, ka për pasojë sintezën e pamjaftuar të amoniakut pranë zvogëlimit të regjenerimit të bikarbonateve, ndërsa për shkak të mbajtjes së fosfateve, sulfateve dhe anioneve të acideve organike zhvillohet acidoza me tepricën anionike. Zhvillimi i acidozës metabolike për shkak të eliminimit të pamjaftuar të joneve të hidrogjenit, ka për pasojë zvogëlimin e përqëndrimit plazmatik të bikarbonateve. Me përparimin e acidozës, me qëllim të aktivitetit puferik lirohen kripërat alkalike prej eshtrave - karbonati dhe fosfati i kalciumit.

f) Çrregullimi i ekuilibrit të kaliumit dhe fosfateve dhe çrregullimi i sistemit kockor

Kur filtrimi glomerular zvogëlohet në 25% të vlerës normale ose edhe më pak, shkaktohet ngecja renale e fosfateve. Për shkak të hiperfosfatemisë dhe deficitit të parenkimit të veshkës, zvogëlohet prodhimi i $1,25(OH)_2D_3$. Zvogëlimi i pastajmë i përqëndrimit të kalciumit e nxitë tajimin e PTH. Këta janë faktorët kryesorë të çrregullimit të sistemit kockor në uremi (osteodistrofia renale, shih kapit. e 7-të, VI. C).

g) Çrregullimet hematologjike në uremi

Anemia normocitare, normokrome dhe joregjenerative me përqëndrim të hemoglobinës prej 50 deri 70 g/L është përcjellëse e rregullt e fazës përfundimtare të insuficiencës kronike të veshkëve. Shkaqet kryesore të anemisë janë:

1) Krijimi i zvogëluar i eritropoetinës, për shkak të humbjes së parenkimit të veshkës,

2) Ngadalësimi i eritropoezës për shkak të mosndieshmërisë relative të brezit eritroid në eritropoetinë në mesin uremik.

3) Hemoliza e kushtëzuar me helmet uremike, të cilat e dëmtojnë funksionin e membranës eritrocitare (pompën Na-K). Hemolizën e favorizojnë edhe mikroangiopatia, zvogëlimi i aktivitetit të rrugës fosfoglukonate, rigjiditeti i membranës qelizore dhe në disa të sëmurë hipersplenizmi.

Keqësimit të anemisë i kontribuon deficiti i folateve dhe hekurit, malnutricioni, hiperparatireoza dytësore, gjakderdhja, infekcioni dhe barërat. Insuficienca terminale e veshkëve rregullisht përcillet me zvogëlimin e numrit të gjithëmbarshëm të limfociteve T dhe B. Shprehimisht është i dëmtuar imuniteti qelizor e diç më pak edhe ai humoral. Ky është njëri prej shkaqeve qenësore të predispozitës së këtyre të sëmurëve ndaj infeksionit. Predispozicioni për gjakderdhje është jashtëzakonisht i shpeshtë, që kushtëzohet me çrregullimin e funksionit të trombociteve. Kjo manifestohet me zgjatjen e kohës së gjakderdhjes, zvogëlimin e adhezionit dhe agregimit të trombociteve, dëmtimin e reakcionit të lirimit të faktorëve trombocitarë, si dhe me aktivitetin e zvogëluar të fatorit III trombocitar. Abnormalitetet e cekura të trombociteve janë të kushtëzuara me rritjen e përqëndrimit të cAMP, kurse te disa të sëmurë me trombocitopeni.

h) Çrregullimet e sistemeve tjera organike

Çrregullimet hormonale, përveç çrregullimeve tash më të përshkruara të PTH në uremi janë të shpeshta, por rrallë herë kanë rëndësi të madhe. Është i zvogëluar përqëndrimi periferik i hormonit të tireoidesë (posaçërisht trijodtironinës), por metabolizmi bazal është në kufi normal. Te meshkujtë spermatogjeneza është e dëmtuar, është i zvogëluar libido dhe potenca kurse te femrat e pamjekuara, jashtëzakonisht është i rrallë mbarësimi i cili gjithmonë përcillet me dështim. *Çrregullimet gastrointestinale* lajmërohen përgjatë tërë traktit digjestiv duke filluar nga stomatiti dhe ragadet në buzë, të kushtëzuara me tharjen e mukozës dhe me amoniakun e krijuar me ybërthimin e karbamidit, deri te sëmundja më e shpeshtë e ulkusit, por e cila nuk është në përputhje të qartë me hipergastrineminë dhe hiperkalcieminë, të cilat hasen në një numër të të sëmurëve uremikë. Pankreatiti akut, recidivues dhe kronik lajmërohen në uremikët hiperkalciemikë (hiperparatireoza dytësore dhe tretësore), për shkak të sekretimit dhe deponimit të kalciumit në tubule. Enterokoliti në ureminë e avancuar është pasojë e ndryshimeve ishemike dhe toksike të mukozës së zorrëve.

Insuficienca kardiake është dukuri e shpeshtë, e kushtëzuar me ngecjen e ujit dhe kripërave (ngarkesa vëllimore), pastaj hipertensioni (ngarkesa me shtypje).

Formë e veçantë e ngecjes në mushkëri janë *mushkëritë uremike*, me stazë të dyanshme perihilare, si krahët e fluturës, të kushtëzuara me helmet metabolike dhe me osmolalitetin e ndryshuar por hasen edhe pa ngarkesë më të madhe vëllimore.

Perikarditi hemoragjik eksudativ është përcjellës i shpeshtë i uremisë së avancuar, mund të lajmërohet

eksudimi edhe në hapësirat tjera seroze (poliseroziti uremik).

Çrregullimet e shumëta të metabolizmit të karbohidrateve, yndyrnave, si dhe hipertensioni shkaktojnë *aterosklerozën* e shpejtuar.

Në ureminë e avancuar gjejmë edhe çrregullime të *sistemit nervor qendror*, më së shpeshti ekscitimin apo depresionin e vetëdijes. Janë të kushtëzuara në mënyrë parësore me çrregullime osmotike dhe acido-bazike. Lajmërohen edhe simptomet ekstrapiramidale, si dhe neuropatitë periferike, në fillim senzorike e më vonë edhe motorike.

V. Çrregullimet e sasisë dhe përmbajtjes së urinës

Sasia e urinës së ekskretuar varet nga ndryshimi në mes sasisë së filtrimit glomerular dhe reabsorbimit tubular, kështu që me përcaktimin e vet vëllimit të urinës së ekskretuar, nuk mund të vërtetohet se a funksionojnë veshkët normalisht. Në sëmundjen e rëndë të veshkëve, filtrimi glomerular p.sh. prej atij normal 180 L/ditë, mund të zvogëlohet në 10 L/ditë. Nëse në këtë rast, 9,5 L reabsorbohen, do të eliminohen 500 ml (në vend të 1-2 L normale), gjegjësisht i sëmuri do të jetë oligurik. Mirëpo, nëse reabsorbohen vetëm 8 L, do të eliminohen 2 L urinë, kurse i sëmuri do të ketë insuficiencë të avancuar të veshkëve. Sa lëng do të reabsorbohet, gjegjësisht do të eliminohen me urinë, varet nga veprimi i mekanizmave adaptues, të cilët kyçen për shkak të zvogëlimit të filtrimit glomerular dhe nga vlera funksionale e tubuleve. Përcaktimi i vëllimit të urinës së eliminuar ka vlerën e vet diagnostike, vetëm atëherë kur njëkohësisht përcaktohet edhe përbërja e saj dhe vlerësohet funksioni i glomeruleve dhe tubuleve.

A. OLIGURITË

Oliguria është zvogëlim i diurezës nën 400 ml urinë në ditë. Mund të jetë pararenale, renale ose postrenale.

1. Oliguritë pararenale

Faktori themelor pararenal, i cili ndikon në sasinë dhe përmbajtjen e urinës është qarkullimi renal i gjakut, andaj oligurinë do ta shkaktojnë të gjitha gjendjet që zvogëlojnë vëllimin e plazmës apo shkaktojnë reabsorbimin më të madh të lëngut në tubule.

Shumica e këtyre faktorëve pararenalë (të përshkruar në pjesën I), e zvogëlojnë qarkullimin e gjakut nëpër të gjitha indet, e disa shkaktojnë isheminë selektive të veshkëve (sindromi hepatorenal, ngushtimi i dyanshëm apo i njëanshëm i a renalis). Për shkak të zvogëlimit të filtrimit glomerular dhe veprimit të mekanizmave kompensatorë, të cilët tentojnë ta rrisin vëllimin minutor të zemrës (aktivizimi i reflekseve cirkulatore, sistemit reninë-angiotenzinë, aldosteronit dhe HAD), paraqiten ndryshimet reliativisht karakteristike në sasinë dhe përmbajtjen e urinës. Eliminohen më pak se 400 ml urinë në ditë, në të cilën ka më pak se 20 mmol/L Na^+. Për shkak të efektit të HAD, përqëndrimi i urinës është më i madh se 500 mmol/kg, ndërsa reabsorbohet edhe më tepër karbamid, kështu që raporti i përqëndrimit të karbamidit dhe kreatininës në plazmë bëhet më i lartë se 40:1 (tab. 28-2).

Formë e veçantë e oligurisë pararenale mund të zërë fill për shkak të tajimit të tepruar të HAD, për shkak të ngacmimit të bërthamave supraoptike (dhëmbja, emocionet, nikotina, morfina dhe materiet kolinergjike, lëndimi i kokës, meningjitet) ose prodhimi ektopik i HAD (karcinomat e bronkeve dhe të pankreasit, tumorët në bazë të trurit). Reabsorbimi më i madh i ujit në tubulet distale dhe mbledhëse e rritë vëllimin e lëngut të trupit dhe shtypjen arteriale të gjakut, gjë që shpejtë e mbizotëron veprimin e HAD dhe e normalizon ekskretimin e urinës. Mirëpo, hipervolemia e frenon tajimin e aldosteronit andaj me kohë humbet gjithnjë e më shumë Na^+ (shih kapit. e 9-të, V. B2). Hiponatriemia e krijuar mund të shkaktojë fibrilimin e zemrës.

Oliguritë që zënë fill për shkak të aldosteronizmit parësor gjithashtu janë të përkohshme, sepse reabsorbimi i tepërt i kripës gjithashtu rritë vëllimin e plazmës dhe shtypjen arteriale, e cila e rritë filtrimin glomerular dhe e normalizon diurezën. Përveç tendencës së hipernatriemisë, tajimi i tepërt i aldosteronit mund të shkaktojë edhe hipokalieminë, e cila pas zgjatjes më të gjatë, shkakton nefropatinë hipokaliemike.

2. Oliguritë renale

Në të gjitha sëmundjet e veshkëve, filtrimi glomerular heret a vonë zvogëlohet për shkak të faktorëve të cilët në mënyrë parësore apo dytësore dëmtojnë glomerulet (për shkak të zvogëlimit të qarkullimit të gjakut ose rritjes së shtypjes në kapsulën e Bowmanit zvogëlohet sipërfaqja e përgjithshme filtruese apo shtypja filtruese). Në këtë rast, mund të goditen funksionet e të gjitha nefroneve, andaj filtrimi glomerular zvogëlohet në çdo nefron. Mirëpo, kur sëmundja zhvillohet në njërën anë, ose shkatërrohen vetëm disa nefrone, të tjerët hipertrofohen, pastaj filtrimi glomerular në ta mund edhe të rritet, edhe pse filtrimi i tërësishëm glomerular është i zvogëluar. Sa do të krijohet urinë në kushte të tilla dhe çfarëdo të jetë përbërja e saj, varet nga ajo se sa është i ruajtur sistemi tubular.

Zvogëlimi i filtrimit glomerular i të gjitha nefroneve me ruajtjen e funksionit tubular, shkakton humbjen e ekuilibrit glomerulotubular me dominim të tubuleve, kështu që për shkak të absorbimit të shtuar të ujit dhe kripërave zhvillohet oliguria. Përqëndrimi i urinës është mbi 500 mmol/kg (pesha specifike 1023). Përmbajtja e Na^+ në urinë është e vogël (<20 mmol.L). Meqë për

shkak të veprimit të HAD reabsorbohet më shumë karbamidi, raporti i përqëndrimit të karbamidit dhe kreatininës në plazmë është më i madh se 40:1. Ecuri të këtillë rëndom kanë sëmundjet akute glomerulare, mbyllja jo e plotë e arteries renale, por edhe shumica e sëmundjeve pararenale dhe mbylljet akute të rrugëve urinare.

Kur filtrimi glomerular zvogëlohet në çdo nefron, krahas dëmtimit të njëkohshëm të funksioneve të tubuleve (p.sh. në nekrozën akute tubulare), me urinë humbet mbi 40 mmol/L Na^+. Meqë urina nuk mund të dendësohet, përqëndrimi i afrohet përqëndrimit të plazmës (300 mmol/kg, izostenuria). Raportet e përqëndrimit të karbamidit dhe kreatininës në plazmë janë në mes 20 dhe 40:1 ose më ulët. Në fazën akute, rëndom ndodhë oliguria, sepse nëpër tubulet e dëmtuara lëngu rrjedh në intersticium, por shkaktohet edhe mbyllja e tubuleve me epitel nekrotik dhe tajimi i materieve vazokonstriktive, të cilat edhe më shumë e zvogëlojnë filtrimin glomerular.

Oliguria zë fill edhe në fazat terminale të sëmundjes kronike të veshkëve, kur numri i nefroneve zvogëlohet dukshëm.

3. Oliguritë postrenale

Shkaku më i shpeshtë i oligurisë postrenale janë pengesat në rrugët eferente (shih pjesën III). Ndërprerjen e plotë, ose gati të plotë të ekskretimit të urinës (anurinë), mund ta shkaktojë bllokada bilaterale në ureterë, apo ardhja e urinës vetëm prej njërës veshkë funksionale. Mirëpo, gjatë bllokadave jo të plota të rrjedhës së urinës, vëllimi i urinës mund të jetë minimal ose mund të rritet për shkak të zvogëlimit të aftësisë së veshkës hidronefrotike që ta dendësojë urinën. Obstrukcionet kronike të rrjedhës së urinës shkaktojnë humbje progresive të funksioneve renale dhe oliguri të tipit renal.

B. POLIURITË

1. Poliuritë pararenale

Poliurinë mund ta shkaktojë çdo faktorë pararenal, i cili e rritë qarkullimin e gjakut nëpër veshkë (shtypja më e lartë filtruese), ose e zvogëlon reabsorbimin e lëngut në tubule.

Polidipsia parësore është marrja e lëngut në sasi të madhe e kushtëzuar në mënyrë psikogjene, çka e rritë vëllimin e lëngut trupor dhe e hollon plazmën. Për shkak të tajimit të zvogëluar të HAD, ekskretohet sasia më e madhe e urinës së holluar. Urina hollohet edhe më tepër se në diabetin insipid, sepse për shkak të rritjes së vëllimit të lëngjeve trupore, zvogëlohet përqëndrimi i lëngjeve në palcën veshkore. Kjo ndodhë për shkak të reabsorbimit më të vogël të Na^+ dhe Cl^- në pjesën ascendente të anzës së Henleut dhe për shkak të qarkullimit më të madh të gjakut nëpë vaza rekta, çka i kontribuon "shpërlarjes" së palcës.

Në tipin qendror të diabetit insipid poliuria zë fill për shkak se në qendrën supraoptike nuk krijohet sasia e nevojshme e HAD. Çrregullimi mund të jetë i trashëguar ose i shkaktuar me hipofizektomi, me lezion, me tumor, apo me inflamacion në hipotalamus.

Poliuritë mund t`i shkaktojnë edhe çrregullimet pararenale, të cilat e shkaktojnë diurezën osmotike. P.sh. në diabet nga hiperglikemia shumë më tepër glukozë filtrohet në tubule, kështu që tejkalohet maksimumi transportues për glukozë. Glukozuria shkakton poliurinë. Me mekanizma të ngjashëm zhvillohet poliuria, edhe pas filtrimit më të madh të karbamidit (që mund të jetë pasojë e marrjes më të madhe të proteinave, ps.h. me të ushqyerit përmes sondës gastrike) apo materieve tjera që nuk reabsorbohen në tubule (saharoza, manitoli, mjetet e kontrastit radiografik).

2. Poliuritë renale

Në sëmundjet kronike të veshkëve, filtrimi glomerular zvogëlohet për shkak të shkatërrimit të numrit gjithnjë e më të madh të nefroneve funksionale. Ngarkimi osmotik i veshkëve, shpërndahet në numër gjithnjë e më të vogël të nefroneve. Në nefronet e mbetura rritet filtrimi glomerular, kështu që paraqitet joekuilibri glomerulotubular me dominimin e glomeruleve. Qarkullimi i shpejtësuar i lëngjeve nëpër tubule, krahas veprimit të mekanizmit adaptues shkakton poliuri. Reabsorbimi i Na^+ zvogëlohet (40 mmol/L në urinë), ndërsa rritet ekskretimi i produkteve të mbeturinave. Supstancat e ekskretuara "tërheqin", në mënyrë osmotike sasitë gjegjëse të ujit. Për shkak të këtyre çrregullimeve, veshka humbë aftësinë e dendësimit dhe hollimit të urinës, zë fill *izostenuria*, gjegjësisht përqëndrimi i urinës bëhet i ngjashëm me përqëndrimin e plazmës (rreth 300 mmol/kg, pesha specifike e urinës është 1010). Përveç diurezës osmotike, kësaj gjendjeje i kontribuon edhe shkatërrimi i palcës së veshkës dhe veprimi toksik i uremisë, e cila pengon reagimin e pjesëve përfundimtare të nefroneve në HAD.

Poliuritë janë më të shpeshta në të gjitha llojet e sëmundjeve tubulointersticiale kronike, e sidomos në nefropatitë hipokaliemike dhe hiperkalciemike, si dhe në nefropatitë e shkaktuara me barëra (litium, tetraciklinet, anestetikët) dhe helmet. Në këto gjendje tubulet distale dhe mbledhëse bëhen të pandieshme në veprimin e HAD (format e fituara të diabetit insipid renal).

Poliuritë mund të lajmërohen edhe në sëmundjet e trashëguara në të cilat pjesët përfundimtare të nefroneve nuk përgjigjen në HAD (format kongjenitale të diabetit insipid renal).

Poliuria lajmërohet edhe në fazën diuretike, edhe në fazën e shërimit prej insuficiencës akute të veshkëve. Funksionet e glomeruleve, në të vërtetë rimëkëmben më shpejtë sesa funksionet e tubuleve, andaj për shkak të joekuilibrit glomerulo-tubular dhe sasisë më të madhe të kripërave të paabsorbuara zhvillohet diureza osmotike me poliuri. Poliuria e ngjashme e shkaktuar nga

natriureza e rritur, shfaqet te disa sëmundje tubulo-intersticiale, sëmundjet e palcës së veshkëve dhe në sindromin e Bartterit.

Sëmundjet renale që shkaktojnë poliurinë, shumë shpesh janë të përcjellura me nikturi (nokturia), gjegjësisht nevoja për urinim të natës. Ndonjëherë nikturia i paraprinë lajmërimit të poliurisë, sepse për shkak të pamundësisë së dendësimit të urinës, së pari natën tejkalohet kapaciteti i fshikëzës urinare.

Zanafillës së nikturisë i kontribuon edhe pozita e shtrirë e pacientit, sidomos kur sëmundja e veshkës përcillet me gjendjet që shkaktojnë formimin e edemeve (insuficienca kongjestive e zemrës, ciroza e mëlçisë, sindromi nefrotik). Për shkak të ndryshimit të shtypjeve hidrostatike në pozitën e shtrirë, shkaktohet absorbimi i lëngut, i cili gjatë ditës është grumbulluar në pjesët e poshtme të trupit: për shkak të rritjes së mbushjes venoze dhe vëllimit minutor të zemrës, kjo mundëson krijimin më të madh të urinës.

3. Poliuritë postrenale

Poliuritë e tipit postrenal mund të shihen te pacientët rrugët urinare të të cilëve nuk janë bllokuar tërësisht, e në të cilët për shkak të stazës së urinës, megjithatë është shkaktuar shkatërrimi i indit të veshkës. Nga ndryshimet e funksionit të pjesëve distale të nefroneve dhe palcës, urina e tillë nuk mund të përqëndrohet as të thartësohet, por përmbanë mbi 20 mmol/L Na^+.

Poliuria përmes së cilës ekskretohet urina e grumbulluar, zë fill menjëherë pas heqjes së pengesës në rrugët eferente (shih pjesën III).

C. ÇRREGULLIMET E PËRBËRJES SË URINËS

Analiza e përbërjes së urinës është metoda më e rëndësishme diagnsotike joinvazive klinike, e cila realisht nuk mund të caktojë peshën e sëmundjes, por mund të na udhëzojë në aplikimin e procedurave specifike diagnostike. Gjithmonë bëhet në mostrën e urinës së freskët, 30-60 min. pas urinimit. Urina centrifugohet, supernatanti ndahet nga fundërrina dhe që të dy ekzaminohen me kujdes.

1. Proteinuria

Në kushte normale me urinë nuk ekskretohen më tepër se 150 mg proteina në ditë. Nga kjo, 10-15 mg e përbën albumina, kurse pjesën tjetër proteinat e ndryshme plazmatike me masë të vogël molekulare dhe glukoproteinat që i prodhojnë qelizat tubulare të veshkëve. Në mesin e tyre më së shumëti është i përfaqësuar mukoproteina e Tamm-Horsfall-it (uromukoidi), të cilën e prodhojnë qelizat e pjesëve ascendente të anzës së Henleut dhe tubulave distale.

Nëse në urinë ka mbi 150 mg proteina në ditë, flitet për proteinurinë e kur ka mbi 3,5 g proteina në ditë, proteinuria është masive.

Mirëpo, gjetja e proteinave në urinë kërkon edhe përcaktimin e madhësisë së proteinurisë. Analiza sasiore bëhet në mostrën e urinës së mbledhur për 24 h. Ekskretimi i mbi 2 g proteinave në ditë flet për sëmundje sërioze të veshkëve. Mirëpo, sasia e proteinave të ekskretuara varet edhe nga madhësia e filtrimit glomerular dhe nga përqëndrimi i proteinave në plazmë, andaj proteinuria mund të zvogëlohet paradoksalisht kur për shkak të sëmundjeve të avansuara të veshkëve dukshëm zvogëlohen këto dy parametra.

a) Proteinuritë glomerulare

Dëmtimi i qelizave glomerulare (shih më lartë), mes tjerash shkakton edhe lirimin e neuraminidazës lizozomike, enzim i cili prej sialoglukoproteinave anionike dhe heparan sulfat-proteoglikanit i shkëputë molekulat me ngarkesë negative të acidit sialinik gjë që shkakton jo vetëm kalimin transmembranor të intensifikuar të albuminës me ngarkesë negative, por edhe humbjen e proteinave të tjera me masë të vogël molekulare (proteinuria është selektive).

Dëmtimet më të mëdha që godasin tërë membranën bazale shkaktojnë humbjen e albumineve dhe proteinave më të mëdha (proteinuria joselektive). Llojin e këtyre proteinave glomerulare, mund ta vërtetojmë me elektro-forezën e proteinave të urinës, si dhe me ekzaminimin e klirensit diferencial proteinik. Ky është raporti midis klirensit të IgG (M_r 150.000) dhe klirensit të transferinës (M_r 90.000). Nëse raporti është më i vogël se 0,2, proteinuria është selektive, kurse nëse është mbi 0,2, ajo është joselektive. (Në nefrozën lipoide ku ndryshimet janë minimale, raporti është më i vogël se 0,1, në nefro-patinë kronike membranoze është 0,1-0,2, ndërsa në glo-merulonefrozat membrano-proliferative është mbi 0,2).

Neuraminidaza e liruar nuk i shkëputë vetëm mole-kulat e acidit sialinik nga sipërfaqja e fenestrave endo-teliale dhe pedicelave podocitare, por edhe molekulat e acidit sialinik përmes të cilave lamina densa e membra-nës bazale glomerulare është fortë e lidhur për lamina rara interna dhe eksterna, prej nga varet integriteti i barierës filtruese glomerulare. Humbja e këtyre moleku-lave të acidit sialinik e shkaktuar me neuraminidazë, shkakton ndarjen e laminave të cekura dhe përshkue-shmërinë më të madhe të membranës glomerulare.

b) Proteinuritë tubulare

Në kushtet normale, tubulet i reabsorbojnë gati të gjitha proteinat e plazmës, të cilat për shkak të M_r të vogël janë filtruar në glomerule (mikroglobulina β_2, lizozomet). Gjatë dëmtimit të tubuleve shfaqet proteinuria në të cilën këto proteina të vogla humben më shumë sesa albuminet. Meqë nuk ka hipoalbuminemi, proteinurinë tubulare nuk e përcjellin edemet as çrregullimet e lipideve.

Proteinuria tubulare mund të gjendet në sindromin e Fankonit, në të gjitha sëmundjet kronike tubulointersticiale, në nefrosklerozë dhe në leukeminë akute monomielocitare me lizozimuri.

c) Proteinuritë vërshuese

Proteinuritë vërshuese zënë fill pranë funksionit normal të veshkëve, sepse veshka është e vërshuar nga sasia e madhe e proteinave të gjakut me M_r të vogël. Këto proteina filtrohen dhe lajmërohen në urinë. Shembull janë plazmocitomi ku prodhohen pa kontroll imunoglobulinet me shumë vargje të lehta, të lira dhe çrregullimet hemolitike ku hemoglobina arrinë në gjak. Vargjet e lehta të imunoglobulineve që lajmërohen në urinë, quhen proteinat e Bence-Jonesit. Hemoglobinuria është lajmërimi i hemoglobinës në urinë.

ç) Proteinuritë tjera

Në madhësinë e filtrimit të makromolekulave ndikojnë edhe ndryshimet në qarkullimin e gjakut në veshkë, të cilat nuk ndikojnë në sasinë e filtrimit glomerular. Në isheminë e veshkës mund të mbahet filtrimi normal glomerular, për shkak të konstrikcionit kryesisht të arteriolës aferente. Meqë lëngu pa proteina filtrohet normalisht, proteinat e mbetura përqëndrohen në kapilaret glomerulare. Për shkak të zhvillimit të gradientit koncentrues, ato difundojnë pasivisht nëpër membranën filtruese, kështu që zë fill proteinuria. Me këtë mekanizëm, me gjasë zënë fill proteinuritë mesatare, të cilat paraqiten gjatë punës muskulare, etheve dhe insuficiencës kongjestive të zemrës, gjegjësisht në gjendjet ku rriten përqëndrimet plazmatike të kateholamineve dhe angiotenzinës II.

Mekanizmi i ngjashëm patogjenik është përgjegjës edhe për proteinuritë ortostatike ose posturale, të cilat në 2-5% të të rriturve manifestohen vetëm kur qëndrojnë në këmbë. Aktivizimi i simpatikusit dhe angiotenzinës II, këtu bëhet nga zvogëlimi i vëllimit të zemrës, i cili është i shkaktuar me grumbullimin e gjakut në venat e ekstremiteteve të poshtme. Gjendjet e tilla rëndom janë kalimtare dhe nuk janë shenjë e sëmundjeve të veshkëve.

2. Çrregullimet tjera të përbërjes së urinës

Urina normale është e ngjyrosur me ngjyrë të verdhë në të qelët, për shkak të urokromit dhe pigmentëve të tjerë. Ngjyra më e qelët flet për hollim, kurse ajo e errëta për dendësimin e urinës.

Ndonjëherë ngjyra e urinës bëhet e bardhë (për shkak të piurisë, apo prezencës së kristaleve fosfatike), e zezë (tajimi i melaninës nga melanomi, me rastin e alkaptonurisë, çrregullimi i trashëguar i katabolizmit të tirozinës, ku me urinë eliminohet sasia e madhe e acidit homogentizinik), ose e kuqe e mbyllët (hematuria, hemoglobinuria, mioglobinuria ose porfiria). Nëse pas centrifugimit të urinës supernatanti kthjelltësohet kurse sedimenti mbetet i kuq, flitet për hematuri e nëse supernatanti mbetet i kuq në të mbyllët, mund të flitet për hemoglobinuri, mioglobinuri ose porfiri.

3. Sedimenti abnormal i urinës

Pas centrifugimit të urinës normale, në sediment mund të gjenden 0-2 leukocite dhe 0-2 eritrocite në fushën mikroskopike me zmadhim të madh (x 400), si dhe nga një cilindër hialin në 10-20 fusha mikroskopike me zmadhim të vogël. E llogaritur në sasi ditore të urinës, kjo është një milion eritrocite, 2-3 milion leukocite dhe qeliza epiteliale, si dhe rreth 10.000 cilindra hialine.

a) Qelizat

Eritrocitet, leukocitet dhe qelizat epiteliale në sedimentin e urinës mund të vijnë nga të gjitha pjesët e sistemit urinar. Kur të lajmërohen në formë të cilindrave (eritrocitarë, leukocitarë dhe granulocitarë), gjithmonë janë me origjinë renale (fig. 28-16).

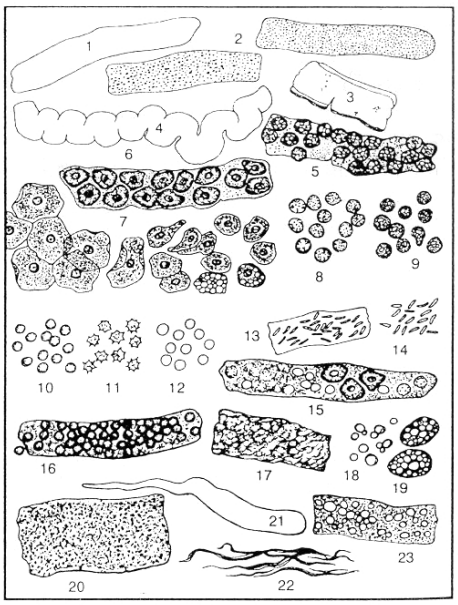


Figura 28-16. *Përbërësit e sedimentit të urinës. 1. cilindrat hialin, 2. cilindrat granularë, 3. cilindrat dyllorë, 4. cilindri i lakuar hialin, 5. cilindri leukocitar, 6. cilindri epitelial, 7. qelizat epiteliale, 8. leukocitet normale, 9. leukocitet pas përpunimit të sedimentit me acid, 10. eritrocitet e freskëta, 11. eritrocitet e dhëmbëzuara, 12. hijet e eritrociteve, 13. cilindrat bakterialë, 14. bakteriet, 15. cilindri i përzier qelizor, 16. cilindri eritrocitar, 17. cilindri i gjakut, 18. pikat e lira të yndyrës, 19. trupëzat ovale yndyrore, 20. cilindri i gjerë, 21. cilindroidi. 22. fijet e mukusit, 23. cilindri yndyror.*

Në hematurinë glomerulare, eritrocitet hyjnë në filtrat nëpër membranën e dëmtuar, apo të rupturuar glomerulare. Meqë tash ngelin më gjatë në urinën acidike, prej hemoglobinës formohet sasi e madhe e methemoglobinës, e cila e ngjyros urinën në të kuqe të mbyllët. Në rastin e gjakderdhjeve ekstraglomerulare, kontakti i gjakut me urinë është më i shkurtë, kështu që urina është me ngjyrë të kuqe më të qelët. Hematuria në kombinim me proteinurinë, ose me sasi më të madhe të cilindrave gjithmonë është me origjinë veshkore. Hematurinë renale më shpesh e shkaktojnë glomerulonefriti, dëmtimet tubulo-intersticiale dhe vaskulitet që dëmtojnë qarkullimin në nefron.

Hematuria ekstrarenale mund të vijë nga ureteri, fëshikëza urinare, prostata ose uretra. Në rastin e lëndimit të uretrës, gjaku rëndom lajmërohet në currjelin e parë të urinës gjatë urinimit, ndërsa në rastin e anomalive në regjionin e trigonumit, në currjelet përfundimtare. Prezenca e përhershme e gjakut gjatë urinimit flet për gjakderdhjen me origjinë nga veshkët, ureteri ose fëshikëza urinare. Hematuria në kombinim me leukociturinë (piuria), ose lajmërimi i piurisë së izoluar flet për infekcion, çka edhe vërtetohet me gjetjen e mbi 10^5 bakterie në 1 ml urinë. Nëse urinokultura nuk ka bakterie, mund të flitet për tuberkulozën renale. Leukocituria mesatare në kombinim me hematurinë, proteinurinë dhe cilindrurinë, haset edhe gjatë sëmundjeve renale si glomerulonefriti akut dhe sindromi nefrotik.

Në sedimentin urinar, në piuri leukocitet më së shpeshti janë neutrofile. Mirëpo, ndonjëherë mund të gjenden edhe eozinofilet (nefriti alergjik intersticial) dhe limfocitet (në fazën e hudhjes së transplantatit të veshkës).

Qelizat epiteliale në sedimentin urinar, mund të kenë prejardhje nga tubulet renale, pelvisi, ureteri, fshikëza, uretra dhe vagina, por vetëm qelizat e veshkës kanë vlerë diagnostike. Këto janë qeliza me bërthamë të madhe të rrumbullakët, të cilat janë për 1,5-3 herë më të mëdha sesa leukocitet. Qelizat prej rrugëve të poshtme urinare rëndom janë më të mëdha dhe kanë bërthamë më të vogël, por ndonjëherë edhe ato janë shumë të ngjashme me qelizat tubulare. Andaj shenjë e sigurtë e dëmtimit renal janë vetëm qelizat epiteliale në formë cilindri. Shihen në nekrozën akute tubulare, glomerulonefrit, pielonefrit dhe sindromin nefrotik. Në sindromin nefrotik, qelizat tubulare të shkëputura shpesh përmbajnë estere të holesterolit ose holesterol, që i kanë absorbuar pasi që ato janë filtruar në formë të lipoproteinave nëpër membranën e dëmtuar glomerulare. Këto qeliza shihen si truptha yndyrorë ovalë, të cilët në dritën e polarizuar kanë formën e "kryqit maltez", meqë për shkak të anizotropisë thyejnë dritën dyfish.

b) Cilindrat

Paraqesin derdhjen e lumenit të tubuleve, në të cilat janë formuar, andaj gjithmonë janë me origjinë renale. Të gjithë e kanë për bazë mukoproteinën e Tamm-Horsfall-it, të cilën e sekretojnë qelizat e pjesës ascendente të anzës së Henleut dhe tubulave distale. Ky uromukoid kalon në gjendje gel pranë pH-së së ulët urinare, gjatë dehidrimit dhe ngecjes ose kur i ekspozohet veprimit të

Tabela 28-7. *Ndarja e cilindrave në sedimentin e urinës*

LLOJI I CILINDRIT	RËNDËSIA KLINIKE
HIALIN	Nuk janë shenjë e sëmundjes së veshkëve. Shihen në urinën e përqëndruar apo pas aplikimit të diuretikëve
QELIZORË	
eritrocitarë	Janë karakteristik për glomerulonefrite dhe vaskulite
leukocitarë	Pos për piurinë, sygjerojnë për çrregullimet tubulointersticiale (pielonefritin). Mund të janë njëri nga shenjat e sëmundjes glomerulare.
epitelial	Shihen pas dëmtimit të tubuleve në nekrozën akute tubulare, sëmundjet tjera tubulointersticiale, apo në glomerulonefritin eksudativ.
yndyrorë	Gjenden në sëmundjet glomerulare me proteinuri mesatare apo intensive (sindromi nefrotik).
TË GRANULUAR	Paraqesin cilindrat e degjeneruar qelizorë apo proteinat e agreguara. Shihen në shumë sëmundje.
DYLLORË DHE TË GJERË	Sugjerojnë në insuficiencën e përparuar të veshkëve.
TË PËRZIER DHE TË DEGJENERUAR	Kanë rëndësi të njëjtë sikur cilindrat qelizorë, me kusht që mund të njihen llojet e veçanta të qelizave.

Tabela 28-8. *Të dhënat e urinës në llojet e ndryshme të sëmundjeve glomerulare.*

NEFRITET	SINDROMI NEFROTIK	SËMUNDJET KRONIKE
eritrocitet	proteinuria intensive	proteinuria më pak e shprehur
cilindrat eritrocitarë	pikat e lira të yndyrës	cilindrat e gjerë dhe dyllorë
proteinuria me intenzitet të ndryshëm	trupëzat yndyrorë ovalë	cilindrat e granuluarë
leukocitet	cilindrat yndyrorë	
cilindrat e granuluarë	hematuria e madhësisë së ndryshme	

mioglobinës, hemoglobinës, albuminës dhe proteinës së Bence-Jonesit. Meqë urina maksimalisht dendësohet dhe thartësohet në tubulet distale dhe mbledhëse, cilindrat kryesisht kanë prejardhje prej këtyre pjesëve të nefroneve. Sidomos shpesh formohen në nefronet oligurike dhe dobët të drenuara në insuficiencën progresive të veshkëve (cilindrat e gjerë dhe dyllorë).

Në cilindrat e formuar gell, mund të inkuadrohen qelizat e llojllojshme të veshkëve, andaj formohen cilindrat eritrocitarë, leukocitarë, granularë, yndyrorë dhe dyllorë. Rëndësia e tyre klinike është e prezentuar në figurën 28-7, ndërsa ndryshimet në sedimentin e urinës që lajmërohen në sëmundjet e ndryshme glomerulare janë prezentuar në figurën 28-8.

c) Kristalet

Në sedimentin e urinës mund të gjenden lloj lloj kristalesh. Paraqitja e tyre varet nga raportet e ndërsjella të shkallës së ngopshmërisë së urinës me përbërje që formojnë kristale, nga prania apo mungesa e inkibitorëve të kristalizimit dhe nga pH e urinës, që ndikon në tretshmërinë dhe përmbajtjen jonike të materieve që formojnë kristalet.

4. Gurët urinarë

Detyrë e veshkës është që të ekskretojë me urinë shumë materie dobët të tretshme, e njëkohësisht të kursejë maksimalisht sasinë e ujit. Po qe se çrregullohet ekuilibri i këtyre dy funksioneve, atëherë shkaktohet krijimi i gurëve urinarë ose urolitiaza. Gurët mund të formohen në cilëndo pjesë të sistemit urinar, por më të shpeshtë janë në veshkë. Kryesisht janë të ndërtuar prej kripërave të kalciumit (75-85%), struvitit ($MgNH_4PO_4$ - 15%) dhe acidit urik (7%), e rrallë herë prej cistinës, ksantinës dhe materieve të tjera (3%). Ata të ndërtuar prej kripe të kalciumit, më së shpeshti përmbajnë oksalat të kalciumit ose fosfat të kalciumit, i cili gjendet në formë të hidroksiapatitit ose $CaHPO_4$.

Kushtet fizikokimike që shkaktojnë formimin e gurëve janë shumë të ndërlikuara dhe ende pamjaftueshëm të njohura. Hapi i parë në formimin e gurëve është krijimi i bërthamës, e cila përbënë skeletin e gurit të ardhshëm. Bërthama mund të jetë e ndërtuar prej kristaleve të njëllojt, si edhe guri (nukleimi homolog), ose prej kristaleve të llojeve të ndryshme (nukleimi heterolog). Kristalizimi i thërmive dhe rritja e gurit zë fill në tretjet ku përqëndrimi i materieve që përbëjnë gurin është më i madh sesa produktet e tretshmërisë së tyre. Ky proces, nuk varet vetëm nga sasitë absolute të këtyre materieve, por edhe nga pH e urinës, nga aktiviteti i joneve dhe inkibitorët, ose stimulatorët e kristalizimit (tab. 28-9). Faktorët më të shpeshtë etiologjikë që shkaktojnë formimin e gurëve janë prezentuar në tabelën 28-10.

Tabela 28-9. *Faktorët që ndikojnë në krijimin e gurëve të veshkës*

SHKALLA E NGOPSHMËRISË SË URINËS
pH E URINËS
Urina alkalike (pH 6,5):
- gurët e struvitit ($MgNH_4PO_4$)
- gurët e fosfatit të kalciumit
Urina acidike (pH 5,5):
- gurët e acidit urik
- gurët cistinikë
Gurët e pavarshëm nga pH:
- gurët e oksalatit të kalciumit
- gurët ksantinik
INKIBITORËT E KRISTALIZIMIT
Pirofosfatet
Citratet
Peptidet
Fosfocitratet
Magneziumi
Mukopolisaharidet e tharta
Metalet në gjurmë (Zn)
STIMULATORËT E KRISTALIZIMIT
Bërthamat e kristalizimit të krijuara
Mbyllja e rrugëve urinare
Matriksi organik

Tabela 28-10. *Etiologjia e gurëve të veshkëve*

GURËT E KALCIUMIT
Hiperkalciuria
- idiopatike
- gjendjet kronike hiperkalciemi (posaçërisht hiperparatireoza parësore)
Hipofosfatemia
Hiperurikozuria
Hiperoksaluria
- parësore (rrallë)
- dytësore (posaçërisht në sindromin e malabsorbimit)
Abnormalitetet e veshëve
- veshka syngjerore medulare
- tipi distal i acidozës tubulare veshkore
Idiopatike
GURËT STRUVITË ($MgNH_4PO_4$)
Infekcionet urinare, të cilat për shak të veprimit të ureazave krijojnë urinën alkalike
GURËT E ACIDIT URIK
Tofet parësore
Tofet dytësore (posaçërisht sëmundjet mieloproliferative)
Barkqitjet kronike
GURËT TJERË
Cistinikë
Ksantinikë
2,8 dihidroksiadeninik (rrallë)
Triamterenik (rrallë)

a) Shkalla e ngopshmërisë së tretjes

Procesi i krijimit të gurëve, më së miri mund të paraqitet me ndryshimet që zënë fill pas shtimit të oksalatit të kalciumit ndonjë tretjeje. Në fillim, kjo kripë

tretet lehtë, e pastaj arrihet gjendja e tejngopshmërisë ose metastabilitetit të tretjes, në të cilën shumë pak oksalat të kalciumit ende tretet, por ende nuk krijohen spontanisht bërthamat kristalizuese. Mirëpo, në këtë fazë metastabile, prania e ndonjë bërthame kristalizuese tashmë të formuar, mund të nxisë fundrimin e oksalatit të kalciumit.

Urina normale, gati gjithmonë është tretje e tejngopur e oksalatit të kalciumit në fazën e metastabilitetit, kështu që nuk ngjanë kristalizimi spontan. Në pacientët me gurë, ekskretohen edhe sasi tjera plotësuese të oksalateve të kalciumit, kështu që tretja e tejngopur i afrohet pikës në të cilën fillon krijimi spontan i bërthamave kristalizuese. Kur këto bërthama lajmërohen një herë, ato zmadhohen me procesin e rritjes së kristaleve, ose me agregimin e grumbujve të kristaleve të llojit të njëjtë, ndërsa tretja më nuk detyrohet të jetë e tejngopur deri në pikën e formimit të bërthamës kristalizuese. Krijimit të gurëve i kontribuon edhe e ashtuquajtura rritje epitaksike e kristaleve, gjegjësisht rritja e kristaleve rreth ndonjë bërthame e cila e ka ndërtimin e ngjashëm me kristalet që fundërrohen. Kështu, fosfatet e kalciumit ose uratet e natriumit, mund të stimulojnë precipitimin e kristaleve me hiperurikozuri, bile edhe në rast të përqëndrimeve normale të kalciumit dhe fosfateve në urinë.

b) pH e urinës

Ndikon në procesin e kristalizimit, sepse vepron në tretshmërinë dhe përbërjen jonike të materieve që e përbëjnë gurin. Për shembull, gurët e ndërtuar nga acidi urik formohen më mirë në pH më të vogël se 5,5. Atëherë ka më shumë acid urik sesa urate, por edhe tretshmëria e acidit urik zvogëlohet dukshëm.

pH e lartë e urinës, favorizon formimin e gurëve fosfatik, bile edhe atëherë kur urina nuk është e ngopur me përbërësit e saj, për shkak se në këto kushte zvogëlohet tretshmëria e tyre. Urina bëhet alkalike, para së gjithash për shkak të veprimit të baktereve, të cilat kanë ureazë, enzim ky që hidrolizon karbamidin (urenë) në NH_3 dhe CO_2. Amoniaku pastaj lidhet me ujin, kështu që formohet NH_4 dhe OH, e njëkohësisht me lidhjen e CO_2 dhe ujit formohet H_2CO_3. Acidi karbonik pastaj disocon në $H^+ + HCO_3$ e mëtejë në $H^+ + CO_3$. Karbonatet në mesin bazik lidhen me kalciumin në $CaCO_3$., ndërsa NH_4^+ i krijuar e stimulon pastaj fundërrimin e PO_4^{---} dhe Mg^{++}, kështu që formohen kripërat e trefishta $MgNH_4PO_4$. Si rezultat formohen gurët e përbërë nga karbonati i kalciumit, të përzier me struvit.

c) Inkibitorët e kristalizimit dhe agregimit të kristaleve

Po ashtu gjenden në urinën normale. Procesin e nukleimit të oksalateve dhe fosfateve të kalciumit, mund ta frenojnë pirofosfatet, Mg dhe citratet, ndërsa formimin e gurëve e bllokojnë edhe mukopolisaharidet acidike, metalet në gjurmë (Zn), fosfocitratet dhe peptidet. Krijimi deficitar i këtyre inkibitorëve mund të stimulojë nefrolitiazën.

ç) Stimulatorët e kristalizimit

Rëndom këto janë bërthamat e krijuara kristalizuese apo ngecja e urinës, e shkaktuar me obstrukcionin e rrugëve urinare. Rol nxitës me gjasë ka edhe matriksi mukoproteinik organik, i cili mund ta lidhë Ca^{++} dhe ta shpejtojë procesin e kristalizimit.

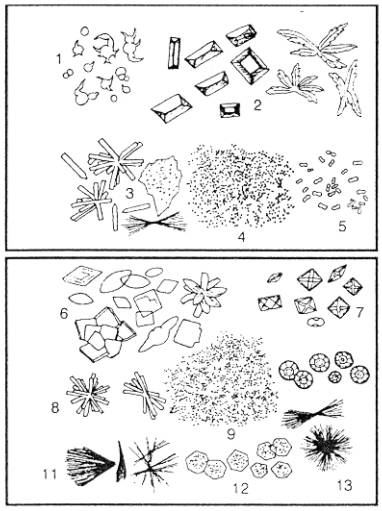


Figura 28-17. *Kristalet të cilët më së shpeshti gjenden në sedimentin e urinës alkaline (figura e sipërme) dhe acidike (figura e poshtme). 1. kristalet e urateve të amoniumit, 2. kristalet e tripël-fosfateve, 3. kristalet e fosfatit të kalciumit, 4. fosfatet amorfe, 5. kristalet e karbonatit të kalciumit, 6. kristalet e acidit urik, 7. kristalet e oksalatit të kalciumit, 8. kristalet e uratit të natriumit, 9. uratet amorfe, 10. kristalet e leucinës, 11. kristalet e sulfonamideve, 12. kristalet e cistinës, 13. kristalet e tirozinës.*

Format tipike të kristaleve, të cilat më së shpeshti lajmërohen në sedimentin e urinës janë prezentuar në figurën 28-17.

Shpesh gurët shkaktojnë hematuri makroskopike dhe ataqe të pielonefritit për shkak të stazës dhe infekcionit përcjellës, kurse në rastet e rralla, për shkak të obstrukcionit bilateral, mund të shkaktojnë edhe ureminë.

VI. Baza fispatologjike e testeve renale

Aftësinë funksionale të veshkëve e ekzaminojmë duke përcaktuar klirenset e veshkëve, duke përcaktuar përqëndrimin plazmatik të atyre materieve, të cilat veshkët normalisht duhet t`i ekskretojnë dhe duke bërë analizën fiziko-kimike të urinës. Ndërtimi i veshkës ekzaminohet me aplikimin e metodave të ndryshme radiologjike dhe me biopsi.

A. PËRCAKTIMI I KLIRENSEVE TË VESHKËVE

Sipas definicionit, klirensi i ndonjë materie shënon vëllimin e plazmës, i cili duke kaluar nëpër veshkë në njësi të kohës "pastrohet" prej kësaj substance. Llogaritet sipas formulës:

Klirensi i plazmës (ml/min.) = Vëllimi i urinës (ml/min.) x përqëndrimi i materies në urinë/përqëndrimi i materies në plazmë.

Nëse përdoren materiet, të cilat barten dhe ekskretohen me ndihmën e mekanizmave të ndryshëm, me llogaritjen e klirensit mund të fitohen shënimet mbi madhësinë e filtrimit glomerular, qarkullimin e gjakut nëpër veshkë, mbi frakcionin e filtrimit, reabsorbimit dhe sekretimit. Me qëllim të vlerësimit të nivelit të filtrimit glomerular, më së shpeshti përcaktohet klirensi i inulinës, kreatininës dhe të ndonjë materie radioaktive.

Klirensi i inulinës është masa reale për nivelin e filtrimit glomerular, sepse inulina për shkak të M_r të vogël në tërësi filtrohet nëpër membranën glomerulare e pastaj nuk reabsorbohet as secernohet në tubule. Mirëpo, duhet t'i injektohet të sëmurit me infuzion, pastaj në praktikë më shpesh përdoret matja e klirensit të kreatini-nës endogjene. Kreatinina krijohet me metabolizëm prej kreatininës në muskuj skeletorë, prej nga lëshohet në plazmë. Përqëndrimet e tyre plazmatike rëndom nuk ndryshojnë mbi 10%. Sikurse edhe inulina, në tërësi filtrohet nëpër membranën glomerulare, nuk reabsor-bohet, as nuk metabolizohet në tubule, por një sasi e vogël e kreatininës secernohet në kanalet proksimale. Në rastin e përcaktimit të klirensit, kjo do të kishte dhënë 10-20% vlera më të mëdha të filtrimit glomerular prej atyre të përcaktuara në bazë të klirensit të inulinës, por gabimi rëndom eliminohet për shkak të gabimit me madhësi të njëjtë, i cili zë fill me rastin e përcaktimit kolorimetrik të kreatininës në plazmë. Me përcaktimin e klirensit të kreatininës, fitohen vlerat e sakta të filtrimit glomerular, sidomos atëherë kur ajo është mbi 40 ml/min. Në rastin e zvogëlimit të dukshëm të filtrimit glomerular, në të vërtetë, gjithnjë e më pak kreatininë filtrohet, e meqë rritet dukshëm pjesa e kreatininës së secernuar, vlerësimi i madhësisë së filtrimit glomerular me këtë metodë, atëherë bëhet i pasaktë.

Vlerat normale të klirensit të kreatininës te meshkujt e rritur janë rreth 120 ml/min (82-160), ose 150 ml/min në 1,73 m^2, ndërsa te femrat e rritura rreth 95 ml/min (74-130) ose po kaq në 1,73 m^2 të sipërfaqes së trupit. Pas moshës dyzetvjeçare, klirensi i kreatininës fillon të zvogëlohet, kështu që për çdo dekadë zvogëlohet për 8,5 ml/min.

Klirensi i kreatininës duhet të caktohet në bazë të përqëndrimit të kreatininës në mostrën e urinës së grum-bulluar gjatë 24 orëve. Koha më e shkurtër e mbledhjes së urinës jep gabime më të mëdha. Ndryshimet e madhësisë së filtrimit glomerular dhe vlera e përafërt e klirensit të kreatininës, mund të përcaktohen edhe në bazë të përcaktimit të përqëndrimit të kreatininës në plazmë.

B. ANALIZAT E GJAKUT ME TË CILAT VLERËSOHET FUNKSIONI I VESHKËVE

Aftësia funksionale e veshkëve mund të vlerësohet edhe me përcaktimin e përqëndrimit plazmatik të atyre materieve, të cilat veshka do të duhej t'i ekskretojë me urinë. Për këtë qellim, së pari përcaktohet përqëndrimi plazmatik i kreatininës dhe karbamidit.

Te njeriu normal në gjendje të ekuilibrit, ekskretrimi i kreatininës me urinë është baras me krijimin e kreatininës. Meqë sasia e kreatininës së ekskretuar kryesisht është baras me shumëzimin e filtrimit glomerular (FG) dhe përqëndrimin e kreatininës në plazmë (P_{kr}) mund të shkruhet:

$$FG \times P_{kr} = \text{konstanta}$$

Andaj, P_{kr} ndryshon në përpjesëtim të zhdrejtë me madhësinë e FG, gjegjësisht nëse FG zvogëlohet për 50%, P_{kr} duhet të dyfishohet.

Vlerat normale të P_{kr} të të rriturit janë 53-106 mmol/L te meshkujt dhe 44-97 te femrat.

Raportin e madhësisë së FG dhe P_{kr} e tregon figura 28-17.

Mirëpo, është me rëndësi të ceket si vijon:

1) Lakorja është e besueshme vetëm në gjendjet e baraspshës. Zvogëlimi rapid i FG prej 120 në 12 ml/min, ditën e parë pas insuficiencës akute të veshkëve nuk do të ndryshojë fare P_{kr}, sepse duhet kohë që kreatinina të grumbullohet në plazmë. Vetëm pas 7-10 dite P_{kr} do të stabilizohet në nivelin prej 800 mmol/L dhe me këtë do të ekuilibrohet zvogëlimi i dhjetëfishtë i FG.

Përveç ndryshimeve në filtrimin glomerular, disbalancin mund ta shkaktojë edhe prodhimi më i madh i kreatininës i shkaktuar p.sh. me shkatërrimin e shtuar të muskujve.

2) Forma e lakores është e tillë që zvogëlimet fillestare të P_{kr} i shënojnë zvogëlimet dukshëm më të mëdha të filtrimit glomerular, sesa në stadin e mëvonshëm. Në pamje të parë, rritja e vogël e P_{kr} prej 80-800 mmol/L shënon zvogëlimin e filtrimit glomerular prej 120 në 60 ml/min. ndërsa rritja më e madhe e P_{kr} prej 500-1000 mmol/L, do të thotë zvogëlimin vetëm prej 20 në 10 ml/min.

3) Raporti në mes filtrimit glomerular dhe klirensit, varet edhe nga sasia e prodhuar e kreatininës dhe ajo megjithatë varet nga masa muskulare. Për këtë shkak, gjatë llogaritjes së klirensit të kreatininës ($Kl._{kr}$)prej përqëndrimit të kreatininës në plazmë, është mirë të merret parasysh edhe pesha e indit "të dobësuar", mosha dhe gjinia e pacientit.

Te mashkulli i rritur, formula është:

$$Kl._{kr} = \frac{(140 - \text{vjetët e moshës x pesha e trupit})}{P_{kr} \times 72}$$

Për shkak të masës më të vogël muskulare, te femrat, vlera e fituar shumëzohet me 0,85.

Me përdorimin e kësaj formule ndryshimet e sasisë së filtrimit glomerular mund të përcillen edhe pa përcaktimin e përqëndrimit të kreatininës në urinë.

Funksioni i veshkëve shpesh vlerësohet edhe në bazë të përqëndrimit të karbamidit në gjak. Sikurse kreatinina, edhe karbamidi së pari ekskretohet me filtrimin glomerular, kështu që edhe përqëndrimi i tij plazmatik ndryshon në përpjesëtim të zhdrejtë me nivelin e filtrimit glomerular (fig. 28-18). Mirëpo, në përqëndrimin e karbamidit në gjak ndikon edhe madhësia e prodhimit dhe reabsorbimi tubular të tij. Prodhimi i karbamidit varet nga marrja e proteinave per os, nga niveli i metabolizmit indor (lëndimi, gjakderdhja gastrointe-stinale, përdorimi i kortizolit) dhe nga metabolizmi i mëlçisë, ndërsa reabsorbimi nga reabsorbimi i natriumit e ujit dhe nga tajimi i HAD. Në kushte normale, reabsorbohen 40-50% të karbamidit të filtruar, ndërsa në gjendjet e dehidrimit për shkak të paraqitjes së gradientit të përqëndrimit në mes lëngut tubular dhe intersticiumit, pasivisht reabsorbohet shumë më tepër karbamid,

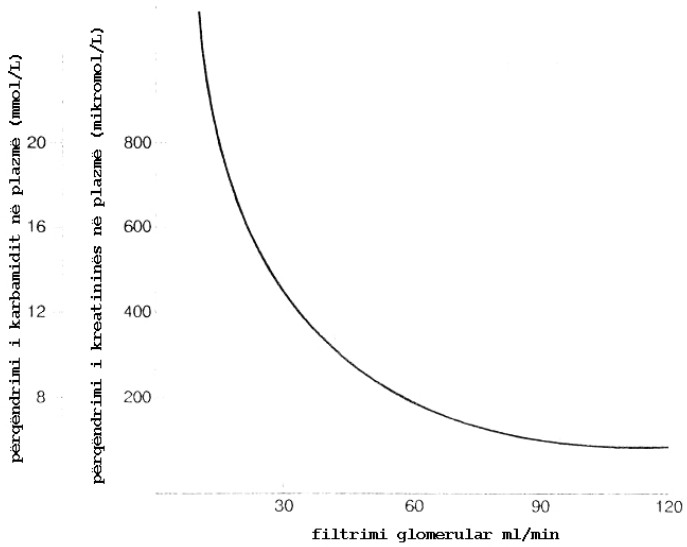


Figura 28-18. *Ekuilibri midis përqëndrimeve plazmatike të karbamidit dhe kreatininës, si dhe i madhësisë së filtrimit glomerular.*

përkundër ndryshimeve në madhësinë e filtrimit glome-rular. Andaj në shumicën e sëmundjeve pararenale të ve-shkëve, raporti i përqëndrimit të karbamidit ndaj përqën-drimit të kreatininës në plazmë është më i madh se 20:1.

Për shkak të shkaqeve të përshkruara, përcaktimi i përqëndrimit të kreatininës plazmatike është tregues më i sigurtë për vlerësimin e madhësisë së filtrimit glomerular, sesa përcaktimi i përqëndrimit plazmatik të karbamidit.

C. EKZAMINIMET FIZIKO-KIMIKE TË URINËS SI MASË E FUNKSIONIT TË VESHKËVE

Përveç përcaktimit të përshkruar të vëllimit të urinës që krijohet për 24 orë dhe ekzaminimit të sedimentit të urinës, shpesh përcaktohet përqëndrimi i Na^+ në urinë (U_{Na}^+) dhe përqëndrimi, gjegjësisht pesha specifike e urinës. Në këto ekzaminime, posaçërisht verifikohet funksioni sistemit tubular të veshkëve, edhe pse nuk mund të përjashtohen ndryshimet në madhësinë e filtrimit glomerular.

1. Natriumi në urinë

Në kushte normale, tubulet e veshkëve në ndryshimin e vëllimit dhe përmbajtjes së lëngjeve të trupit mund të reagojnë me reabsorbim më të madh ose më të vogël të Na^+ dhe ujit, gjegjësisht me krijimin e urinës së koncentruar ose të holluar. Andaj, përqëndrimi i Na^+ në urinë mund të lëkundet prej 1 mmol/L (në gjendjet hipovolemike) deri në 100 mmol/L (në gjendjet me hipervolemi, ose pas marrjes së sasive të mëdha të Na^+ me ushqim).

Në sëmundjet pararenale të shkaktuara me perfuzionin e zvogëluar të veshkëve, përqëndrimi i i Na në urinë zvogëlohet nën 20 mmol/L., derisa në shumicën e sëmundjeve të veshkëve për shkak të mosaftësisë së tubuleve që të reabsorbojnë Na^+, U_{Na}^+ është mbi 20 mmol.L.

2. Pesha specifike e urinës

Aftësia e veshkëve që të ekskretojë urinën më të përqëndruar apo më të holluar, vlerësohet duke përcaktuar përqëndrimin dhe peshën specifike të urinës. Në kushte normale, përqëndrimi i urinës mund të ndryshojë prej 50-400 mmol/kg. Përcaktohet në bazë të zbritjes së pikës së ngrirjes së urinës, por mund të vlerësohet edhe sipas peshës specifike të urinës. Pesha specifike e ndonjë tretje definohet si peshë e vëllimit të caktuar të tretjes në krahasim me vëllimin e njëjtë të ujit të destiluar. Për shembull, plazma e cila është 0,8-1,0% më e rëndë se uji, ka peshë specifike 1,008-1,010. Mirëpo, për ndryshim nga përqëndrimi (molar), i cili e matë vetëm numrin e grimcave në tretje, pesha specifike varet edhe nga numri, edhe nga pesha e grimcave prezente. Ky është shkak pse pesha specifike e urinës me glukozë të tretur, proteina ose me mjet radiokontrasti është shumë më e madhe sesa përqëndrimi i saj. Në rastin e përbërjes normale të urinës me përcaktimin e peshës specifike dhe të përqëndrimit, fitohen vlerat krahasuese (fig. 28-19).

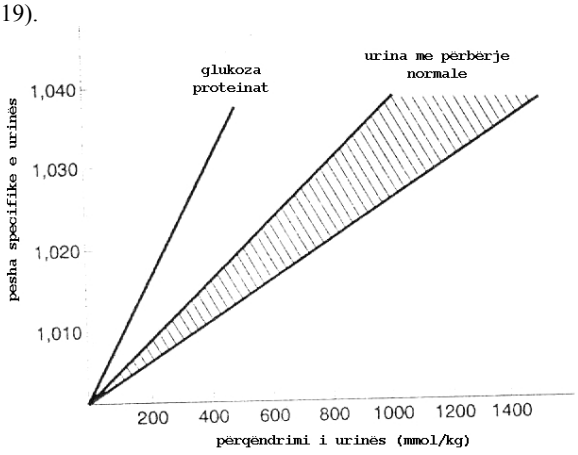


Figura 28-19. *Raporti në mes peshës specifike dhe përqëndrimit të urinës me përbërje normale dhe urinës e cila përmbanë glukozë apo proteina.*

Për të vlerësuar aftësinë e veshkës për të ekskretuar urinën e holluar ose të përqëndruar, pacienti ngarkohet me sasi më të madhe lëngu, ose lëngu i kufizohet për 12 orë. Pas marrjes së 20 ml ujë/kg të peshës, do të duhej të ekskretohet me urinë mbi 80% të lëngut të marrë brenda 4 orëve, e përqëndrimi i kësaj urine duhet të jetë më pak se 100 mmol/kg (pesha specifike < 1,004). Pas testit me kufizim të marrjes së lëngjeve, përqëndrimi i urinës duhet të ishte mbi 900 mmol/kg,, kurse pesha specifike më e madhe se 1,025. Aftësia e dendësimit të urinës zvogëlohet me moshë, kështu që te shtatëdhjetëvjeçari, urina maksimalisht koncentrohet deri në 650 mmol/kg.

Në shumicën e të sëmurëve me sëmundje të veshkëve, aftësia e dendësimit të urinës është e zvogëluar (hipostenuria), por ekziston edhe tendenca për izostenuri, në të cilën përqëndrimi i urinës nuk dallohet nga përqëndrimi i plazmës (rreth 300 mmol/L).

Ç. EKZAMINIMET RADIOLOGJIKE

1. Fotografia e abdomenit

Me fotografimin nativ rentgenologjik të abdomenit (i ashtuquajturi fotografimi në të thatë), mund të vërehen konturat e veshkëve dhe të përcaktohet madhësia e tyre, forma dhe pozita. Ndonjëherë mund të zbulohen edhe kalcifikimet renale, prezenca e gurit të përbërë nga kripërat inorganike.

2. Urografia intravenoze

Funksioni i veshkëve shpesh vlerësohet me aplikimin e materieve që përmbajnë sasi të mëdha të jodit në molekulën e tyre (Diodrast, Hippuran, Iopax). Ato ekskretohen në urinë me filtrimin glomerular dhe sekretimin aktiv në tubule, andaj përqëndrimi i tyre në urinë pas aplikimit intravenoz, ngritet shumë shpejtë. Meqë 99% të ujit në tubule normalisht absorbohet, këto materie kah pelvisi koncentrohen. Meqë ato për shkak të pranisë së jodit janë të padepërtueshme për rrezet e rentgenit, në rentgen fotografitë mund të paraqiten qartë hijet e kalikseve renale dhe pielonit (pielogrami), menjëherë 5 minuta pas aplikimit intravenoz të tyre. Diçka më vonë mund të shihen hijet e ureterit dhe fshikëzës urinare.

3. Tomografia e veshkëve

Nefrotomografia është metodë e cila përbëhet prej kombinimit të aplikimit të shpejtë intravenoz të mjeteve të kontrastit dhe tomografisë (fotografimi shtresor i veshkëve). Më së shpeshti përdoret në diagnozën diferenciale të cisteve dhe tumoreve malinje.

4. Pielografia retrograde

Mjetet e kontrastit futen përmes kateterit në pjesën përfundimtare të ureterit, gjë që e mundëson analizën morfologjike të kalikseve renale dhe pielonit.

5. Angiografia renale

Mjetet e kontrastit aplikohen drejtpërdrejtë në aortën abdominale dhe atë mbi daljen e arteries renale. Kontrasti aplikohet përmes kateterit të futur në arterien femorale. Fotografimi bëhet në intervalet e caktuara kohore pas injektimit. Faza arteriale zgjatë 2-3 sekonda, e pastaj edhe kapilarët renalë mbushen me kontrast. Sistemi venoz renal mbushet 3-4 sekonda pas kapilarëve. Arteriografia renale është e rëndësishme për zbulimin e ngushtimit të arterieve renale dhe degëve të tyre, për zbulimin e numrit të tepërt të arterieve, si dhe për dallimin e formacioneve tumorale prej atyre cistike.

6. Renografia radioizotopike

Ky ekzaminim është paraqitja grafike e klirensit të acidit paraaminohipurik (APH), të cilin tubulet renale proksimale e secernojnë në lëngun tubular. Pas aplikimit intravenoz të APH të markuar me J^{131}, detektorët e rrezatimit γ mbi veshkë përcjellin në letër lakoren që e quajmë renogram. Lakorja përbëhet prej tri fazave: a) cirkulatore, e cila tregon ngritje të madhe që i përgjigjet hyrjes së hipuranit në arteriet renale; b) sekretore, e cila tregon ngritje të lehtë që shënon qarkullimin renal të hipuranit dhe sekretimin e tij; c) eliminuese, që shënon eliminimin e hiupuranit.

Metoda është e rëndësishme në diagnostikimin e sëmundjes unilaterale të veshkës, pastaj mbylljes ureterale të shkaktuar me gurët në ureter.

7. Scincigrafia e veshkëve

Kjo metodë shërbenë për analizën morfologjike dhe topografike të veshkës, sidomos parenkimit të veshkës. Japim izotopet e zhivës, të cilët ekskretohen me sekretimin tubular, andaj grumbullimi i materies në parenkimin renal në përpjesëtim të drejtë me funksionin renal. Në rastin e dëmtimit difuz të indit renal izotopi shumë dobët mblidhet në njërën apo të dy veshkët. Në dëmtimin e izoluar të indit renal (psh. procesi ekspanziv) të dhënat scincigrafike e tregojnë grumbullimin e zvogëluar të izotopit, të ashtuquajturën "zonë e ftohtë".

8. Ehosonografia e veshkëve

Ultrazëri është energji mekanike vibruese, e cila krijohet për shkak të titrimit të kristalit piezoelektrik në sondën e ultrazërit. Përmes tij mund të paraqitet madhësia, forma dhe ndërtimi i veshkëve, pavarësisht nga funksioni i tyre.

9. Tomografia e automatizuar

Ekzaminimi konsiston në matjen e absorbimit të rrezeve të rentgenit me pajisje elektronike, nëdrsa shënimet e fituara përpunohen me kompjuter.

D. BIOPSIA PERKUTANE E VESHKËVE

Kjo është metodë invazive e ekzaminimit e cila aplikohet për diagnostifikimin histopatologjik të sëmundjeve renale. Bëhet me gjilpërë të posaçme, pozita e së cilës mbikqyret me rentgen. Pacienti njëkohësisht pranon infuzionin e mjeteve të kontrastit, përmes së cilit mund të shihen konturat e veshkëve, pieloni dhe ureteri.

E. DIAGNOSTIKA URODINAMIKE

Zbulimi dhe komentimi i hollësishëm i çrregullimeve funksionale në punën e rrugëve eferente urinare, është i

mundshëm me matjen e treguesve të caktuar funksional (hemodinamik), të cilët e karakterizojnë funksionin e disa pjesëve të rrugëve eferente urinare në faza të ndryshme të punës.

Cistodinamometria ilustron shtypjen në fshikëz gjatë mbushjes në fazën diastolike. Shtypja matet gjatë mbushjes së fshikëzës me ajër ose lëng përmes kateterit të futur në uretër. *Mikciometria* (angl. uroflow) tregon fuqinë e sistolës duke përcaktuar shpejtësinë e rrjedhës së urinës prej fshikëzës e cila zbrazet (sistola). Rrjedha matet me aparaturë të veçantë gjatë kohës së urinimit normal në pjesën receptorike të aparaturës e kjo tregon shpejtësinë e rrjedhës së urinës në mililitra në sekond. *Profilometria* tregon shtypjen në pjesën e pasme të uretrës vendimtare për kontinencë dhe profilin e gypit, të rëndësishëm për zbrazjen e fshikëzës. Përveç kësaj, mund të analizohet edhe elektromiografia e sfinkterit, treguesit e ndryshëm të funksioneve hidrodinamike në kombinim me analizën radiologjike. Gjatë përpunimit diagnostik me ekzaminimet diagnostike urodinamike, mund të zbulohen çrregullimet funksionale të punës së rrugëve urinare eferente, para se të manifestohet sëmundja më e rëndë

29

Fispatologjia e sistemit gastrointestinal

Përmbajtja

I. Çrregullimet e funksionit të farinksit dhe ezofagut 794
A. ÇRREGULLIMET E GËLLTITJES 794
B. AHALAZIONI 794
C. REFLUKSI GASTROEZOFAGEAL 795
II. Çrregullimet e funksionit të lukthit 795
A. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT MOTORIK TË LUKTHIT 795
B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT MUKOZAL TË LUKTHIT 796
1. Çrregullimet e raportit të rezistencës së mukozës dhe sekretimit-patogjeneza e sëmurjes ulçeroze 797
a) Ulçera duodenale 797
b) Ulçera gastrike 798
c) Gastrinoma 798
2. Atrofia gastrike 799
III.Çrregullimet e funksionit të zorrës së hollë 799
A. ÇRREGULLIMET E PROCESEVE TRETËSE INTRALUMINALE 799
1. Ndikimi i funksionit të çregulluar të lukthit në tretje 799
a) Hipoglikemia postgastrektomike (ang. sindromi "dumping") 800
b) Sindrom i lakut të verbër 800
2. Deficiti i enzimeve 800
3. Çrregullimet e qarkullimit enterohepatik të kripërave biliare 800
B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË MUKOZËS SË ZORRËS 801
1. Çrregullimet e përgjithshme absorbtive 801
a) Sindroma e zorrës së shkurtër 801
b) Enteropatia glutenike 801
c) Enteriti regjional 802
ç) Sëmundjet e sistemit kardiovaskular dhe limfatik 802
2. Çrregullimet selektive absorbtive 802
a) Deficiti i laktazës 802
b) Çrregullimi i absorbimit të yndyrnave 803
C. PASOJAT E MALABSORBIMIT 803
IV.Çrregullimet e funksionit egzokrin të pankreasit 804
A. PANKREATITI AKUT 804
B. PANKREATITI KRONIK 805
V. Çrregullimet e funksionit të zorrës së trashë 805
A. ÇRREGULLIMET E FORMIMIT TË JASHTËQITJES DHE ZBRAZJES SË ZORRËS SË TRASHË 805
B. FORMAT FISPATOLOGJIKE TË KONSTIPACIONIT 806
VI.Klasifikimi patofiziologjik i barkqitjeve 806
A. DIAREA OSMOTIKE 806
B. DIAREA SEKRETORE 807
C. DIAREA MOTORIKE 807
Ç. DIAREA PË SHKAK TË ABSORBIMIT JO TË PLOTË TË ELEKTROLITEVE 807
D. PASOJAT E DIARESË 808
VII.Vjellja 808
A. MEKANIZMI I VJELLJES 808
B. VLERSIMI KLINIK I VJELLJEVE 809
VIII. Ileusi 810
A.ILEUSI MEKANIK 810
B.ILEUSI FUNKSIONAL 810
C.PASOJAT E ILEUSIT 810
IX. Baza patofiziologjike e testeve funksionale të traktit tretës 811
A. ACIDITETI GASTRIK 811
B. GASTRINA NË SERUM 811
1. Testi i provokimit me sekretinë 811
2. Testi i provokimit me kalcium 811
C. TESTET E FUNKSIONIT EKZOKRIN TË PANKREASIT 811
1. Testi me sekretinë 812
2. Testet indirekte të funksionit të pankreasit 812
a) Testi i Lundh-it 812
b) Testi me APAB 812
3. Testet me feces 812
a) Kimotripsina e fecesit 812
b) Fijet muskulare në feces dhe ngjyrosja me Sudan III 812
c) Përcaktimi kuantitativ i yndyrës ne jashtëqitje 812
4. Testet me izotope radioaktive 812
Ç. TESTET PËR DIAGNOSTIKIMIN E INFLAMACIONIT TË PANKREASIT 812
D. TESTET E TRETJES DHE ABSORBIMIT 812
1. Testi kualitativ i yndyrës në jashtëqitje 812
2. Përcaktimi kuantitativ i yndyrës në jashtëqitje 813
3. Testi me sekretinë 813
4. Testi i eksipirimit të trioleinës 813
5. Testi i ekspirimit të kripërave biliare 813
6. Testi i ekspirimit të hidrogjenit 813
7. Testi me D-ksilozë 813
8. Testi i Schilling-ut 814

I. Çrregullimet e funksionit të farinksit dhe ezofagut

A. ÇRREGULLIMET E GËLLTITJES

Disfagjia ose gëlltitja e vështirësuar, mund të definohet si ndiesi e kalimit të vështirësuar të ushqimit nëpër gojë, farinks dhe ezofag. Duhet të diferencohet qartë nga gjendjet e ngjashme si odinofagjia (gëlltitja e dhembshme), afagjia (pamundësia e kalimit të ushqimit të gëlltitur) dhe globus histerikus (ndiesia e lëmshit në fyt).

Disafagjinë mund ta shkaktojnë procese të shumta patologjike, të cilët e pengojnë fazën e vullnetshme ose refleksive të gëlltitjes, ose që të dyja fazat njekohësisht. Në bazë të mekanizmit patogjenetik, dallojmë disfagjitë mekanike, dhe funksionale ose motorike. Disfagjitë mekanike shkaktohen nga pengesat në rrugët e kalimit të ushqimit, kurse ato funksionale (motorike) janë pasojë e çrregullimimeve neuromuskulare. Shkaqet e disfagjive janë numëruar në tabelat 29-1 dhe 29-2.

Tab. 29-1. *Shkaqet mekanike dhe funksionale të disfagjisë në fazën e vullnetshme të gëlltitjes*

Mekanike
kafshata tepër e madhe
trupi i huaj
inflamacionet e hapësirës së gojes dhe gjuhes
tumoret
deformitetet e lindura dhe të fituara
Funksionale
paraliza e gjuhës
anestezioni i gjuhës dhe hapësirës së gojës
mungesa e pështymës
dëmtimi i qendrës për gëlltitje
dëmtimi i fijeve sensitive të vagusit dhe glosofaringeusit
shkaqet psikogjene

Sipas lokalizimit, dallojmë disfagjitë orofaringeale dhe ezofagale. Disfagjia *orofaringeale* zakonisht është pasojë e sëmundjeve të SNQ ose sëmundjeve të gjeneralizuara të muskujve. Disfagjia *ezofagale* është pasojë e ahalazionit (kardiospazmit), ose hernisë hiatale.

Pavarësisht nga shkaku (mekanik apo funksional), disfagjia me kohë mund të ketë pasoja serioze.Duhet veçuar malnutricionin dhe aspirimin e ushqimit në traktin respirator. Malnutricioni është rezultat i shmangies nga ushqimi i ngurtë (pasi pengesat janë më të theksuara), që do të thotë edhe shmangie nga proteinet. Aspirimi ndodhë vetëm në rastet shumë të rënda. Ushqimi i grumbulluar para pengesës mund të zhvendoset dhe të aspirohet në trungun traheobronkial gjatë lëvizjeve të shpejta. Aspirimi mund të shkaktojë pneumoni, absces ose asfiksion.

Tab. 29-2. *Shkaqet mekanike dhe funksionale të disfagjisë në fazën refleksive të gëlltitjes*

MEKANIKE
Inflamacionet
- faringjiti
- epiglotiti
- ezofagjiti
Vragët
- inflamacionet kronike (Morbus Crohn, epidermoliza bulloze, etj.)
- ulçera e ezofagut, pasojat e operacioneve dhe rrezatimit
- djegiet
- e lindura
- iskemike
Shtypja nga jashtë
- absceset retrofaringeale
- gjendra tireoide e zmadhuar (struma)
- divertikuli i Zenker-it
- shtypja nga enët e gjakut (aneurizma e aortës)
- tumoret e mediastinumit të pasëm
- deformitetet e kurrizit
- pankreatiti
Tumoret:
- të gjitha llojet e tumoreve beninje dhe malinje të farinksit dhe ezofagut
FUNKSIONALE
Çrregullimet e muskulaturës tërthorovijore
- sëmundjet e neuronit motorik
- poliomieliti
- polineuriti
- apopleksia
- skleroza laterale amiotrofike
Sëmurjet muskulare:
- poliomioziti
- dermatomioziti
- miopatitë
Sëmundjet neuromuskulare
- miastenia gravis
Sëmundjet e SNQ
- sëmundjet e traktit ekstrapiramidal
- rabiesi
- paraliza pseudobulbare
Çrregullimet e muskulaturës së lëmuar të farinksit dhe ezofagut:
Paraliza e shkaktuar nga kontraksionet e dobësuara:
- sklerodermia, kolagjenozat e ndryshme
- distrofia miotonike
- neuropatitë metabolike
- ahalazioni klasik
Kontrakcioni i sforsuar me relaksim të dobësuar:
- spazmi difuz ezofageal
- ahalazioni (parësor dhe dytësor)
- hipertrofia e sfinkterit të poshtëm ezofageal

B. AHALAZIONI

Është sëmundje e ezofagut që shoqërohet me çrregullim ose mungesë të plotë të peristaltikës. Për shkak të dëmtimit ose mungesës së lindur të qelizave

ganglionare të pleksusit mienterik të muskulit të lëmuar, nuk ndodhë relaksimi i sfinkterit gastroezofagal (shih kap. 11.IV.B). Ushqimi kalon në lukth, vetëm atëherë kur në ezofag grumbullohet aq ushqim, sa presioni hidrostatik te tejkalojë tonusin e sfinkterit. Ushqimi i grumbulluar dilaton ezofagun, shpesh deri në përmasa enorme (megaezofagus).

C. REFLUKSI I PËRMBAJTJES AGASTRIKE

Rëndësi të veçantë gjatë gëlltitjes ka sfinkteri i poshtëm ezofagal, i cili e pengon kthimin e përmbajtjes së lukthit në ezofag. Në përmbajtjen e lukthit, përqëndrimi i joneve të hidrogjenit është 10.000 deri 100.000 herë më i lartë se në ezofag dhe lëngu i tillë acidik shkakton inflamacion kronik të mukozës ose ulçerë. Nëse një gjendje e tillë zgjatë shumë, mund të shkaktohen vrragë dhe striktura, të cilat vështirësojnë gëlltitjen. Kthimi i përmbajtjes së lukthit mundësohet me tonusin e ulët të sfinkterit të poshtëm ezofagal.

II. Çrregullimet e funksionit të lukthit

Funksionet themelore të lukthit janë deponimi i ushqimit, përzierja e tij me sekretin gastrik, krijimi i himusit dhe përcjellja në zorrën dymbëdhjetëgishtore. Në akordim me këto funksione, ekzistojnë edhe dy çrregullime themelore; të motorikës dhe të funksionit mukozal të lukthit. Por, duhet patur parasysh se rrallë i gjejmë të izoluar pasi çdo çrregullim i motorikës ndikon me kohë edhe në funksion dhe në të kundërtën.

A. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT MOTORIK TË LUKTHIT

Funksionin motorik të lukthit e mbikëqyrë harku refleksiv, që perbëhet nga fijet aferente dhe eferente (motorike). Fijet aferente vagale reagojnë në distendimin e lukthit, ngacmimet nga faktorët e jashtëm, stresi e tj. Fijet eferente janë kolinergjike (vagale) dhe adrenergjike (nervat splahnik). Nën ndikimin kolinergjik funksioni motorik bëhet më i shprehur, kurse ngacmimi adrenergjik ngadalëson motorikën dhe tonusin gastrik. Në rregullimin e motorikës merr pjesë edhe korteksi i trurit, pjesë të tjera të trurit dhe palca kurrizore. Përveç receptorëve kolinergjikë dhe adrenergjikë në pleksusin neuromuskularë gastrik gjenden edhe receptorët për histaminë, serotoninë, gastrinë, sekretinë, kolecistokininë dhe prostaglandine. Pra, në funskionin motorik të lukthit ndikojnë aq shumë faktorë sa është e pamundur të vlerësohet se cili prej tyre mbizotëron.

Çrregullimet e motorikës së lukthit janë organike dhe funksionale. Rezultat përfundimtar i tyre është shpejtimi ose ngadalësimi i zbrazjes. Zbrazja e shpejtuar takohet rrallë, paraqitet pas intervenimeve kirurgjike në lukth si gastrektomia subtotale, vagotomia dhe piloroplastika. Në tab. 29-3 janë prezentuar shkaqet më të shpeshta të pengesave organike dhe funksionale të zbrazjes së lukthit.

Tab. 29-3 *Shkaqet mekanike dhe funskionale të zbrazjës së vështirësuar të lukthit*

MEKANIKE
Të lindura:
- atrezioni i duodenumiit
- pankreasi unazor
- stenoza hipertrofike e pilorusit
Nga lukthi:
- ulçera pilorike
- vrragët nga ulçera duodenale
- karcinoma e antrumit
- karcinoma e duodenumit
- gastriti atrofik
Nga rrethina:
- karcinoma e pankreasit
- pseudocista e pankreasit
- karcinoma e kolonit transverzal
FUNKSIONALE
Lëndimet:
- hematomi retroperitoneal
- ruptura e shpretkës
- kontuzioni i veshkës
Infeksionet:
- abscesi abdominal
- peritoniti
- pankreatiti
Kolikat:
- renale
- biliare
- embolia e arteries mezenterike
Çrregullimet metabolike dhe të elektroliteve:
- ketoacidoza diabetike
- hipokaliemia
- hipokalciemia
- hipotireoza
- koma hepatike
Sëmundjet e sistemit nervor qendror dhe periferik
- tumoret e trurit
- hematomi subdural
- neurosifilisi

Gjendjet të cilat mekanikisht e pengojnë kalimin e përmbajtjes së lukthit zakonisht janë të natyrës kronike, pra ankesat e pacientit gradualisht bëhen më të theksuara (p.sh. cikatricet e ulçerës duodenale). Me zhvillimin e ulçerës në pilorus, pengohet kalimi i ushqimit nga lukthi në dodenum pothuajse në mënyrë akute. Ulçera e duodenale ose gastrike, është shkaku më i shpeshtë i ngushtimit organik të traktit dalës të lukthit.

Shkaqet funksionale të pengesave në zbrazjen e lukthit më shpesh janë akute (ketoacidoza diabetike, hipokaliemia) se kronike (neurosifilisi). Të shumëta dhe

Tab. 29-4. *Produktet sekretore të mukozës së lukthit dhe faktorët që ndikojnë në sekretimin e tyre*

GJËNDRAT	KU GJENDEN	PRODHOJNË	PRODHIMI	
			I SHTUAR	I ZVOGËLUAR
mbështjellëse (parietale)	fundus korpus	acidin klorhidrikdhe faktorin e brendshëm	të ushqyerit proteinat gastrina kalciumi histamina acetilkolina	teprica e HCl në antrum hiperglikemia tretjet hipertonike sekretina
kryesore	korpusi	pepsinogjeni I dhe II	sekretina pentagastrina histamina holinergjikët	vagotomia
dytësore (mukozale)	fundusi antrumi	mukusi (glukoproteinat dhe mukopolisaharidet)	mekanizmat e panjohur	
pilorike	pilorusi	mukusi pepsinogjeni I dhe II	mekanizmat e panjohurë, për pepsinogjen si më lartë	
qelizat-G	antrumi	gastrina	refleksi vagovagal kontakti me ushqimin proteinat kalciumi alkaliet	teprica e HCl në antrum

të nduarndurshme janë gjendjet që shkaktojnë pengesa funksionale gjatë zbrazjes së lukthit (shih Tab. 29-3), kurse mekanizmi preciz i veprimit tyre më së shpeshti mbetet i panjohur. Shkaqet më të shpeshta janë çrregullimet metabolike dhe të elektroliteve, pastaj infeksionet dhe lëndimet e abdomenit.

Pengesat në zbrazjen e lukthit, bëhen shkas për ngecjen e përmbajtjes dhe për vjellje. Varësisht nga shkaku dhe zhvillimi i procesit patologjik, pengesat mund të jenë të lehta ose shumë të rënda me zgjerim akut të lukthit deri në vëllimin prej 10 litrash. Në rastet e tilla është me rëndësi që të bëhet sa më parë evakuimi i përmbajtjes së lukthit, që të mos të pasojë vjellja me aspirim, tahikardia dhe shoku. I sëmuri zakonisht vjellë (ushqimin e marrur shumë orë më parë) dhe me kohë i humbë lëngjet, jonet e H^+, Na^+, Cl^-, dhe K^+ dhe zhvillohet dehidrimi dhe alkaloza. Në zhvillimin e alkalozës dhe hipokaliemisë, marrin pjesë edhe aldosteronizmi sekondar i inicuar nga zvogëlimi i vëllimit të lëngut jashtëqelizor (alkaloza kontraktuese, shih kap. i 8-të, III.B2). Vëllimi i zvogëluar i lëngut jashtëqelizor mund të shpie edhe në azotemi me pasojat gjegjëse (acidoza, hiperkaliemia etj).

B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT MUKOZAL TË LUKTHIT

Mbikëqyrja e sekretimit nga mukoza e lukthit bëhet në nivelin cefalik, gastrik dhe intestinal.

Niveli cefalik, nënkupton ndikimin e qendrave të ndryshme në hipotalamus, sistemin limbik dhe korteksin truror në sekretimin gastrik. Era e ushqimit, përgatitja për ngrënie dhe zvogëlimi i koncentrimit të glukozës në gjak janë ngacmime të forta, që mund të arrijnë efektin e një inxheksioni pentagastrinë. Veprimi realizohet kryesisht përmes vagusit.

Niveli gastrik i regullimit të sekrecionit realizohet përmes ndikimit të ushqimit, alkalieve dhe lëngut në lukth, distendimit të paretit. Mekanizmi i veprimit shkon pjesërisht përmes vagusit. Po ashtu, prania e aminoacideve dhe peptideve në antrum vepron në qelizat G, të cilat sekretojnë gastrinën, hormon me veprim të fortë stimulues në qelizat parietale. Veprimi ngacmues i kafes realizohet përmes peptideve dhe aminoacideve që i përmabanë, e jo përmes kofeinës.

Niveli intestinal. Kur përbërësit e ushqimit, sidomos produktet e zbërthimit të proteineve arrijnë në pjesët proksimale të zorrëve, shtohet sekretimi në lukth. Ngacmimi shkon përmes gastrinës dhe vagusit. Në tabelën 29-4 janë prezentuar edhe shumë faktorë të tjerë që e stimulojnë sekretimin gastrik.

Me zbulimin e H2-receptorëve për histaminë në qelizat parietale, të gjithë mekanizmat e stimulimit të sekretimit gastrik janë redukuar në histaminë si substancë efektore terminale. Në mukozën e fundusit dhe korpusit të lukthit, ka mjaft mastocite të pasura me histaminë. Histaminë në sasi më të vogla ka edhe në qelizat tjera, ku pjesërisht edhe sintetizohet. Acetilkolina dhe gastrina edhe pse veprojnë në mënyrë direkte në qelizat parietale, veprojnë edhe në mastocite dhe lirojnë histaminën e cila dukshëm e përmirëson veprimin e tyre. Histamina lidhet për receptorët H2 në membranën e qelizës parietale dhe përmes sistemit të AMP cikilike, e stimulon prodhimin e joneve të hidrogjenit (fig.29-1).

Ekzistojnë tri lloje të inkibitorëve të sekretimit mga mukoza e lukthit. Inkibitori kryesor është teprica e acidit klorhidrik në antrum dhe duodenum e cila frenon tajimin e gastrinës nga qelizat G. Antacidet (ilaçet që i japim për neutralizimin e tepricës së acidit klorhidrik), mund të

neutralizojnë aq shumë acid klorhidrik sa ky veprim të mungojë pothuaj "të stimulojnë" prodhimin e HCL. Faktori i i dytë me veprim frenues është prania e yndyrës në pjesën proksimale të zorrës. Yndyra stimulon tajimin e kolecistokininës, GIP (gastric inchibitory pepetid) dhe sekretinës, të cilat e frenojnë tajimin e HCL. Tipi i tretë i substancave me veprim inkibitorë janë tretjet hipertonike në duodenum. Mekanizmi i përgjithshëm i veprimit të tyre ende nuk është i qartë; dihet se hiperglikemia me veprimin në vagus e pengon tajimin e thartinës (kap. i 10-të,VII dhe i 11-të).

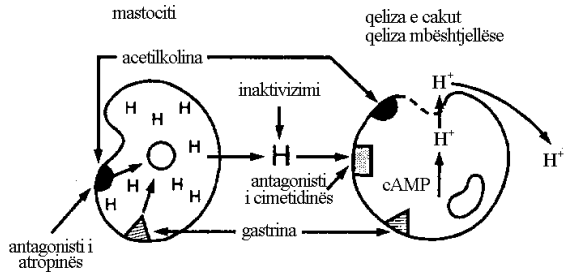


Fig. 29-1. *Mekanizmi me anë të cilit histamina (H) e stimulon sekretimin e* H^+.

Funksionin mbrojtës të mukozës së lukthit e mundësojnë tre mekanizma. I pari dhe më i rëndësishmi është pareti apikal i qelizave epiteliale. Ato nuk i lëshojnë jonet e hidrogjenit dhe shumë substanca të pajonizuara nga kaviteti në paretin e lukthit. Jonet e hidrogjenit që megjithatë kalojnë në paretin e lukthit, neutralizohen shpejtë nga jonet e bikarbonatit nga lëngu ekstraqelizor. Neutralizimi do të jetë efikas vetëm kur kapaciteti i kufizuar puferik i lëngut mukozal ekstraqelizorë përtëritet me anë të qarkullimit adekuat. Mekanizmi i dytë mbrojtës është përtëritja e shpejtë e qelizave epiteliale, kurse i treti është mukusi i tajuar. Të gjithë mekanizmat e përmendur e bëjnë të ashtuquajturën *barierë mukozale gastrike*.

Në përgjithësi format e funksionit të çregulluar të mukozës janë dy: funksioni sekretorë i shtuar ose rezistenca mukozale e dobësuar që manifestohet me sëmurjen ulçeroze si përfaqësues kryesor dhe funksioni sekretor i zvogëluar që manifestohet me atrofinë gastrike.

1. Çrregullimi i raportit të rezistencës mukozale dhe sekrecionit - patogjeneza e sëmurjes ulçeroze

Për formimin e ulçerës peptike, përgjegjës është sekretimi i shtuar i acidit klorhidrik dhe pepsinës, ose mbrojtja e dobësuar e mukozës. Çrregullimet e ekuilibrit midis rezistencës mukozale dhe sekretimit, do t'i shpjegojmë përmes shqyrtimit të tri entiteteve klinike: ulçerës duodenale, ulçerës gastrike dhe gastrinomës (tumor i qelizave delta të ishujve të Langerhans të pankreasit).

a) Ulçera duodenale

Është shembull i sëmurjes ulçeroze, që karakterizohet me tepricë absolute, ose relative të acidit klorhidrik në duodenum. Veprimi eroziv i lëngut gastrik shkakton ulçerën duodenale. Më shumë se gjysma e të sëmurëve kanë aciditetin e lartë gastrik. Mekanizmat më të shpeshtë të involvuar në prodhimin e shtuar të thartinës dhe faktorët që shkaktojnë ulçerën duodenale janë:

*Baza gjenetike***.** Sëmundja është më e shpeshtë te të afërmit e të sëmurve më ulçerë duodenale se në popullatën e një mjedisi. Grupi i faktorëve gjenetikë që ndikojnë në një tendencë për ulçerë janë prirja për reagim neurotik, anksioziteti, shprehitë (duhani), ndieshmëria më e madhe e qelizave parietale në provokues të ndryshëm etj.

*Numri më i madh i qelizave parietale***.** Te një numër i pacientëve është konstatuar numër më i madhë i qelizave parietale. Ngacmimet e zakonshme që veprojnë në numër më të madh të qelizave parietale, shkaktojnë tajimin e sasisë më të madhe të thartinës që e rritë mundësinë e zhvillimit të ulçerës.

*Kapaciteti i rritur sekretor i qelizave parietale***.** Ngacmimet normale që veprojnë në një numër normal të qelizave parietale me aftësi të rritur për sekretimin e HCL, rezultojnë me tepricë të thartirës. Ky mekanizëm hyn edhe në vetitë gjenetike.

*Ndieshmëria e rritur e qelizave parietale në ngacmime***.** Te disa individë, ngacmimet e zakonshme shkaktojnë sekretim më të lartë të thartinës dhe pepsinës. Ky mekanizëm e shpjegon sekretimin e shtuar të HCL dhe pepsinës te pacientët me numër normal të qelizave parietale dhe me kapacitet normal sekretues.

Faktorët emocionalë. Të sëmuret me ulçerë duodenale kanë prirje për stres, aksiozitet dhe zemërim. Mekanizmi direkt i provokimit të ulçerës nuk dihet, por duket se është pasojë e stimulimit të rritur vagal si të sekretimit, ashtu edhe zbrazjes së lukthit.

Ushqimi. Ushqimi i pasur me proteina dhe shujtat e bollshme, mund të ndikojnë në formimin e shtuar të thartinës. Mekanizmi shkon përmes gastrinës, pasi proteinat dhe distendimi i paretit të antrumit shkaktojnë tajimin e gastrinës (kap. i 10-të,VII).

Te të sëmurët që përkrah sasisë normale të thartirës në lëngun gastrik kanë ulçerë duodenale janë konstauar dy çrregullime themelore. I pari është *zbrazja e shpejtuar e lukthit* që bën që për njësi të kohës të arrijë në duodenum më shumë thartirë, sesa që mund të neutralizohet me sekrecionet alkale. Çrregullimi i dytë është sekretimi i zvogëluar nga pankreasi, mëlçia dhe duodenumi që e bën të pamjaftueshëm neutralizimin e thartinës në duodenum (fig. 29-2).

Helicobacter pylori. Infeksioni kronik me Hilicobacter pylori konsiderohet si faktor i rëndësishëm në patogjenezën e ulçerës duodenale, sepse pothuaj të gjithë të sëmurët me ulçerë kanë gastrit kronik të shkaktuar me këtë mikroorganizëm. Me çrrënjosjen e infeksionit, edhe ulçera më rrallë recidivon. Nuk dihet në ç'mënyrë ndikon Helicobacter pylori në zhvillimin e ulçerës.

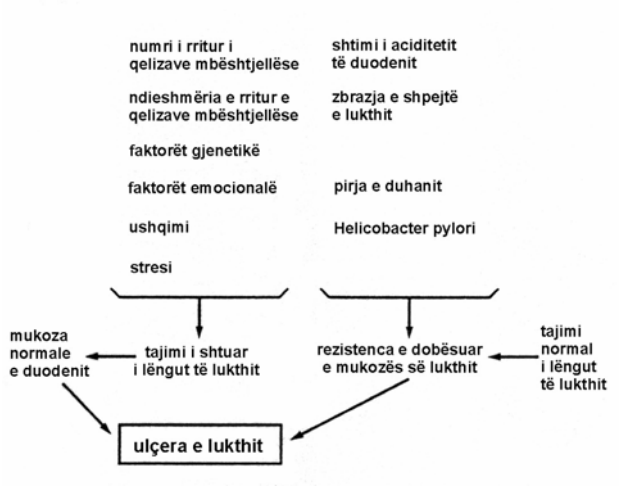


Fig. 29-2. *Patogjeneza e ulçerës duodenale*

Pra, te shumica e sëmurëve kemi të bëjmë me tepricë relative ose absolute të thartinës dhe një gjendje e tillë mund të konstatohet lehtë me përcaktimin e BAO (ang. basal acid output, sekrecioni bazal), MAO (maximal acid output, sekrecioni maksimal) dhe me teste të tjera të ngjashme (shih pjesën IX).

b) Ulçera gastrike

Gastriti dhe ulçera gastrike janë dy entitete themelore klinike, që shoqërohen me sekretim të ulët të acidit klorhidrik. Sekretimi i pamjaftueshëm duket se është pasojë e redukimit të numrit të qelizave parietale. Redukohet edhe numri i qelizave të tjera të mukozës gastrike që rezulton me tajimin e zvogëluar të glikoproteineve dhe mukopolisakarideve. Do të pasojë "hollimi" i mukozës krahas dobësimit të barierës mukozale. Jonet e hidrogjenit më lehtë difundojnë në paretin e lukthit. Me këto ndryshime mund të shpjegohet pjesërisht aciditeti i ulët te ulçera e lukthit.

Ky hipoaciditet si rregull paraqitet te ulçera në kurvaturë të vogël, në kalimin e korpusit në antrum. Ulçera pilorike tregon veçori sekretore të njëjta, sikurse ulçera duodenale.

Të shumtë janë faktorët që marrin pjesë në patogjenezën e ulçerës gastrike. Një pjesë e tyre është e përbashkët me të ulçerës duodenale, si faktorët gjenetikë dhe emocional, stresi, ushqimi i caktuar (alkooli, substancat ngacmuese, etj). Ajo që e karakterizon ulçerën gastrike është:

Çrregullimi i funksionit motorik të "pompës pilorike". Çrregullimi bazik është peristaltika e "kundërt" e duodenumit që bëhet shkas për kthimin e lëngut duodenal në lukth**,** dukuri që konstatohet shpesh te ulçera gastrike. Duket se kemi të bëjmë me përgjegje të çrregulluar në ngacmimin me sekretinë dhe kolecistokininë të shtresës muskulare të duodenumit. Kthimi i përmbajtjes duodenale e dëmton mukozën me praninë e kripërave biliare dhe substancave të tjera.

Veprimi i kripërave biliare dhe sekretit alkal të lëngut duodenal në mukozën gastrike. Përveç kripërave biliare dhe alkalieve, lëngu duodenal përmban edhe lizolecitinën. Të trija këto substanca veprojnë në barierën mukozale duke e bërë më të lëshueshme për jonet e hidrogjenit. Do të ndodh difuzioni "kthyes" i H^+ dhe të gjitha jonet nuk do të neutralizohen nga bikarbonatet e lëngut ekstraqelizorë dhe krijohen kushtet për ulçerim.

Lëvizshmëria e dobësuar e antrumit. Është konstatuar mjaft shpesh, por nuk dihen mekanizmat dhe roli në zhvillimin e ulçerës. Shpesh ndodhë përmirësimi i lëvizshmërisë pas shërimit të ulçerës. Lëvizshmëria e çregulluar ka të bëjë me "distendimin" e antrumit që stimulon prodhimin e gastrinës (që e gjejmë shpesh te kjo sëmundje).

Stresi. Vrojtimet klinike kanë treguar incidencë të lartë të ulçerës gastrike në gjendjet e shoqëruara me stres: djegiet, ndërhyrjet e mëdha kirurgjike, lëndimet etj. Duket se mekanizëm bazik në zhvillimin e "stres-ulkusit" është qarkullimi i kompromet uar në mukozën gastrike. Shumica e gjendjeve të numëruara janë të shoqëruara me humbjen e lëngjeve, ose zvoglimin e shtypjes arteriale. Pasojat në funksionin e lukthit janë të dyanshme. Nga njëra anë, iskemia mukozale e vështirëson (përveç tjerash) përtëritjen e shtresës epiteliale të mukozës dhe favorizohet difuzioni "kthyes" i H^+. Nga ana tjetër, vështirësohet përtëritja e bikarbonateve në lëngun ekstraqelizorë. Si rezultat përfundimtar do të bëhet i pamundur neutralizimi i të gjitha joneve të H+ që është faktor themelor në zhvillimin e ulçerës gastrike.

Ushqimi dhe ilaçet. Përbërësit e ndryshëm të ushqimit mund të prishin funksionin mbrojtës të mukozës. Shembull është ndikimi i etanolit, i cili në koncentrim më të lartë se 10% direkt dëmton mukozën. Acidi acetilsalicilik, ilaç që përdoret shumë shpesh, ka veprim të fortë ulçerorogjen. Në ambientin acidik kjo thartinë e dobët nuk disocon dhe si e tretshme në lipide kalon nëpër membranë dhe në mënyrë të drejtpërdrejtë dëmton qelizat e mukozës gastrike. Poashtu frenon sintezën e prostaglandineve, të cilat sigurojnë qarkullimin adekuat të gjakut në mukozë, stimulon tajimin e mukusit dhe frenon sintezën e joneve të hidrogjenit dhe kështu dobësohet funksioni mbrojtës i mukozës.

Sot, mbizotëron botëkuptimi se gastriti kronik, ulçera gastrike dhe gastriti eroziv janë një sëmundje e vetme në shkallë të ndryshme të zhvillimit. Një qasje e tillë arsyetohet me mekanizmin e njejtë të zhvillimit, komplikimet e mundshme (gjakderdhjet) dhe mënyrën e mjekimit.

c) Gastrinoma

Kjo formë e sëmurjes ulceroze është e njohur edhe si sindroma e Zollinger-Ellison-it. Gastrinoma është tumor i qelizave delta të ishujve të Langerhans-it i cili tajon gastrinë në sasi shumë të mëdha. Nën ndikimin e

gastrinës, mukoza e lukthit bëhet hiperplastike dhe rritet masa absolute e qelizave parietale që shpiejnë në hipersekrecion të acidit klorhidrik. Krijohen kushtet për ulçera të numërta gastrike dhe duodenale. Tipike për këtë sëmundje është hiperklorhidria e shoqëruar me ulçera multiple gastrike dhe duodenale (kap. 10.VII).

Thënë shkurt, dallimet qenësore te sëmurja ulçeroze janë: Ulçera duodenale është e lidhur me tepricën e acidit klorhidrik, ulçera gastrike me dëmtimin e mukozës gastrike kurse gastrinoma me tajimin e acidit klorhidrik në koncentrime shumë të larta.

2. Atrofia gastrike

Atrofia gastrike është pasojë terminale e një procesi të ngathët që e quajmë gastrit atrofik. Megjithëse mekanizmi preciz i shfaqjes së gastritit atrofik nuk dihet, në 90% të sëmurëve janë konstatuar kundërtrupa, që lidhen për qelizat parietale për çka konsiderohet sëmurje autoimune. Për natyrën autoimune të sëmundjes, flet edhe lidhshmëria mes tiroiditit, miksedemës dhe insuficiencës idiopatike të mbiveshkores si sëmundje me natyrë autoimune që shpesh paraqiten së bashku. Rënia e numrit të përgjithshëm të qelizave parietale, do të shoqërohet me rënien e prodhimit të HCL dhe pepsinës.

Mungesa e HCL edhe kur është mjaft e shprehur, nuk lë pasoja në shëndetin e pacientit. Edhe shndërimi i i pepsinogjenës në pepsin për shkak të mungesës së HCL që më tutje zvogëlon aktivitetin e pepsinës nuk shkakton probleme në tretje. Mungesa e këtyre dy faktorëve kompensohet nga pankreasi.

Deficiti i faktorit të brendshëm e vështirëson absorbimin e vitaminës B12 dhe shkakton anemi megaloblastike (kap. i 24-të, I.A2), e cila kur është pasojë e mungesës së faktorit të brendshëm, do të quhet pernicioze. Pasi organizmi disponon me depo të pasura të vitaminës B12, shpesh duhet të kalojnë vite të tëra për t'u zhvilluar tabloja klinike e anemisë pernicioze.

III. Çrregullimet e funksionit të zorrës së hollë

Çrregullimet e funksionit të zorrës së hollë janë pasojë e çrregullimeve të procesit të tretjes (maldigjestioni), në lumenin e zorrës ose të funksionit të mukozës (tab. 29-5). Rezultat përfundimtar i të dy nga këto çrregullime është absorbimi i çregulluar i ushqimit (malabsorbcioni). Kur çrregullohet absorbimi i një substance, flasim për çrregullime specifike të absorbcionit, kurse kur çrregullohet absorbimi i shumë substancave flasim për çrregullim të përgjithshëm të absorpcionit. Pasojë terminale e maldigjestionit dhe malabsorpcionit është malnutricioni (mosushqyeshmëria).

Tabela 29-5. *Çrregullimet e funksionit të zorrës hollë*

A. ÇRREGULLIMET E PROCESEVE TRETËSE INTRALUMINALE
Pasojat e çrregullimit të funksionit të lukthit
- Hiperaciditeti i lëngut të lukthit
- Resekcioni i lukthit
Mungesa e enzimeve të pankreasit
Çrregullimet e qarkullimit enterohepatik të kripërave biliare
- Sëmundjet e mëlçisë dhe rrugëve biliare
- Sëmundja dhe resekcioni i ileumit
- Shumimi i tepruar i bakterieve (sindromi i lakut të vërbër)
B. ÇRREGULLIMET NË MUKOZËN E ZORRËVE
Çrregullimet e përgjithshme të absorbimit
- Zvogëlimi i sipërfaqës absorbtive
- Çrregullimet e qarkullimit të gjakut dhe limfës
Çrregullimet selektive të absorbimit
- Deficiti i enzimeve specifike apo proteinave transportuese

A. ÇRREGULLIMET E PROCESEVE TRETËSE INTRALUMINALE

Çrregullimet e proceseve digjestive, që kryhen në lumenin e zorrës varen nga tajimi i përbërjës së lëngut biliar dhe pankreatik. Në këto procese mund të ndikojnë edhe çrregullimet e funksionit të lukthit.

1. Ndikimi i funksionit të çregulluar të lukthit në tretje

Koncentrimi i lartë i acidit klorhidrik në zorrën e hollë (për shkak të hipersekrecionit ose gastrinomës), mund të shkaktojë malabsorpcionin me mekanizma të shumët. Për shkak të veprimit të acidit klorhidrik ndodhë inaktivimi i enzimeve pankreatik (sidomos lipazës) dhe precipitojnë kripërat biliare, të cilat në mënyrë direkte e dëmtojnë mukozën intestinale. Do të çrregullohet tretja dhe absorbimi i lipideve. Jashtëqitja do të përmbajë më shumë yndyrë (mbi 7 g/24h) pra do të pasojë steatorea dhe malabsorpcioni si pasojë finale.

Çrregullimi i funksionit të lukthit mund të ndikojë edhe në mënyra të tjera në tretjen në zorrë. Gjatë intervenimeve kirurgjike në lukth, sidomos me metodën Bilroth I dhe II (fig. 29-3), ushqimi nga lukthi i shmanget kalimit nëpër zorrën dymbëdhjetëgishtore, ose kalon më shpejtë nëpër zorrë dhe nuk do ta stimulojë tajimin e kolecistokininës dhe sekretinës. Do të shkaktohet kështu një insuficiencë funksionale e pankreasit. Si pasojë e kalimit jo të njëtrajtshëm të himusit në duodenum, nuk bëhet përzierja adekuate e himusit me lëngun pankreatik dhe biliar. Po ashtu, shpejtohet kalimi i ushqimit nëpër jejunum dhe himusi shumë më shkurt do të ketë kontakt me sipërfaqen absorptive të mukozës.

Edhe dy çrregullime të tjera janë të lidhura ngushtë me rezeksionin e lukthit:

a) Hipoglikemia postgastrektomike (angl. "dumping" syndrom)

Lajmërohet kryesisht te rezeksioni i tipit Bilroth II, si sindroma "dumping" e hershme dhe e vonshme. Sindroma "dumping" e hershme paraqitet shumë shpejtë pas ngrënies (sidomos të shujtës së pasur me hidrate të karbonit). Pesë deri 30 minuta pas shujtës, fillojnë kolikat dhe mundim (nauze), nganjëherë edhe vjelljet dhe barkqitja. Mund të paraqiten edhe çrregullime të ndryshme vazomotore si skuqje, djersitje, palpitacione dhe takikardi dhe hipotension. Arritja e shpejtë e përbërjes hipertonike të lukthit në jejunum "terheqë" lëngun nga qarkullimi dhe hapësira ekstraqelizore dhe shkakton zgjerimin e menjëhershëm të kriptave jejunale. Zvogëlimi i vëllimit të lëngut në enët e gjakut dhe zgjërimi i shpejtë i kriptave jejunale shkaktojnë reflekse autonome që shoqërohen me tajimin e shtuar të serotoninës dhe GIP-it (peptidit inkibitor gastrik) me veprim vazodilatorë (kap. i 10-të,VII).

Sindroma "dumping" e vonshme është pasojë e hipoglikemisë reaktive që pason pas hiperglikemisë dhe hipersekrecionit të inzulinës. Hiperglikemia është pasojë e absorbimit të shpejtë të hidrateve të karbonit në jejunum, pasi mungon kalimi i dozuar i himusit në zorrë.

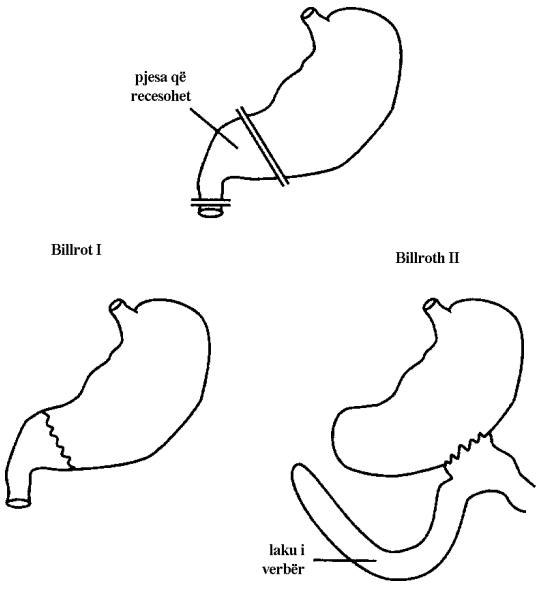


Fig. 29-3. *Rezeksionet tipike të lukthit. Marrëdhëniet anatomike lukth-zorrë, pas rezeksionit dhe prezantimi i segmentit të "verbët" që mbetet pas intervenimit Bilroth II.*

b) Sindroma e lakut të verbët

Në lakun e "verbët", rritet numri i bakterieve për shkak se, kjo pjesë e zorrës është jashtë funksionit ose kalimi i himusit nëpër te është shumë i ngadalësuar. Shembuj tipik janë fistulat e brendshme të zorrës dhe rezeksioni i lukthit me metodën Bilroth II (fig. 29-3). Bakteriet e shumuara e lidhin kompleksin e faktorit intrinsik dhe vitaminës B12 dhe e shfrytëzojnë për zhvillimin vetanak dhe një sasi shumë e vogël mbetet për absorbim. Bakteriet ndikojnë edhe në kripërat e acideve biliare, ato nuk kryejnë funksion e tyre në formimin e miceleve dhe do të çregullohet absorbimi i lipideve dhe vitamineve të tretshme në lipide (shih pikën e 3të).

2. Deficiti i enzimeve

Enzimet kryesore për tretjen përfundimtare të materive ushqimore në zorrë vijnë nga pankreasi (lipazat, proteazat, amilaza). Sëmurjet që çregullojnë funksionin egzokrin të pankreasit (pankreatiti kronik, mukoviscidoza dhe tumoret e pankreasit), do të shoqërohen me deficitin e enzimeve. Për zhvillimin e sindromës së malabsorpcionit rënia e aktivitetit të enzimeve duhet të jetë mjaft e theksuar. Si shembull, aktiviteti i lipazës pankreatike duhet të bie në 10% të aktivitetit normal që të pasojë steatorea. Në këtë grup të sëmundjeve mund të futet edhe insuficienca relative e pankreasit e shkaktuar nga sindroma postrezektive (fig. 29-4).

3. Çrregullimi i qarkullimit të kripërave biliare

Qarkullimi i kripërave biliare (kap. i 30-të, III.A) mund të çrregullohet në mënyra të ndryshme (fig. 29-5). Te çrregullimet e sekretimit të kripërave biliare nga qelizat e mëlçisë ose pengesat në rrugët biliare, kripërat biliare nuk arrijnë deri në duodenum. Te sindromi i lakut të "verbët", bakteriet e shumuara dekonjugojnë dhe i dehidroksilojnë kripërat biliare; acidet biliare të formuara absorbohen me difuzion nëpër murin e zorrës, kurse një pjesë precipiton dhe do të veprojnë në përmbajtjen e zorrës. Për shkak të deficitit të kripërave biliare, nuk bëhet emulgimi i lipideve dhe formimi i micelevet. Lipoliza do të vazhdojë por nuk bëhet absorbimi i mjaftueshëm i acideve yndyrore dhe triglicerideve. Do të pasojë steatorea jo e shprehur, por problem më i madh do të jetë absorbimi i mangët i kolesterolit dhe vitamineve të tretshme në lipide.

Kur çrregullimi bazik është rezeksioni i ileumit ose enteriti regjional, mekanizmi është tjetër: kripërat biliare nuk absorbohen dhe arrijnë në zorrën e trashë ku bëhet dekonjugimi dhe dehidroksilimi nga bakteriet. Kripërat biliare të ndryshuara dhe lipidet e paabsorbuara shkaktojnë barkqitje (pjesa VI.B).

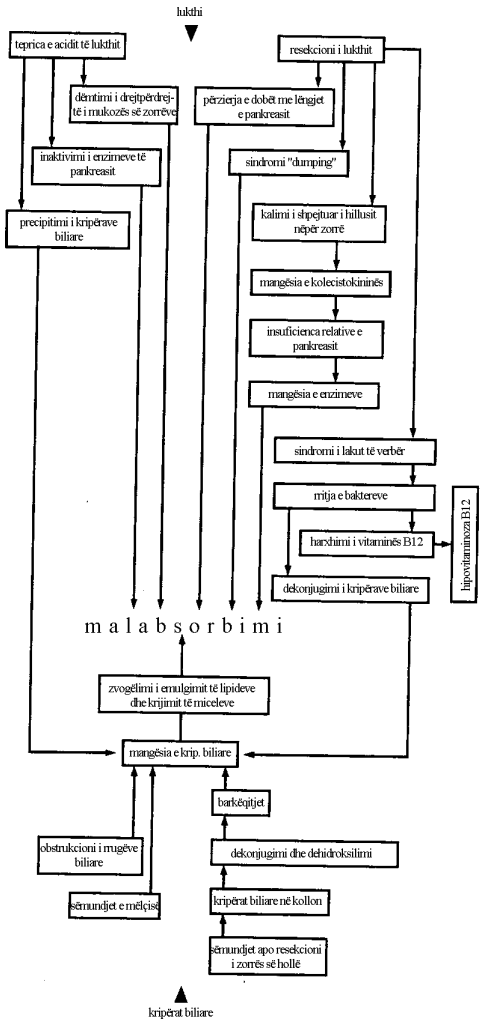


Fig. 29-4. *Ndikimi i çrregullimeve të funksionit të lukthit dhe metabolizmit të kriprave biliare në zhvillimin e çrregullimeve të procesit të tretjes. Zhvillimi i malabsopcionit.*

B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË MUKOZËS SË ZORRËVE

Roli kryesor i mukozës së zorrës së hollë është zbërthimi definitiv (enzimet specifike) dhe absorbimi (proteinet transportuese) i materive ushqyese. Proceset patologjike që përfshijnë pjesën dërmuese të zorrës dhe zvogëlojnë sipërfaqen digjestive dhe absorptive do të shkaktojnë çrregullime të absorpcionit.

Absorbim adekuat mundëson ndërtimi specifik i mukozës, por faktor pothuaj njëlloj i rëndësishëm është edhe peristaltika e zorrëve. Peristaltikën dhe lëvizshmërinë e vileve intestinale e shtojnë fijet kolinergjike të sistemit parasimpatik (bërthamat motorike të pasme të vagusit). Fijet adrenergjike të sistemit simpatik, frenojnë peristaltikën (nervat torako-splahnik përmes plecsus celijacus dhe ganglionit mezenterial superior).

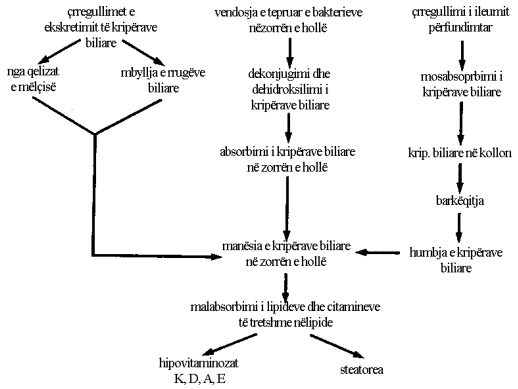


Fig. 29-5. *Çrregullimi i qarkullimit të kripërave biliare.*

Pasi për procesin e absorbimit është me rëndësi peristaltika dhe transporti aktiv;, që shpenzojnë energji, si dhe transportimi i materieve të absorbuara, për absorbimin e suksesshëm është i rëndësishëm edhe qarkullimi normal i gjakut dhe limfës. Me fjalë të tjera, sistemi kardiovaskular dhe limfatik, ndikojnë dukshëm në procesin e absorpcionit.

1. Çrregullimet e përgjithshme të absorbcionit

Për çrregullime të përgjithshme të absorbcionit flasim kur procesi patologjik ka zvogëluar sipërfaqen e përgjithshme absorptive të zorrës ose ka çregulluar më shumë se një funksion të saj (qarkullimin e gjakut, peristaltikën). Si pasojë do të çregullohet absorbimi i më shumë materieve ushqyese. Sëmurjet më të shpeshta të këtij grupi dhe mekanizmat patogjenetik të zhvillimit janë prezantuar në tabelën 29-6.

Në secilën sëmurje të këtij grupi rrjedha patofiziologjike është specifike edhe pse rezultati final është i njëjtë-malabsorpcioni i përgjithshëm. Përmes disa shembujve do t'i prezentojmë karakteristikat kryesore të këtyre çrregullimeve.

a) Sindromi i zorrës së shkurtër

Çrregullimi është pasojë e "shkyçjes" funksionale të një pjese të madhe të zorrës. Mund të shkaktohet nga gjendje akute (embolia e arteries mezenterike), ose kronike (urëzimi jejuno-ileal pas rezeksionit për shkak të enteritit regjional etj). Peristaltika është e çregulluar dhe absorbimi është i vështirësuar (sipërfaqja e zvogëluar e zorrës) që bëhen shkas për barkqitje me të cilat humben materiet ushqyese, e sidomos yndyrat dhe kripërat biliare.

b) Enteropatia glutenike

Sinonime për këtë sëmurje janë celiakia dhe spru jotropikal. Nuk është krejtësisht e qartë se a është tejndieshmëri (alergji) në gluten, apo veprim toksik i tij. Ajo që dihet me siguri është roli i pamohueshëm i

Tabela 29-6. *Disa shembuj të sëmurjeve që shkaktojnë çrregullime të përgjithshme të funksionit të mukozës dhe mekanizmi i zhvillimit*

SËMUNDJA	MEKANIZMAT E VEPRIMIT
enteriti rajonal	inflamacioni granulomatoz i mukozës, rënia e funksionit të pjesës së sëmurë, çrregullimi i peristaltikës, çrregullimi i qarkullimit të gjakut dhe limfës
celiakia	gliadina e dëmton dhë e tëhollon mukozën, humben vilet, peristaltika është e shpejtuar, mekanizmat tretës dhe absorbtiv të dëmtuar, barkqitje
sklerodermia	mukoza e tëholluar, peristaltika e ngadalësuar, obstrukcioni limfatik, qarkullimi i redukuar, mekanizmat absorbtiv të dëmtuar
perikarditi konstriktiv	qarkullimi i ngadalësuar, edema e mukozës, transudimi i lëngut në lumen, humbja e proteinave, qarkullimi i vështirësuar i limfës
enteriti infektiv	inflamacioni i mukozës, edema, transudimi, peristaltika e shpejtuar, gjakderdhjet, absorbimi i dobësuar
amiloidoza	depozitimi i amiloidit në mukozë, pengimi i absorbcionit dhe qarkullimit
enteriti eozinofil	trashja e murit të zorrës, ndërprerja e absorbimit të lipideve dhe humbja e proteinave, sindromi i obstruk- cionit të zorrës, spazmet

glutenit, pjesës proteinike të drithërave që përmban faktorin përgjegjës, gliadinën (të përbërë nga një përzirje polipeptidesh).

Gliadina dëmton vilet jejunale duke e shkurtuar "jetesën" e qelizave dhe do të pasojë atrofia e mukozës. Sipërfaqja absorbtive redukohet, por do të mungojnë edhe enzimet dhe proteinet transportuese. Përbërësit e paabsorbuar të ushqimit me vëllimin e tyre shkaktojnë distendimin ("ngrehjen") e paretit dhe provokimin refleksiv të peristaltikës që më tutje vështirëson absorbimin. Do të keqësohet absorbimi i të gjithë përbërësve të ushqimit. I sëmuri humbë në peshë, ka barkqitje dhe kolika të kohëpaskohshme, me kohë edhe shenjat komplete të malabsorbcionit. Me eliminimin e ushqimit që përmban gluten për disa muaj arrihet remision i plotë që vërtetohet edhe me biopsi të mukozës jejunumit.

c) Enteriti regjional

Quhet edhe *sëmundja e Crohn*-it. Është një proces inflamator granulomatoz kronik me etiologji të panjohur që përfshinë pjesë të zorrës së hollë ose të trashë, më rrallë edhe të ezofagut. Pjesa e sëmurë e zorrës bëhet jofunksionale për shkak të inflamacionit, edemës, transudimit dhe gjakderdhjes. Shpesh midis zorrëve paraqiten fistula dhe zhvillohet sindromi i"segmentit të verbët". Te format e rënda të sëmurjes dhe te gjakderdhjet e shpeshta bëhen rezeksione terapeutike të segmenteve të zorrës që bëhen shkas për zhvillimin e sindromës së "zorrës së shkurtër". Çrregullimet tjera përcjellëse si absorbimi i joadekuat i kriprave biliare, humbja e proteineve të plazmës, barkqitjet kanë si rezultat malnutricionin ekstrem.

ç) Sëmurjet e sistemit kardiovaskular dhe limfatik

Përfaqësues tipik janë perikarditi konstriktiv, defekti i septumit atrial, kardiomiopatia primare, sëmurja kongjestive e zemrës dhe çrregullimet e ndryshme të qarkullimit limfatik (limfoma intestinale, sëmurja e Wipple-it).

Këto sëmurje ndikojnë në absorbim në dy mënyra: 1) Ngadalsimi i qarkullimit vështirëson rrjedhën e limfës dhe shkaktohet edemë e paretit dhe transudimi i lëngut në lumenin e zorrës. Kështu do të vështirësohet absorbimi i varshëm nga difuzioni pasiv, 2) Ngecja e qarkullimit do të shoqërohet edhe me hipoksi relative, ngadalësim (ose shuarje) të proceseve metabolike të transportit aktiv të varshëm nga energjia dhe në fund edhe peristaltika e ngadalësuar. Këto mekanizma shpjegojnë edhe ankesat e pacientit: humbja e oreksit, spazme, distendim dhe nauze.

2. Çrregullimet selektive të absorbcionit

Në këtë grup hyjnë deficitet e lindura dhe të fituara të enzimeve tretëse dhe proteineve transportuese, si çrregullimet e tretjes dhe absorbimit të heksozave, aminoacideve, vitaminës B12, deficiti i disaharidazave, çrregullimet e absorbimit të lipideve dhe vitamineve të tretshme në lipide, ujit dhe elektroliteve, kalciumit, hekurit dhe vitamineve të tretshëm në ujë.

Në shembujt e deficitit të laktazës dhe çrregullimit të absorbimit të acideve yndyrore, do të prezentohen karakteristikat e këtij grupi të çrregullimeve.

a) Deficiti i laktazës

Deficiti laktazës është shkak i zhvillimit të sëmurjes të njohur si *sëmurja e intolerancës së qumështit*. Sheqeri i qumështit (laktoza), nuk zbërthehet në zorrë në glukozë dhe galaktozë, rritet koncentrimi osmotik i pëmbajtjes së zorrës dhe tërhiqet uji dhe elektrolitet nga mukoza në lumen. Si rezultat do të shpejtohet peristaltika, do të pasojnë barkqitjet dhe malabsorbcioni. Mungesa e laktazës më shpesh është i trashëguar, por mund të jetë edhe i fituar si te sëmurjet që dëmtojnë mukozën e zorrës.

b) Çrregullimi i absorbimit të lipideve

Absorbimi adekuat i lipideve varet nga disa procese të ndryshme. I pari është veprimi i lipazës pankreatike e cila zbërthen trigliceridet në acide yndyrore dhe monogliceride. I dyti është veprimi i kripërave biliare për formimin e miceleve, kurse i treti, esterifikimi i acideve yndyrore në qelizat mukozale dhe formimi i lipoproteineve. Këtu bën pjesë edhe procesi i transportit aktiv (sekrecionit) të lipoproteineve në sistemin limfatik.

Çrregullimi i absorbimit të lipideve si pasojë e mosfunksionimit të vetëm njërit nga këto mekanizma quhet selektiv. Por, çrregullimet e absorbimit të lipideve janë pasojë edhe e çrregullimeve të përgjithshme të absorbcionit.

Mekanizmi i zhvillimit të çrregullimeve të tjera selektive të absorbcionit është shtjelluar në kapitujt përkatës.

C. PASOJAT E MALABSORBCIONIT

Pasojat e malabsorbcionit të përgjithshëm do të manifestohen praktikisht në tërë organet dhe sistemet e organizmit. Pasojat patofiziologjike dhe simptomatologjia janë të nduarnduarshme dhe do të varen nga procesi patologjik që ka shkaktuar malabsorpcionin dhe nga natyra (specifik apo i përgjithshëm) e procesit (tab. 29-7). Për çrregullimet specifike të absobcionit flitet në kaptinat përkatëse. Çrregullimet e përgjithshme absorptive të materieve ushqyese bëhen shkas për malnutricion që shoqërohet me humbje në peshë, deficit të albumineve dhe hipovitaminoza të ndërlikuara me pasojat përkatëse. Malabsorbcioni i lipideve shoqërohet edhe me absorbimin joadekuat të vitamineve të tretshme në lipide (A,D,K dhe E). Barkqitjet janë të shpeshta, kurse shkaqet janë të shumëta: ngritja e koncentrimit osmotik të përmbajtjes së zorrëve nga materiet e paabsorbuara, sekretimi i shtuar i ujit dhe elektroliteve, veprimi direkt i kriprave biliare të dekonjuguara në zorrën e trashë, absorbimi i pamjaftueshëm i ujit dhe elektroliteve, veprimi direkt i acideve yndyrore në mukozën e zorrës etj. Të gjitha këto çrregullime e rrisin përmbajtjen e zorrës së trashë, tejkalohet kapaciteti absorbues dhe shkaktohen barkqitje. Me barkqitje humbet uji, elektrolitet dhe materiet ushqyese dhe më tutje komplikohet gjendja e përgjithshme me acidozë, hipokaliemi, dehidrim etj. Pastaj zhvillohet hipovolemia dhe bie shtypja cirkulatore që shoqërohet me hipoksi të mukozës së zorrës dhe keqësim të absorbimit. Çrregullimet e absorbimit të aminoacideve shkaktojnë deficit të proteineve me pasojat përkatëse. Deficitit të tillë i kontribuon edhe humbja e albumineve nëpër mukozën e lënduar të zorrëve (enteropatitë me humbje të proteineve, shih kap. i 5-të, III.B2).

Malabsorbcioni mund të bëhet shkak për çrregullime të metabolizmit të kalciumit dhe ndërtimit të indit kockor. Absorbimi i pamjaftueshëm i kalciumit për shkak të hipovitaminozës D dhe precipitimit të kalciumit me acidet biliare të paabsorbuara shkakton hipokalcemi që manifestohet me tetani, demineralizmin e kockave dhe osteomalacion. Mungesa e proteineve shkakton humbjen edhe të matriksit të kockave dhe si pasojë edhe të indit kockor, respektivisht, osteoporozën.

Anemitë në kuadër të sindromit të malabsorbcionit mund të shkaktohen nga shumë faktorë. Absorbimi i dobët i hekurit, vitaminës B12 dhe acidit folik janë mekanizmat kryesorë por duhet shtuar edhe humbjen e gjakut me gjakderdhje të shpeshta nga mukoza e lënduar ose si pasojë e koagulimit të kompromentuar si pasojë e mungesës së vitaminës K.

Çrregullimeve të numëruara i bashkohen edhe pasoja të tjera që e shoqërojnë mungesën e vitamineve dhe elementeve në gjurmë (si zinku).

Tabela 29-7. *Fispatologjia e simptomeve të përgjithshme dhe specifike të malabsorbcionit*

SIMPTOMET DHE SHENJAT	MEKANIZMAT
humbja në peshë dhe malnutricioni i përgjithshëm	malabsorbimi i lipideve, hidrateve të karbonit dhe proteinave → deficiti i kalorive dhe proteinave
barkqitjet	absorbimi i vështirësuar dhe sekretimi i shtuar i ujit dhe elektroliteve:kripërat dhe acidet biliare të paabsorbuara → absorbimi i zvogëluar i ujit dhe elektroliteve: përmbajtja enorme në zorrën e trashë (më i madh se kapaciteti absorbues)
nokturia	absorbimi i vonuar i ujit; hipokaliemia; urinimi i rrallë gjatë ditës
anemia	absorbimi i dëmtuar i hekurit, vitaminës B_{12} dhe acidit folik
glositis dhe cheilosis	mungesa e hekurit, acidit folik dhe vitaminave
edemet	absorbimi i dobësuar i aminoacideve → hipoproteinemia
amenorea; libido i ulët	mungesa e proteinave dhe "uria kalorike" → hipopituitarizmi dytësor
dhembjet në kocka	malabsorbimi i kalciumit → demineralizimi i kockave
tetania; parestezioni	malabsorbimi i kalciumit → hipokalciemia; malabsorbimi i magneziumit → hipomagneziemia
sindromi hemorragjik	malabsorbimi i vitaminës K → mungesa e faktorëve të koagulimit II, V, VII. IX

IV. Çrregullimet e funksionit egzokrin të pankreasit

Pankreasi prodhon dhe sekreton rreth 20 enzime, të cilët marrin pjesë në tretjen e proteineve, lipideve dhe hidrateve të karbonit. Enzimet për proteolizë dhe fosfolipaza, sekretohen në duodenum në formë joaktive zimogjene. Enterokinaza, enzim i mbështjellësit viloz të mukozës duodenale e shndëron tripsinogjenin në tripsinë e cila pastaj i shndërron zimogjenet në enzime aktive. Çrregullimet e funksionit egzokrin të pankreasit janë aktivimi i enzimeve në indin pankreatik me autodigjestionin e indit që manifestohet si pankreatit akut, ose defiçiti i enzimeve për shkak të nekrozës së indit te pankreatiti kronik.

A. PANKREATITI AKUT

Pankreatiti akut shkaktohet nga faktorë të ndryshëm. Gurët biliarë dhe alkooli janë shkaktarët më të shpeshtë, por e shkakton edhe hiperlipidemia, hiperkalciemia, infeksionet virale, iskemia. Mekanizmi me të cilin këta faktorë i aktivojnë enzimet brenda pankreasit nuk është krejtësisht i qartë. Duket se veprojnë mekanizma të ndryshëm që aktivojnë më parë një sasi të vogël të tripsinës, e cila pastaj i aktivizon enzimet tjera proteolitikë dhe fosfolipazën (fig. 29-6). Defekti fillestar mund të jetë në duktusin drenues, i cili në kushte normale nuk i lëshon enzimet. Një defekt të tillë mund ta shkaktojnë kripërat biliare ose shtypja e rritur për shkak të mbylljes së papila Vateri ose veprimi toksik i shujtave të përsëritura të etanolit. Dyshohet edhe në dëmtim intraqelizor që shkakton labilitet të lizosomeve dhe shkrirja e lizosomeve me granulat zimogjene që përmbajnë enzimet tretëse inaktive. Katepsina D nga lizosomet e shndëron tripsinogjenin në tripsinë dhe e inicon aktivizimin e enzimeve brenda qelizës.

Enzimet e aktivuara proteolitike zbërthejnë proteinet e indit pankreatik, elastaza dëmton kolagjenin e enëve të gjakut kurse fosfolipaza liron lizolecitinën që i shkatërron membranat qelizore. Lipazat e liruara i zbërthejnë trigliceridet dhe lirojnë acidet yndyrore.

Produktet nekrotike të autodigjestionit tërheqin leukocitet dhe zhvillohet reaksion inflamatorë. Pankreatiti mund të manifestohet me edemë dhe reaksion inflamatorë të lehtë, ose me nekrozë të lehtë deri në masive të shoqëruar me gjakderdhje. Kur gjakderdhja është masive flasim për pankreatit hemorragjik që është forma më e rëndë e sëmurjes.

Nga qelizat e dëmtuara të pankreasit enzimet kalojnë në lëngun ekstraqelizor dhe në gjak. Aktiviteti i rritur i amilazës në plazmë dhe urinë është test i rëndësishëm diagnostik i pankreatitit akut. Enzimet mund të shkaktojnë dëmtim të indit në rethinën retroperitoneale ku formohen shtresa me përmbajtje nekrotike, hemoragjike ose purulente. Nëse enzimet arrijnë në kavitetin pleural ose peritoneal, shkaktojnë efuzion pleural, respektivisht, ascites. Kaliumi që rrjedh nga qelizat e dëmtuara, bëhet shkas për hiperkaliemi, por nëse kaliumi humbë me vjellje, të cilat së bashku me dhembje shoqërojnë pankreatitin, mund të zhvillohet edhe hipokaliemia.

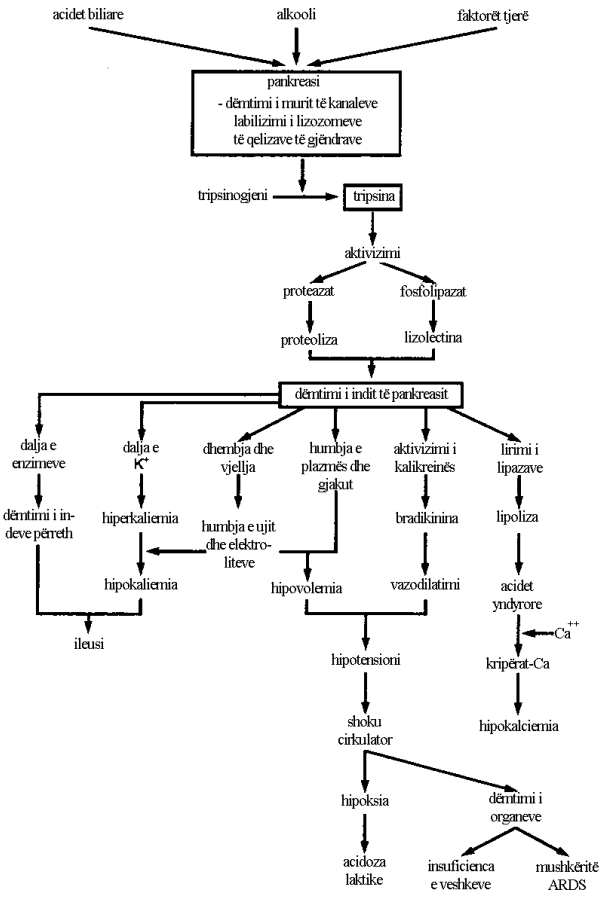


Fig. 29-6. *Patogjeneza e pankreatitit akut*

Në indin nekrotik të pankreasit futet kalciumi nga lëngu ekstraqelizor dhe me acidet yndyrore formon kripëra të patretshme. Ky proces është përgjegjës për hipokalcemi në format e rënda të pankreatitit. Nga enët e gjakut rrjedh plazma ose gjaku dhe së bashku me vjelljet bëhen shkas për hipovolemi dhe insuficiencë cirkulatore. Hipotensionin më tutje e thellon aktivizimi i kalikreinës dhe lirimi i bradikininës, që ka veprim vazodilatues. Insuficienca cirkulatore shkakton hipoksi dhe çrregullime të funksionit të shumë organeve. Iskemia e veshkëve shkakton insuficiencë akute renale; në rastet më të lehta insuficienca është prerenale, kurse te ato të rënda nekrozë akute tubulare. Në mushkëri mund të zhvillohet edema jokardiogjene (ARDS). Hipoksia shkakton acidozë laktike. Kur bie tajimi i inzulinës për shkak të dëmtimt të ishujve të Langerhans-it, paraqitet ketoacidoza. Ileusi paralitik është dukuri e shpeshtë te pankreatiti dhe zhvillohet për shkak të disbalancit të elektroliteve, sidomos hipokaliemisë dhe peritonitit.

B. PANKREATITI KRONIK

Pankreatiti kronik zhvillohet si pasojë e inflamacioneve akute të përsëritura të pankreasit, ose si një inflamacion permanent kronik që shkaktohet nga faktorët që shkaktojnë pankreatitin akut. Gjatë zhvillimit të procesit inflamatorë (gurët biliarë, alkoholizmi kronik), indi i pankreasit gradualisht shkatërrohet dhe kur indi funksional redukohet në 10% sasia e prodhuar e enzimeve do të jetë e pamjafteshme për tretje. Do të pasojë steatorea, e në rastet më të avancuara edhe çrregullimi i tretjes së proteineve (pjesa III.A2). Shkatërrimi i ishujve të Langerhans-it shkakton diabetin sekundar (kap. i 5-të, I.A1).

V. Çrregullimet e funksionit të zorrës së trashë

Pasojat e funksionit të çregulluar të zorrës së trashë, zakonisht manifestohen si barkqitje apo konstipacion. Sëmurjet dhe gjendjet patologjike që shkaktojnë barkqitje ose konstipacion, veprojnë në zorrën e trashë në tri mënyra: duke dëmtuar pjesët e sistemit nervor autonom të zorrës së trashë, duke çrregulluar funksionin e muskulaturës së lëmuar dhe duke çrregulluar absorbcionin dhe sekrecionin nga mukoza e zorrës. Shpesh janë të involvuar të tre mekanizmat.

A. ÇRREGULLIMET E FORMIMIT TË FECESIT DHE ZBRAZJES SË ZORRËS SË TRASHË

Për jashtëqitje normalisht të formuara, flasim kur nuk kalojnë 180-200 g për 24h dhe përmajnë 60-80% ujë. Frekuenca normale e zbrazjes së zorrëve është një herë në ditë deri 3 herë në javë. Kur jashtëqitjet janë më të shpeshta dhe përmbajnë më shumë lëng (mbi 200 ml) flasim për barkëqitje (diare). Në të kundërtën, kur jashtëqitjet janë të forta dhe të rralla flasim për konstipacion.

Çrregullimet e formimit të fecesit dhe zbrazjes së zorrës së trashë janë pasojë e çrregullimeve të ndryshme:

1. Për shkak të zvogëlimit të sipërfaqes absorptive të zorrës trashë që haset në kolektominë subtotale,

2. Për shkak të dëmtimit të qelizave ganglionare të pleksusit mezenterik, ose të funksionit të muskulaturës së lëmuar të zorrës trashë që e hasim te sëmundjet sistemike (dermatomioziti, sklerodermia), ose ato të sistemit nervor (skleroza multiple, Morbus Hirschprung).

3. Si rezultat i çrregullimeve të absorbcionit dhe sekrecionit në kuadër të çrregullimeve të tretjes. Shembuj janë çrregullimet e tretjes në zorrën e hollë, prania e yndyrës dhe kripërave biliare të dekonjuguara në kolon, rezeksionet masive të zorrës së hollë etj.

4. Ngushtimi i lumenit nga proceset organike, si tumoret që zgjerohen në lumenin e zorrës ose e shtypin zorrën nga jashtë.

5. Shkaqet psikogjene të çrregullimeve të formimit fecesit, janë shumë të shpeshtë në praktikën e përditshme, por mekanizmi i veprimit është mjaft i paqartë.

Për mekanizmat që ndikojnë në zhvillimin e barkqitjeve në mënyrë më detale, do të flitet në nënkaptinën e VI, kurse për obstipacionin (kapsllëkun) në të shtatën.

Shembull i sëmundjes në të cilën më së miri manifestohet çrregullimi i formimit të fecesit është i ashtuquajturi *sindromi i kolonit iritabil* (quhet edhe koloni spastik, ose mukoz që janë terme jo të drejta).

Sëmundja karakterizohet me dhembje (spazme, kolika), jashtëqitje me konzistencë të fortë ose diare (me mjaft mukus). Më së shpeshti kemi të bëjmë me tonus të rritur të muskulaturës së kolonit. Tonusi i rritur kërkon ngacmim më të fortë për provokimin e kontraksioneve propulzive; kur ngacmimi i tillë mungon, ngadalësohet kalimi i ushqimit nëpër zorrën e trashë dhe shkaktohet konstipacion. Tonusi i zvogëluar mundëson që edhe ngacmimi minimal i sistemit neurovegjetativ të shkaktojë kontraksionet e kolonit. Kalimi i shpejtuar i përmbajtjes së zorrëve e bën të pamundur absorbimin dhe shkaktohen barkëqitje. Te pacienti i njëjtë, në periudha të ndryshme hasim tonus të ulët ose të lartë të muskulaturës së kolonit. Këta individë tregojnë karakteristika neurotike të personalitetit, ose janë në shpesh në gjendje stresi. Stresi dhe problemet psikike shkaktojnë tonus të rritur permanent të sistemit autonom dhe do të pasojë ekscitimi simpatik ose parasimpatik i muskulaturës së lëmuar të zorrës së trashë (fig 29-7). Pra, te pacienti i njëjtë ndërrohen barkqitjet dhe konstipacioni.

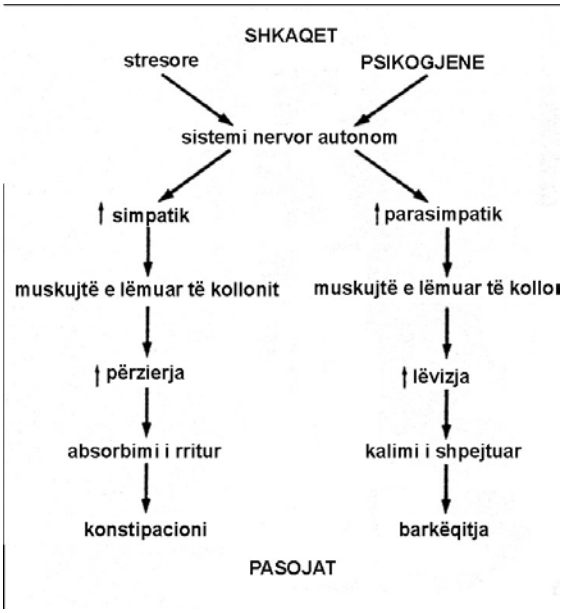


Fig. 29-7. *Shkaqet dhe pasojat në sindromën e kolonit iritabil. Shigjeta e drejtuar lartë shënon provokimin.*

B. FORMAT FISPATOLOGJIKE TË KONSTIPACIONIT

Konstipacioni është definuar si gjendje që karakterizohet me më pak se tri jashtëqitje në javë, me kusht që një gjendje e tillë të zgjatë me muaj të tërë. Konstipacioni i rëndë i shoqëruar me mungesë të defekimit spontan, quhet opstipacion. Ky definicion vlenë më shumë për mënyrën e të ushqyerit në botën përendimore ku në meny dominon ushqimi që tretet lehtë dhe pa mbeturina. Pra, definicioni do të varet nga mënyra e jetesës dhe shprehitë në ushqim.

Dy mekanizma janë kryesorë në zhvillimin e konstipacionit. I pari është peristaltika e ngadalësuar e zorrës së trashë ose mungesa e plotë. Një çrregullim i tillë ka të bëjë me muskulaturën e lëmuar dhe me fijet nervore adrenergjike dhe kolinergjike të sistemit nervorë autonom. Mekanizmi tjetër përfshinë çrregullimet e refleksit të zbrazjes së zorrës trashë. Shumë gjendje patologjike dhe sëmundje, mund të aktivizojnë këto mekanizma (tab. 29-8) (shih kap. i 11-të).

Sëmundja që përfshinë *muskulaturën e lëmuar* të kolonit (sklerodermnia, distrofia muskulare), dobëson aftësinë propulzive dhe mundëson mbajtjen e zgjatur të fecesit në zorrë. Absorbimi do të jetë më intensiv dhe do të fortësohet fecesi, që më tutje e vështirson pasazhën; do të mbyllet rrethi magjik i çrregullimit.

Nëse muskulatura dhe mukoza janë të paprekuara, por *mungon inervimi*, peristaltika bëhet e pamundur dhe zhvillohet konstipacioni. Tipike për këtë çrregullim të inervimit është mosprania e fecesit në rektum. Përfaqësues kryesorë i këtij lloji të çrregullimit është sëmundja e Hirschprung-ut që karakterizohet me mungesën e trashëguar të qelizave ganglionare të pleksusit mienterik. Fijet nervore mund të mungojnë në tërë zorrën e trashë përveç në segmentin distal rektal (kap. i 11-të).

Tabela 29-8. *Shkaqet e konstipacionit*

ÇRREGULLIMET	SËMUNDJET
sistemike	sklerodermia, dermatomioziti, distrofia e muskujve
metabolike dhe endokrine	sëmundja e sheqerit, porfiria, uremia, hipokaliemia, hiperkalciemia (hiperparatireoza, karcinomatoza), hipotireoza, feokromocitomi, shtatzënia, panhipopituitarizmi
ilaçet	antidepresivët, antikonvulzivët, ganglio-bllokatorët, opiatet, helmimi me metale të rënda
e sistemit nervor qendror dhe periferik	tumoret, skleroza multiple, tabes dorsalis, M. Hirschprung, M. Chagas, sëmundjet cerebrovaskulare
psikogjene	pasiguria emocionale, stresi
obstrukcionet organike	tumoret në lumen dhe jashtë lumenit të zorrës, strikturat

Çrregullimet metabolike dhe hormonale po ashtu mund të shkaktojnë konstipacionin.

Para së gjithash kjo ngjanë në hipotireozë, në të cilën është e ngadalësuar lëvizshmëria e zorrëve për shkak të mungesës së hormoneve të tireoidesë. Hiperkalcemia dhe hipokaliemia, pavarsisht nga shkaku, shkaktojnë obstipacion duke ndryshuar ngacmueshmërinë e qelizave të muskulaturës së lëmuar.

Konstipacioni habitual ose psikogjen është forma më e shpeshtë e këtij çrregullimi. Paraqitet shumë heret, gjegjësisht qysh në fëmijëri, e më së shpeshti është pasojë e problemeve emocionale midis prindëve dhe fëmijëve. Refleksi i defekimit gjatë edukimit bëhet vullnetshëm i kontrolluar. Harku refleksiv, i cili fillon me zgjërimin e murit të rektumit, kurse përfundon me kontrahimin e tij dhe me dilatimin e sfinkterit të brendshëm dhe të jashtëm, mund të pamundësohet vullnetshëm me kontrahimin e sfinkterit të jashtëm i cili bënë pjesë në muskujt e perineumit . Kështu shkaktohet adaptimi i rektumit në sasi më të mëdha të fekalieve pran drejtimit të vullnetshëm të defekimit. Për shkak të shtytjes me kohë dobësohet refleksi i defekimit dhe zhvillohet konstipacioni habitual.

Kur opstipacioni zgjatë një kohë të gjatë dhe ka formë posaçërisht të rëndë (pa marrë parasysh shkakun), zorra e trashë zgjërohet gjithnjë e më shumë dhe krijohet *megakoloni*. Sëmundjet e fituara dhe të lindura, bile edhe ato psikogjene, mund të shkaktojnë këtë gjendje. Koloni është aq i zgjëruar sa që muri tëhollohet në mënyrë kritike kështu që lehtë mund të shkaktohet perforimi i cili mund të rrezikojë jetën.

VI. Klasifikimi fispatologjik i barkëqitjeve

Diarea (barkqitja) mund të definohet si humbje e ujit dhe elektroliteve me jashtëqitje mbi 200 ml për 24 orë. Jashtëqitjet zakonisht janë të lëngshme dhe të shpeshta. Në bazë të patogjenezës dallojmë katër tipe themelore të barkqitjeve; osmotike, sekretore, motorike dhe barkqitjet për shkak të absorbimit jo të plotë në kolon. Shumë shpesh janë të involvuar më shumë mekanizma.

A. DIAREA OSMOTIKE

Paraqitet kur në lumenin e zorrëve rritet koncentrimi i substancave osmotikisht aktive që vështirë absorbohen. Ngritja e gradientit osmotik e tërheqë ujin nga hapësira ekstraqelizore, rritet vëllimi i përmbajtjes së zorrëve që inicon një mekanizëm të ri: për shkak të distenzionit të paretit shpejtohet peristaltika dhe shkurtohet koha e qëndrimit të përmbajtjes në zorrë.

Së bashku me ujin, do të kalojnë në lumen edhe natriumi dhe kloridet. Një pjesë e ujit dhe elektroliteve absorbohet në zorrën e trashë, por megjithatë humbet më

shumë ujë se natrium dhe zhvillohet hipernatremia, pasojë kryesore e diaresë osmotike.

Ky lloj i barkqitjes shkaktohet nga laksativet dhe hidratet e karbonit, kur nuk bëhet zbërthimi i tyre në monosakaride. Këtu bëjnë pjesë deficitet e lindura dhe të fituara të disakaridazave. Disakaridet e paabsorbuara e rrisin shtypjen osmotike në lumenin e zorrës dhe tërheqin lëngun ekstraqelizor në lumen. Vëllimi i rritur i përmbajtjes së zorrës arrinë në zorrën e trashë ku bakteriet metabolizojnë karbohidratet e paabsorbuara në acidin laktik dhe izobuterik. Formimi i tyre e rritë numrin e molekulave dhe shtypjen osmotike në zorrë dhe shkaktohet barkqitja osmotike (fig. 29-8).

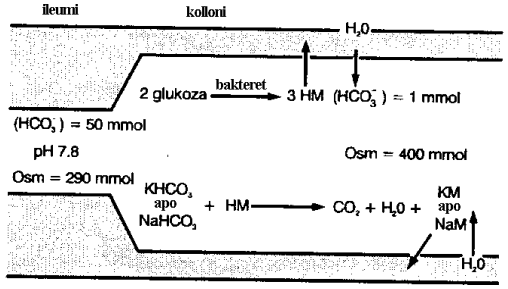


Fig. 29-8. *Diarea osmotike e shkaktuar nga glukoza e pazbërthyer. Nën ndikimin e bakterieve në zorrën e trashë krijohet acidi izobuteri (HM), i cili në reaksion me bikarbonatin e kaliumit dhe natriumit (KHCO3 dhe NAHCO3) formon kripëra. Rritet osmolaliteti dhe tërhiqet uji në zorrën e trashë.*

Laksativët që shkaktojnë diare osmotike përfaqësohen nga bashkëdyzimet osmotikisht aktive, të cilat nuk absorbohen nga mukoza e zorrës. Këto janë kloridi i magnezit (kripa e idhët) dhe karbohidratet, që zbërthehen në monosakaride (laktuloza, sorbitoli dhe manitoli).

B. DIAREA SEKRETORE

Diarea sekretore është pasojë e sekretimit të rritur pasiv apo aktiv në zorrën e hollë, apo të trashë. Shumë faktorë mund të ndikojnë në aktivitetin sekretor të mukozës së zorrës; enterotoksinet e bakterieve (vibrio colere, shigelat, E. Coli), acidet biliare dihidroksile, tumoret që sekretojnë hormone gastrointestinale dhe substanca të tjera aktive si gastrinoma (gastrinë), VIP-oma (peptidin vazoaktiv intestinal), karcinoma medulare e tiroidesë (kalcioninë, serotoninë dhe prostaglandine) dhe tumori karcinoid (serotoninë, katekolamine, kinine dhe prostaglandine).

Mekanizmat me të cilat stimulohet sekrecioni janë të ndryshme dhe shpesh të lidhur me format tjera të diaresë. Disa faktorë kanë veprim specifik; p.sh. duke stimuluar adenilat-ciklazën në qelizat e mukozës stimulojnë sintezën e AMPc dhe stimulojnë sekrecionin e klorideve dhe bikarbonatit, të cilat shoqërohen edhe me sekrecionin e Na^+, K^+ dhe ujit. Kështu veprojnë enterotoksinet e vibrio colere (kap. 1.III.A3) dhe E. Coli, peptidi vazoaktiv intestinal, kalcitonina, prostaglandinet, acidet biliare dihiroksile (nënkap. III.A3) etj.

Sekrecioni pasiv do t'i shoqërojë dëmtimet e mukozës ose ngritjen e shtypjes hidrostatike të lëngut ekstraqelizor në paretin e zorrës.

Lëndimet e mukozës me hiperemi, edemë (dhe shpesh ulçeracione) dhe si pasojë me sekrecion të rritur pasiv i hasim te shumë sëmundje të zorrëve. Shumë bakterie që atakojnë paretin e zorrës (si shigelat) shkaktojnë barkqitje me këtë mekanizëm, edhe pse mund të shkaktojnë edhe sekrecion aktiv me toksinet e tyre. Sekrecionin pasiv të rritur për shkak të ngritjes së shtypjes hidrostatike të lëngut ekstraqelizor e shkaktojnë okluzioni i venave, pengesat në evakuimin e limfës ose çrregullimet e ndryshme të shoqëruara me rritjen e vëllimit të lëngut ekstraqelizor ose rënien e shtypjes koloido-osmotike. Kur këto procese shoqërohen me ngecjen e përmbajtjes së zorrëve (ileus), nuk do të manifestohen me barkqitje, por me grumbullimin e sasisë së madhe të sekretit në zorrë.

C. DIAREA MOTORIKE

Diarea motorike, shkaktohet nga aktiviteti i shpejtuar motorik i zorrës së hollë dhe të trashë. Aktiviteti motorik i shpejtuar shkurton kohën e kontaktit të përmbajtjes së zorrës me mukozën dhe bëhet shkas për absorbim jo të plotë të materieve ushqyese. Diarenë motorike e shkaktojnë dy grupe themelore të çregullimeve.

Grupit të parë i takojnë çregullimet e lidhura me sekrecionin e shtuar të substancave si VIP, serotonina, kalcitonina, hormonet tiroide dhe prostaglandinet. Të gjitha këto sëmundje njëherësh shkaktojnë edhe diare sekretore.

Grupi i dytë i çregullimeve është i lidhur me aktivitetin jonormal të sistemit nervor autonom, në rend të parë parasimpatik. Këtu bën pjesë ngacmimi i i bërthamës së pasme të vagusit, neuropatitë e pleksusit intramural të zorrëve e të ngjashme, që paraqiten në sëmundjet si sindromi i kolonit iritabil, çrregullimet psikogjene, neuropatia viscerale diabetike etj. (kap. i 11-të).

Ç. DIAREA PËR SHKAK TË ABSORBIMIT JO TË PLOTË TË ELEKTROLITEVE

Ky lloj i diaresë, shumë rrallë paraqitet si e izoluar. Absorbimi jo i plotë i elektroliteve dhe ujit së bashku me mekanizmat tjerë mund të kontribuojë në zhvillimin e diaresë së shkaktuar nga faktorë të ndryshëm. Për shembull, gjatë dëmtimit të mukozës çregullohet absorbcioni; metabolitet e acideve yndyrore dhe acidet biliare pengojnë absorbimin e elektroliteve dhe ujit, rritet shtypja osmotike në lumen dhe provokohet sekrecioni nga mukoza.

Shembull i një çregullimi të tillë të izoluar është *kloridorea e lindur***.** Koncentrimi i klorideve në feces është i lartë, kurse i bikarbonateve i ulët, pasi nuk ka ndodhë këmbimi në ileumin distal dhe kolon. Këmbimi i joneve të hidrogjenit dhe natriumit zhvillohet si zakonisht dhe në këtë mënyrë humbet mjaft thartinë, që bëhet shkas për alkalozë metabolike.

D. PASOJAT E DIARESË

Pasojat kryesore të barkqitjeve janë humbja e ujit dhe elektroliteve dhe malabsorbcioni (pjesa III). Humbja e ujit dhe elektroliteve varet nga mekanizmi i zhvillimit të barkqitjes, sikurse edhe nga shkaktari direkt. Me barkqitje humben edhe bikarbonatet dhe çrregullohet ekuilibri acido-bazik (fig. 29-9).

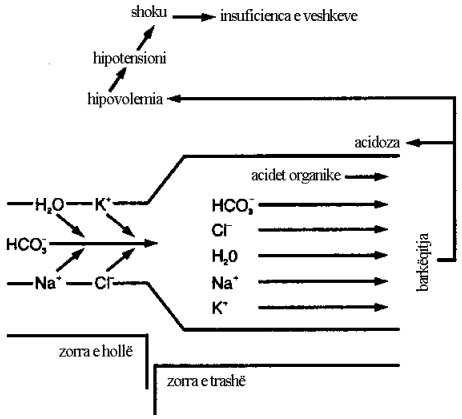


Fig. 29-9. *Çrregullimet e përmbajtjes së ujit, elektroliteve dhe barazpeshës acido-bazike, si pasoja të barkëqitjes. Vijnë në konsiderim rezultate të ndryshme, varësisht nga intensiteti i barkqitjes dhe funksioni i organeve tjera.*

Në barkëqitjet sekretore (p.sh. enterotoksina e Vibrio colere), humben proporcionalisht uji dhe elektrolitet; shkaktohet dehidrim izotonik. Zvogëlohet vëllimi i lëngut qarkullues pa ndryshimin e koncentrimit të NaCl. Një gjendje e tillë shoqërohet me hipotension dhe shok deri në përfundim fatal, nëse nuk kompenzohen lëngjet dhe kripa.

Në barkëqitjet osmotike humbet proporcionalisht më shumë ujë se elektrolite. Shkatohet dehidrim dhe hipernatremi. Osmolaliteti i lëngut ekstraqelizor ngritet mbi atë të qelizave dhe uji "zhvendoset" nga qelizat në hapësirën ekstraqelizore dhe pacienti ndjenë etje.

Barkëqitjet më të rënda që zgjasin me ditë të tëra e çregullojnë koncentrimin e kaliumit dhe bikarbonateve që shoqërohen me çregullime të baraspeshës acido-bazike. Te format më të lehta të barkqitjeve këto çregullime kompensohen nga veshka.

Pasojat finale varen nga vëllimi i humbur i lëngut ekstraqelizor, elktroliteve dhe funksioni i veshkëve, si dhe nga vjelljet eventuale. Për shkak të humbjes së K^+, bikarbonateve dhe anioneve të acideve organike me jashtëqitje, zakonisht zhvillohet acidoza hipokaliemike hiperkloremike. Por, kur veshka gjatë proceseve kompenzatore (për shkak të akvizimit të sistemit renin-angiotensin-aldosteron), sekreton H^+ dhe K^+ duke i këmbyer për Na^+ më shumë se që humbet bikarbonat me barkqitje, mund të zhvillohet alkaloza e konstrikcionit (kap. i 8-të).

VII. Vjellja

Vjellja (vomitus, emesis), është një nga simptomet e shpeshta të sëmundjeve, kurse në pikpamje biologjike paraqet mekanizmin përmes të cilit organizmi lirohet nga substancat e dëmshme në lukth. Megjithatë, ky është shkaku më i rrallë i vjelljes në praktikën e përditshme; shumë më shpesh është simptom i sëmurjeve të ndryshme.

Me vjelljen janë ngushtë të lidhur edhe dy simptome: nauzea dhe lemza. Nauzea (mundimi, tuga) është ndiesia se do të vjellë, kurse lemza (singultus) nënkupton kontraksionet ritmike të diafragmës të shoqëruara me ndërpreje kalimtare të frymëmarrjes. Lemza dhe nauzea nganjëherë i paraprijnë vjelljes**.**

A. MEKANIZMI I VJELLJES

Akti i të vjellurit është nën mbikqyrjen e qendrës për vjellje, e cila gjendet në pjesën e pasme të substancës retikulare të palcës së zgjatur (fig. 29-10). Aktivizohet përmes receptorëve dopaminergjikë të zonës kemoreceptore; aktivimi bëhet në mënyrë direkte përmes fijeve nervore vagale ose me veprimin në vetë qendrën e vjelljes. Përmes këtyre mekanizmave, patologjia e shumë organeve dhe sistemeve mund të inicojë vjelljen.

Përmes zonës kemoreceptore vjelljen e shkaktojnë mgacmimet e labirinthit te kinetozat, bashkëdyzimet e ndryshme kimike (ilaçet, helmet), si apomorfina, glikozidet e digitalisit dhe metabolitet e ndryshme që krijohen gjatë proceseve të ndryshme patologjike (ketoacidoza, uremia). Përmes fijeve aferente të vagusit vjelljen e shkaktojnë proceset e ndryshme në abdomen (tab. 29-9), që shkaktojnë distendim të paretit të lukthit, zorrëve dhe organeve tjera dhe me iritimin e mbështjellësit të organeve të tjera dhe peritoneumit nga substanca irituese ose nga inflamacionet. Hipoksia shkakton vjellje me veprimin direkt në qendrën për vjellje, sikurse edhe shumë procese intrakraniale. Nga qendra për vjellje impulset shkojnë me fijet eferente të n. frenicus, nervat spinalë dhe me rrugë parasimpatike deri në diafragmë, muskujt abdominalë dhe organet abdominale. Do të pasojë kontraksioni i diafragmës dhe muskujve të paretit abdominal, spazmi i pilorusit, dilatimi i fundusit dhe sfinkterit të poshtëm ezofagal. Përmbajtja e lukthit do të lëvizë drejtë gojës dhe në këtë

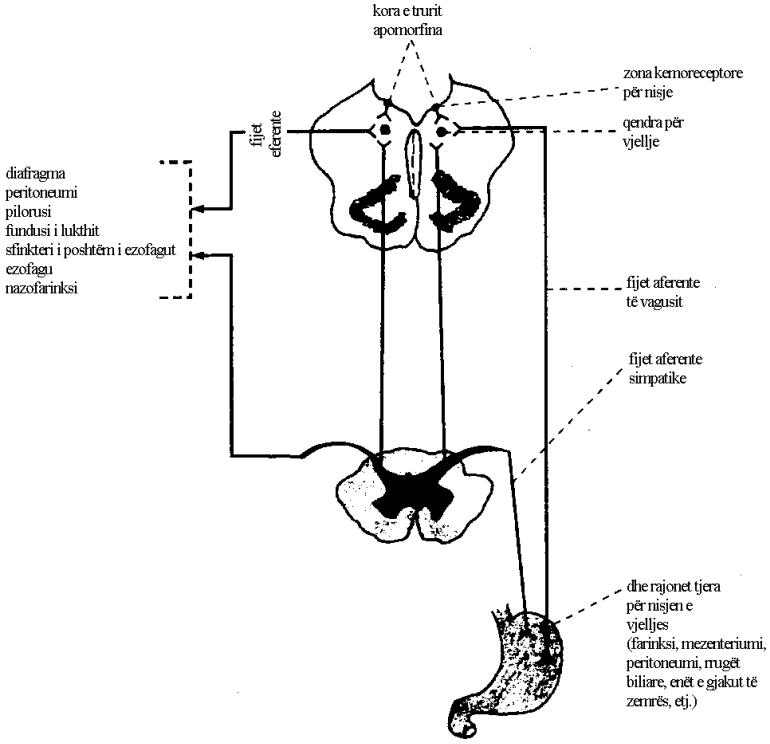


Fig. 29-10. *Harku refleksiv i vjelljes.*

proces do të merr pjesë peristaltika me drejtim të kundërt të ezofagut. Qiellëza do të zhvendoset drejtë nazofarinksit për të penguar kthimin e ushqimit në nazofarinks, kurse mbyllja e glotisit dhe ndërprerja e frymëmarrjes, do të pengojë aspirimin në traktin respirator.

Vjelljet e përsëritura shkaktojnë dehidrim, hipokloremi, hipokaliemi dhe alkalozë. Shenjat dhe simptomet e humbjes së ujit dhe elektroliteve janë dobësimi i muskujve, polidipsia, çrregullimet e koncentrimit të urinës, "fryrja" e barkut (hipokaliemia), cfilitje e përgjithshme, somnolenca dhe në fund stupori. Pasojat e dehidrimit, hipokaliemisë dhe alkalozës do të diskutohen në detaje në kaptinat 7. dhe 8. Nëse përmbajtja e vjellur arrinë nga zorrët, ose për shkak të dehidrimit zhvillohet insuficienca renale, mund të pasojë acidoza.

B. VLERSIMI KLINIK I VJELLJEVE

Karakteristikat me rëndësi klinike të vjelljeve janë sasia, kohëzgjatja dhe lidhshmëria me marrjen e ushqimit.

Kur pacienti vjellë esull në mëngjez, shkaqet më të shpeshta janë alkoolizmi, uremia ose shtatzënia. Kur vjell menjëherë pas ushqimit, duhet dyshuar në spazëm ose në ulçerë të pilorit. Në këto rrethana ushqimi arrinë në lukth, i cili pothuaj është i mbushur me ushqim, pareti ngrehet edhe më shumë dhe ngacmohen fijet aferente të vagusit. Kur vjellja lajmërohet gjatë, pas ushqimit, ose më vonë, zakonisht është e shkaktuar nga stenoza bulbare ose ketoacidoza diabetike. Vjelljet që lajmërohen dymbëdhjetë orë pas shujtës, zakonisht janë pasojë e intoksikimit alimentar për shkak të infeksionit të pjesës së sipërme të traktit gastrointestinal. Nevojitet kohë që toksinet bakteriale të shkaktojnë dëmtimin e mukozës së zorrës dhe të prishin raportin midis absorbcionit dhe sekrecionit. Përmbajtja e grumbulluar në lumenin e zorrës shkakton distenzion të paretit dhe iriton fijet vagale, të cilat dërgojnë impulse në qendrën për vjellje. Kur vjellja nuk është e lidhur me ushqim dhe është intensive (e njohur si vjellje eksplozive), duhet dyshuar në ngritje të shtypjes intrakraniale, pra në ngacmim të fortë direkt të qendrës për vjellje. Thartina në përmbajtjen e vjelluar sugjeron për ulçerë pilorike ose bulbare. Kur nuk ka thartinë, duhet dyshuar në tumor malinj në lukth, pasi mukoza e shëndoshë nuk tajon sasi të mjaftueshme të thartinës. Në përmbajtjen e vjellur pothuaj gjithmonë ka bilë; kur sasia e bilës është e madhe (dhe gjithnjë villet përmbajtje e njëjtë), duhet dyshuar në obstruksion nën papillën e Vater-it. Nëse përmbajtja e vjellur ka erë të keqe dhe qelb dhe i ngjanë fecesit, është i mundshëm obstruksioni në pjesët distale të zorrëve, peritoniti ose fistula intestino-gastrike. Një gjendje e tillë paraqitet kur obstruksioni në nivelin e zorrës së trashë zgjatë aq sa pas fazës së ileusit paralitik lajmërohet peristaltika e "kundërt" dhe përmbajtja e zorrës së trashë kthehet në lukth dhe villet. Nëse në masat e vjellura

Tabela 29-9. *Shkaqet e vjelljeve*

SISTEMI DIGJESTIV: Sëmundjet e rrugëve biliare, sëmundjet e mëlçisë dhe të pankreasit, obstrukcioni i zorrës së hollë, sëmundja e ulçerës, divertikuli i ezofagut
SISTEMI NERVOR QENDROR: Ngritja e shtypjes intrakraniale, sëmundjet e membranave të trurit, tumoret, vertigo, sëmundjet e labirintit, sinkopat.
SISTEMI ENDOKRIN: Sëmundja e sheqerit, insuficienca e mbiveshkores, krizat adrenale, miksedema, shtatzënia
SISTEMI RESPIRATOR DHE KARDIOVASKULAR: Infarkti i zemrës, (muri i pasëm), insuficienca cirkulatore në organet e tretjes, pezamatimi i fytit dhe bajameve, pezmatimi i pleurës (sidomos bazale), bronkiti kronik, insuficienca e përgjithshme respiratore
METABOLIZMI DHE HELMIMET: Ketoacidozat, uremia, ilaçet dhe anestetikët, helmimet (kimike dhe biologjike), gjendjet septike
PSIKA DHE EMOCIONET: Anoreksia nervoza, krizat emocionale.

gjejmë gjak të hematinizuar ose të freskët, shkaku i gjakderdhjes do të jetë në pjesët e sipërme të traktit tretës (ezofagu, lukthi, duodeni).

Shkaktarë të gjakderdhjes do të janë varikozitetet e vanave të ezofagut, ulçera e lukthit ose duodenit ose tumoret malinje.

VIII. Ileusi

Ileusi është ndërprerja e kalimit të përmbajtjes në zorrë. Sipas patogjenezës e ndajmë në mekanik dhe në atë funksional.

A. ILEUSI MEKANIK

Është pasojë e pengesave mekanike në zorrë. Mund të jetë obstruktiv (kur është i mbyllur vetëm lumeni) dhe strangulaant (kur është i kompromet uar edhe qarkullimi i gjakut, si p.sh. kur një pjesë e zorrës së bashku me mezenteriumin zihen në kanalin hernial). Mbyllja (obstruksioni) i lumenit mund të jetë pasojë e pengesës në vet lumenin e zorrës (p.sh. me kalkulus biliar, që ka arritur në zorrë përmes fistulës enterobiliare, lëmshin e askarideve etj), procesit patologjik nga pareti (p.sh. tumoret), ose nga presioni nga jashtë (adhezionet dhe hernia starngulante).

B. ILEUSI FUNKSIONAL

Është pasojë e çregullimeve të funksionit neuromuskularë. Klasifikohet në paralitik ose adinamik, kur ngadalësohet ose mungon aktiviteti peristaltik, dhe dinamik ose spastik, te i cili spazmi bëhet shkak i pengimit të kalimit të përmbajtjes në zorrë.

Ileusi paralitik është forma më e shpeshtë e ileusit. Është pasojë e aktivitetit të shtuar simpatik ose i çrregullimeve të elektroliteve, sidomos hipokaliemisë. Kjo formë e ileusit lajmërohet te çdo çregullim peritoneal, iskemia e zorrëve, ndërhyrjeve kirurgjike në abdomen, proceseve inflamatore si pankreatiti dhe proceseve retroperitoneale si kolikat renale te urolitiaza. Ileusi paralitik, pason në fazat e avancuara të ileusit mekanik si pasojë e iskemisë, çregullimeve të elektroliteve ose peritonitit. Ileusi dinamik ose spastik është i rrallë, e gjejmë te porfirie (kap. i 6-të,V), te helmimet me metale të rënda (plumb) dhe ndonjëherë në uremi.

C. PASOJAT E ILEUSIT

Pasojat e ngecjes së përmbajtjes së zorrëve janë distenzioni i zorrëve dhe ngritja e shtypjes intraluminale para pengesës. Ngritja e shtypjes deri në 2,94 kPa shoqërohet me sekrecion dhe absorbim të sforcuar të ujit dhe elektroliteve, kurse ngritja e mëtejme e shtypjes e vështirëson absorbimin dhe më tutje e shton sekretimin. Lëngu ekstraqelizor do të kalojë në lumenin e zorrës dhe humbjet mund të arrijnë në 5 L. Përveç ujit, Na^+ dhe Cl^-, humben edhe bikarbonatet dhe K^+ dhe zhvillohet dehidrim izotonik, hipokaliemi dhe çrregullime të ekuilibrit acido-bazik. Obstruksionet në pjesën proksimale të zorrës, shoqërohen me alkalozë. Dehidrimi izotonik bëhet shkak për shok cirkulatorë dhe azotemi prerenale. Për shkak të insuficiencës akute renale dhe humbjes bikarbonateve zhvillohet acidoza (fig. 29-11).

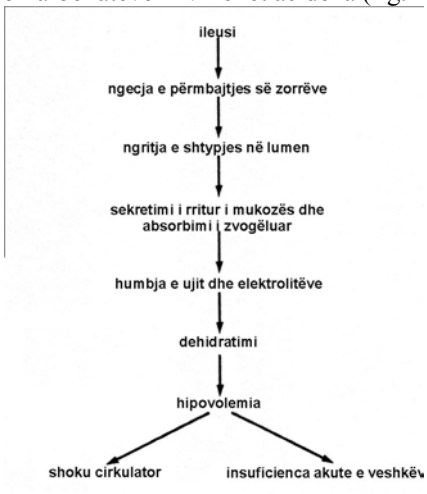


Fig. 29-11. *Pasojat e ileusit*

Në ileusin strangulant, zënia e enëve të gjakut shkakton shumë shpejtë iskemi dhe nekrozë. Edhe format tjera të ileusit shkaktojnë iskemi, pasi ngritja e shtypjes intraluminale dhe distenzioni i paretit të zorrës e vështirësojnë qarkullimin venoz e kapilarë dhe shkaktojnë vazokonstriksion të vazave mezenteriale. Prishja e integritetit të paretit të zorrës nga proceset e përshkruara, mundëson kalimin e bakterieve nëpër te dhe pason bakteriemia dhe peritoniti.

IX. Baza fispatologjike e testeve funksionale të traktit tretës

A. ACIDITETI GASTRIK

Përcaktimi i aciditetit gastrik është test që shfrytëzohet shumë më rrallë se përpara. Sot e përdorim vetëm kur dyshojmë në të ashtuquajturat gjendje ekstreme: në aklorhidri dhe në hiperklorhidri si te sindroma Zollinger-Ellison. Vëllimi i lëngut gastrik është 2000 deri 3000 ml/24h, respektivisht 600 deri 700 ml/për një natë. Mund të përcaktohet *aciditeti bazal dhe maksimal i provokuar.*

Aciditeti bazal pëson ndryshime diurnale: Vlerat maksimale i konstatojmë prej orës 14^{oo} deri 23^{oo}, kurse minimale midis 5 e 11. Shprehet si BAO (ang. basal acid output), në milimol të HCL për orë. Testi realizohet në dy faza. Më parë përcaktohet aciditeti bazal duke zbrazur lukthin me sondë dhe duke marrë përmbajtjen e lukthit çdo 15 minuta për një orë për përcaktimin e aciditetit total. Vlera maksimale normale për BAO te meshkujt është 10,5 mmol/h, kurse te femrat 5,6 mmol/h. Aciditeti i provokuar maksimal (MAO) përcaktohet në mostrat e marra çdo 15 min. pas aplikimit të një substance që stimulon qelizat parietale.

Për stimulim përdoret pentagastrina në dozë prej 6 mg/kg (mund të aplikohet me rrugë subkutane, intramuskulare ose intravenoze), betazoli (Histalog) në dozë prej o,5 mg/kg subkutan ose 50 mg intramuskular dhe histamina në dozë prej o,o4 mg/kg supkutan ose intravenoz. Pentagastrina ka efekte minimale anësore. Kufiri i sipërm normal për MAO te meshkujt është 47,8 mmol/h, kurse te femrat 30,2 mmol/h.

MAO mund të shprehet edhe si PAO (ang. peak acid output) që është shuma e 2 mostrave 15-minutëshe me aciditet maksimal i shumëzuar për dy, për të fituar vlerën për orë. Vlera e sipërme për PAO është 60,6 mmol/h te meshkujt dhe 40,1 mmol/h te femrat. Te gjendjet e hiperaciditetit është me rëndësi të përcaktohet raporti BAO/MAO, i cili duhet të jetë më i vogël se 0,6. Në sindromën e Zollinger -Ellison ky raport është më i lartë se 0,6, që do të thotë se më shumë se 60% e qelizave parietale është maksimalisht e stimuluar edhe pa stimulim farmakologjik. Të sëmurët me ulçerë kanë vlera shumë variabile të aciditetit, por te të gjithë vlera e MAO është më e lartë se 12,5 mmol/h që konsiderohet si aciditet pragorë për sëmundjen ulçeroze.

B. GASTRINA NË SERUM

Gastrina është një nga faktorët më të rëndësishëm stimulues të qelizave parietale për prodhimin e thartinës. Koncentrimi përcaktohet në mëngjes, esull me radioimunotest; vlera normale është midis 60 dhe 160 pg/ml. Përcaktimi i gastrinës në serum është me rëndësi të madhe për diagnozë te sindroma Zollinger-Ellison. Vlera diagnostike janë ato mbi 1000 pg/mL Vlera të tilla mund të gjejmë vetëm edhe te anemia pernicioze. Thartina nga lukthi është frenues fiziologjik i sekrecionit të gastrinës nga qelizat G të mukozës të antrumit; te anemia pernicioze për shkak të aklorhidrisë mungon veprimi feedback negativ dhe gastrina sekretohet në mënyrë të pakontrolluar. Nëse gjejmë vlera kufitare që nuk e vërtetojnë gastrinomën, aplikohen testet provokuese: testi me sekretinë dhe testi me kalcium (shih kap. e 10-tëVII).

1.Testi i provokimit me sekretinë

Sekretina është substancë me veprim inkibues në sekrecionin e gastrinës nga qelizat G. Por, kur kemi të bëjmë me gastrinomë, do të regjistrojmë një ngritje paradoksike të koncentrimit të gastrinës në serum (shih kap.10.VII).

Sasia prej 2U/kg e sekretinës inxhektohet brenda 30 sekondash. Përcaktohet vlera bazale e gastrinës dhe vlerat 5,10, 15, 20, 25 dhe 30 minuta pas stimulimit. Testi do të jetë pozitiv, nëse regjistrojmë ngritje të koncentrimit mbi 200 pg/ml mbi vlerën bazale.

2. Testi i provokimit me infuzionin me kalcium

Glukonatin e kalciumit e japim në dozë prej 5 mg kacium/kg/h për 3 orë. Vlera e gastrinës në serum përcaktohet para dhënies së kalciumit dhe çdo 30 minuta gjatë aplikimit të infuzionit. Testi është pozitiv nëse koncentrimi i gastrinës në serum ngritet për më shumë se 400 pg/ml.

Përparësi i ipet testit me sekretinë, pasi te më shumë se 90% të pacientëve jep rezultate pozitive, kurse praktikisht nuk jep rezultate të rrejshme pozitive. Testi me infuzionin e kalciumit ka ndieshmërinë rreth 80%, por fitojmë edhe rezultate të rrejshme pozitive. Për diagnostikim të sigurt të sindromit Zollinger-Ellison, duhet përcaktuar aciditetin gastrik dhe testin e provokimit me sekretinë.

C. TESTET E FUNKSIONIT EGZOKRIN T PANKREASIT

Pankreasi ka kapacitet të madh funksional dhe vetëm shkatërrimi i një pjese të madhe të parenkimës (nga inflamacioni ose tumori), mund të shkaktojë insuficiencë egzokrine manifeste.

1. Testi me sekretinë

Pas aplikimit të sondës duodenale, injektojmë sekretinën me rrugë intravenoze dhe matet vëllimi i lëngut pankretik, koncentrimi i bikarbonateve dhe amilaza në përmbajtjen dodenale të mbledhur për 80 minuta. Nëse aplikohet edhe kolecistokinina (CCK), vlera diagnostike e testit do të përmirësohet. Vlerat normale janë: vëllimi i lëngut pankretik mbi 2ml/kg/80 minuta, koncentrimi i bikarbonatit mbi 80 mmol/L/80minuta, kurse për amilazën mbi 6 U/kg/80 minuta, respektivisht 400-1.900 U/80 minuta. Indikatori më i mirë i funksionit të pankreasit është koncentrimi i bikarbonatit pasi tajimi i tij varet drejtpërdrejtë nga masa e indit funksional.

2. Testet indirekte të funksionit të pankreasit

a) Testi i Lundh-it

Ky test bazohet në veprimin e acideve yndyrore dhe aminoacideve në tajimin endogjen të CCK, i cili më tutje shkakton tajimin e enzimeve pankretike. Aktiviteti i tripsinës testohet me substratin specifik N-1-benzoil-1-arginin-etil-ester. Shujta test përbëhet nga së paku 5% proteine, 6% yndyra dhe 15% hidrate të karbonit. Mangësi e këtij testi është varshmëria nga integriteti i lukthit dhe duodenit, mundësia e sëmurjes primare të mukozës së zorrës, që bëhët shkak për tajim joadekuat endogjen të CCK dhe pamundësi që të fitojmë të dhëna direkte për kapaciettin sekretues të pankreasit.

b) Testi me APAB

Bazohet në vetinë e endopeptidazës pankreatike, kimotripsinës, që në mënyrë specifike ta zbërthejë peptidin sintetik N-benzoil-L-tirozil- acid paraaminobenzoik në acid paraaminobenzoik (APAB) dhe benzoil-tirozil. APAB absorbohet dhe ekskretohet me urinë, kështu që koncentrimi i APAB në urinë është shpreje e aktivitetit intraluminal të kimotripsinës. Peptidi sintetik aplikohet peroral në sasi prej 1 grami (përmban 3400 mg APAB), kurse urina mblidhet menjëherë dhe pas 6-8 orë. Te pacientët me pankreatit kronik, vlera e APAB do të jetë më e ulët se 50% e vlerave te popullata e shëndoshë.

3. Testet në feces

a) Kimotripsina e fecesit

Kimotripsina është më stabile se enzimet tjera pankreatike dhe do të gjendet edhe në feces. Në fecesin e mbledhur për 24h përcaktohet sasia e kimotripsinës. Koncentrimi dukshëm më i ulët në fecesin e fëmijës, dëshmon për fibrozë cistike (testi kryesisht përdoret për diagnostikimin e fibrozës cistike).

b) Fijet muskulare në feces dhe ngjyrimi me Sudan III

Shih testet e tretjes dhe absorbimit.

c) Përcaktimi kuantitativ i yndyrës në jashtëqitje

Shih testet e tretjes dhe të absorbimit

4. Testet me izotope radioaktive

Mungesa e lipazës, shoqërohet me tretje të pamjaftueshme të trigliceridеve. Nëse japim trioleinë dhe acid oleinik të markuar me J-131 dhe konstatojmë absorbimin vetëm të acidit oleinik e jo të trioleinës, do të vërtetojmë insuficiencën e pankreasit.

Ç. TESTET PËR DIAGNOSTIKIMIN E INFLAMACIONIT TË PANKREASIT

Te pacientët me inflamacion të pankreasit për shkak të nekrozës qelizave lirohen në qarkullim enzimet pankreatike. Në praktikën e përditshme, shërbehemi me përcaktimin e amilazës dhe lipazës. Përcaktimi i methemalbuminës përdoret kur dyshojmë në pankreatit hemoragjik. Nën veprimin e tripsinës dhe elastazës, hemoglobina zbërthehet në hem dhe globinë. Hemi pastaj oksidohet në hematinë, e cila absorbohet dhe lidhet për albuminë duke formuar methemalbuminën.

D. TESTET E TRETJES DHE TË ABSORBIMIT

Proceset e tretjes dhe absorbimit kryhen në tri faza: Faza intraluminale, të cilën e ndajmë në sekretore (enzimet) dhe biliare; Faza intestinale, të cilën e ndajmë në sipërfaqësore dhe celulare dhe Faza e transportit të materieve ushqyese deri në organe. Çrregullimet e sekretimit të enzimeve pankreatike në lumenin e duodenit e çrregullojne fazën intraluminale. E njëjta fazë do të pësojë edhe kur mungojnë kripërat biliare në duodenum. Faza intestinale e tretjes dhe absorbimit do të çrregullohet te sëmurjet e zorrës së hollë. Ekzistojnë edhe sëmundje me çregullime të shumëta në procesin e tretjes dhe absorbimit si diabeti, skleroderma, gjendjet pastgastrektomike dhe ifeksionet dhe infestacionet intestinale (fig. 29-12).

1. Testi kualitativ i yndyrës në feces

Testi bëhet me ngjyrimin me Sudan III.

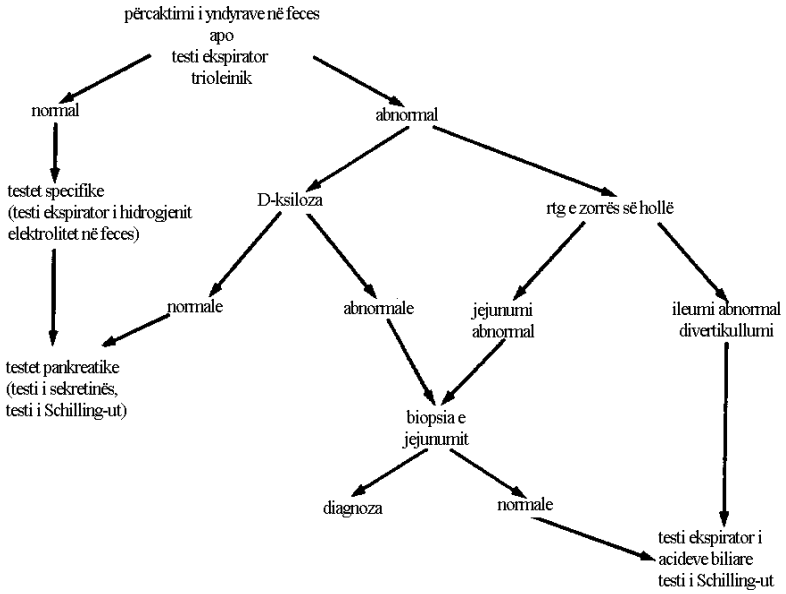


Fig. 29-12. *Strategjia e diagnostikimit të sindromit malabsorpcionit. Qëllim themelor është konstatimi i vendit të çregullimit e pastaj njohja me çregullimin që e ka shkaktuar.*

2. Përcaktimi kuantitativ i yndyrës në feces

Pacienti duhet të vihet në dietë me 80 deri 100 gram yndyrë në ditë për 3 ditë. Ditën e e tretë, grumbullohet fecesi dhe përcaktohet me metodën e Van De Kramer sasia e yndyrës në të. Test pozitiv, respektivisht, steatore do ta konsiderojmë sasinë më të madhe se 7 gram yndyrë për 24 orë. Testi është shumë senzitiv dhe specifik.

3. Testi me sekretinë

Shërben për testimin e nënfazës sekretore të fazës intraluminale të tretjes (shih më lartë).

4. Testi i ekspirimit të trioleinës

Të sëmurit i japim trioleinë të shënuar me C-14 esull në mëngjes. Ajri i ekspiruar mblidhet në lëngun scintilues (që duhet të absorbojë së paku 2 mmol CO_2) pas 3, 4, 5, dhe 6 orësh. Vlerat më të ulëta se 3,4% të dozës së aplikuar të radioaktivitetit në ajrin e ekspiruar tregojnë për steatore. Testi është shumë sensitiv por nuk na jep të dhëna për nivelin e çregullimit të absorbcionit të yndyrës.

5. Testi i ekspirimit të acideve biliare

Me këtë test kontrollojmë nënfazën biliare të fazës intraluminale të tretjes. Shërbehemi me konjugatin glicinik të acidit holik të shënuar me C-14. Acidi biliar i konjuguar i nënshtrohet qarkullimit enterohepatik dhe vetëm një sasi e vogël humbet në kolon duke u metabolizuar në CO_2 dhe duke u liruar me frymëmarrje. Nëse konjugati i shënuar i nënshtrohet veprimit të bakterive para absorbimit, do të ndodhë dekonjugimi dhe metabolizimi i glicinës së liruar dhe krijohet CO_2 radioaktiv. CO_2 i ekspiruar mblidhet në enën me scintilator të lëngshëm dhe matet radioaktiviteti me numërues scintilues. Testi do të jep vlera abnormale kur ka bakterie në zorrën e hollë dhe te sëmurjet dhe rezeksioni i ileumit për shkak se konjugatet i nënshtrohen veprimit të bakterieve në kolon si pasojë e ndërprerjes së qarkullimit enterohepatik. Testi është shumë senzitiv te kolonizimi i zorrës së hollë me bakterie, kurse në sëmundjet e ileumit shpesh duhet kombinuar me testin e Schilling-ut.

6. Testi i ekspirimit të hidrogjenit

Me këtë test e vlerësojmë fazën intestinale të absorbimit të hidrateve të karbonit. Hidratet e karbonit duhet të absorbohen plotësisht në jejunum. Në çregullimet e transportit të glukozës ose deficiti i disakaridazave, hidratet e karbonit mbeten në lumenin e zorrës dhe metabolizohen nga bakteriet deri në fragmenet C2 dhe C3, CO_2 dhe H_2. Hidrogjeni dhe CO_2 lirohen me ekspirium dhe sasia matet 90 minuta pas aplikimit. Përparësi e këtij testi është se nuk përdoren substanca radioaktive. Hidrogjeni i ekspiruar përcaktohet me kromatografinë gazore.

7. Testi me D-ksilozë

Ksiloza është pentozë, që nuk ka nevojë të zbërthehet më tutje për t'u absorbuar në zorrë, pra për absorbimim nuk nevojiten enzimet nga pankreasi. Vlerat abnormale të

testit do të sugjerojnë sëmurje të pjesës proksimale të zorrës së hollë. Të rriturit i japim 25 gramë D-ksilozë, në tretje ujore esull. Urina mblidhet 5 orë dhe urina e mbledhur duhet të përmbajë më shumë se 20% të D-ksilozës së dhënë (5-8 gramë ose 33-53 mmol). shtë mirë të përcaktohet edhe koncentrimi i ksilozës në serum një orë pas aplikimit, sidomos te të moshuarit, pacientët me sëmurje të veshkës dhe të sëmurët me ascites dhe edemë. Në serum, duhet të gjejmë më shumë se 1,7 deri 2,7 mmol/L-ksilozë. Ky test nuk është senzitiv si përcaktimi kvantitativ i yndyrës në jashtëqitje, por është shumë specifik për fazën intestinale të absorpcionit.

8. Testi i Schilling-ut

Vitamina B_{12} në mjedisin acidik lidhet për proteinën R (R= rapid migration, gjatë elektroforezës) të pranishme në lëngun gastrik. Proteazat duodenale, sidomos tripsina, zbërthejnë proteinën R dhe për 150 herë e zvogëlojnë afinitetin për vitaminën B_{12}. Vitamina B_{12} do të lirohet nga proteina R dhe do të lidhet me faktorin e brendshëm që mundëson absorbimin në ileum përmes receptorëve specifikë për faktorin e brendshëm. Në insuficiencën egzokrine të pankreasit në lumen do të mungojnë proteazat dhe nuk do të prishet kompleksi proteinë R-viatminë B_{12}. Vitamina B_{12} nuk do të absorbohet pasi në ileum nuk ka receptorë për proteinën R. Testi realizohet duke i dhënë pacientit të pijë përzirjen e kobalaminës së markuar me Co-57 dhe proteinës R si dhe faktorit të brendshëm. Përbërjes i shtojmë kobinamid që e lidhë fortë proteinën R kur të lirohet nga kompleksi me vitaminën B12, nën ndikimin e proteazave. Urina mblidhet 24 orë dhe përcaktohet raporti midis Co-58 dhe Co-57 me çka krahasohet absorbimi i vitaminës B_{12} të lidhur për faktorin e brendshëm me absorbimin e vitaminës B_{12} të liruar nga proteina R dhe të lidhur për faktorin e brendshëm më vonë.

Vlera normale e këtij raporti është midis 0,5 dhe 1. Te insuficienca egzokrine e pankreasit do të fitojmë vlera prej 0,2 - 0,15, sepse vitamina B_{12} e shënuar me Co-58 nuk është liruar nga proteina R. Me testin e Schillingut përcaktohet edhe absorbimi i vitaminës B_{12} në zorrën e hollë sepse ekskretimi i Co-58 me urinë është shprehje e absorbimit të kompleksit vitaminë B_{12}-faktor i brendshëm, që shprehet si përqindje e kompleksit të aplikuar. Vlera normale është mbi 7% për 24 orë. Testi është njësoj senzitiv për konstatimin e malabsorpcionit sikurse përcaktimi kuantitativ i yndyrës në feces, por është jashtëzakonisht specifik për insuficiencën egzokrine të pankreasit. Testin e bërë në këtë mënyrë e quajmë testi i Schilling-ut me vitaminë B_{12} dyfish të markuar.

Në testin klasik të Schilling-ut e përdorim vitaminën B_{12} të shënuar me Co-60. Në fazën e parë të testit përcaktohet sasia në urinën 24 orëshe ku duhet të gjejmë mbi 7% të dozës së dhënë. Kur testi është pozitiv, atëherë shtohet faktori i brendshëm dhe nëse vlerat përmirësohen, vërtetojmë deficitin e faktorit të brendshëm (anemia pernicioze). Nëse edhe pas fazës së dytë fitojmë vlera abnormale, pacienti trajtohet me antibiotik 7 ditë dhe përsëritet testi si në fazën e dytë (me faktorin e brendshëm).

Nesë fitojmë vlera normale, vërtetojmë praninë në numër të madh të bakterieve në zorrë (sindromi i lakut të verbët etj). Nëse rezultati mbetet abnormal edhe pas trajtimit me antibiotikë (zakonisht japim tetraciklinë), konstatojmë se shkak i absorpcionit të dobët është sëmundja primare e zorrës (ileumit).

30

Çrregullimet funksionale të sistemit hepatobiliar

Përmbajtja

I. Çrregullimet e funksionit metabolik të mëlçisë (Z. Reiner) 816
A. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TE KARBOHIDRATEVE DHE TE YNDYRERAVE..... 816
1.Karbohidratet 816
2.Yndyrërat 817
B. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TE PROTEINAVE..... 818
C. ÇRREGULLIMET E MEKANIZMAVE DETOKSIKUES TE MELÇISE..... 819
1. Detoksikimi i ksenobiotikve..... 819
2. Zbërthimi i hormoneve 820
3. Detoksikimi i amoniakut 821
4. Metabolizmi i etanolit dhe dëmtimi i mëlçisë..... 821
a) Ndikimet fispatologjike të etanolit në mëlçi..... 821
b) Aleterimi yndyror i mëlçisë 821
c) Hepatiti alkoolik..... 822
Ç. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TE BILIRUBINES DHE PATOGJENEZA E VERDHZES (B. Vucelic)..... 822
1. Ikterusi hemolitik..... 822
2 Çrregullimi i transportit dhe i konjugimit të bilirubinës..... 823
a) Sindromi i Crigler- Najajarit..... 823
b) Sindromi i Gilbert-it..... 824
c) Sindromi i Lucey-Driscoll-it..... 824
ç) Verdhza e laktacionit 824
3. Çrregullimi i sekretimit të bilirubinës..... 824
a) Sindromi i Dubin-Johnsonit..... 824
b) Sindromi i Rotorit 825
II. Çrregullimet e sekretimit të bilës (S. Gamulin)..... 825
A. TIPAT PATOGJENETIK Të KOLESTAZES..... 825
1. Kolestaza intrahepatike 825
2. Kolestaza extrahepatike..... 826
B PASOJAT PATOFIZIOLOGJIKE Të KOLESTAZES 826
III. Çrregullimet e përbërjes dhe funksionit të bilës (B. Vucelic)..... 827
A. ÇRREGULLIMET E QARKULLIMIT ENTEROHEPATIK TE KRIPERAVE BILIARE 827
1. Çrregullimet e qarkullimit të kripërave biliare 827
a) Çrregullimet kongjenitale të sintezës së acideve biliare..... 827
b) Çrregullimet specifike të sintezës së acideve biliare..... 828
c) Çrregullimet e fituara të sintezës së acideve biliare 828
2. Ndërprerja e qarkullimit enterohepatik të kripërave biliare..... 828
3. Kontaminimi i qarkullimit enterohepatik..... 828
B. ÇRREGULLIMET E PERBERJES SE BILES DHE FORMIMI I GUREVE BILIAR..... 828
1. Gurët kolesterolik 828
2. Gurët e pigmentuar..... 830
IV. Çrregullimet e funksionit mbrojtës të mëlçisë (Z. Reiner) 831
V. Çrregullimet e qarkullimit të gjakut nëpër mëlçi (I. Bradic).. 831
A. PATOGJENEZA E HIPERTENSIONIT PORTAL..... 831
1. Shtypja portale..... 831
2. Etiopatogjeneza e hipertensionit portal..... 832
a) Staza presinusoide ekstrahepatike..... 832
b) Staza postsinusoide ekstrahepatike..... 832
c) Staza postsinusoide intrahepatike 832
ç) Staza presinusoide intrahepatike..... 832
d) fistula arterio-venoze..... 832
B. PASOJAT PATOFIZIOLOGJIKE TE HIPERTENSIONIT PORTAL..... 833
1. Qarkullimi kolateral..... 833
2. Gjakderdhja nga varikozitetet e ezofagut dhe kardies 834
3. Encefalopatia portale 834
4. Ascites..... 834
5. Splenomegalia..... 834
VI. Çrregullimet funksionale të mëlçisë dhe metabolizmi i kripërave dhe i ujit. (M. Sabljar-Matovinovic)..... 834
A. FAKTORET Që NDIKOJNë Në MBAJTJEN E KRIPëRAVE DHE UJIT TE Të SëMUReT ME CIROZë HEPATIKE 834
1. Teoritë mbi shkakun e mbajtjes së ujit dhe te kripës 835
2. Faktorët aferentë të çregullimeve metabolike të ujit dhe kripës..... 836
a) Ndërrimet në qarkullimin e gjakut 836
b) Ndërrimet metabolik 836
3. Mekanizmat eferentë. 836
B. PATOGJENEZA E ASCITIT 837
VII. Ndikimi i çrregullimeve funksionale të mëlçisë në organet dhe sistemet tjera organike (Z. Reiner)..... 838
A. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TE SISTEMIT NERVOR..... 838
1. Amoniaku..... 838
2. Merkaptanet dhe acidet yndyrore 838
3. Aminoacidet..... 838
B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TE VESHKAVE..... 839
C. NDERRIMET NE GJAK 841
Ç. ÇRREGULLIMET E SISTEMIT ENDOKRIN 841
1.Hipogonadizmi dhe çrregullimi i metabolizmit të androgjeve 841
2. Çrregullimet e metabolizmit të estrogjeneve..... 841
3. Çrregullimet e metabolizmit të steroideve të korës së gjëndrës mbiveshkore..... 842
4. Çrregullimet funksionale të hipofizës 842
5. Çrregullimet e metabolizmit të hormoneve të tiroidesë..... 842
6. Çrregullimet e metabolizmit të insulinës, glukagonit dhe glukozës. 842
D. ÇRREGULLIMET E SISTEMIT KARDIOVASKULAR 843
VIII. Baza patofiziologjike e teststimit të funksionit të mëlçisë (B. Vucelic) 843
A. BILIRUBINA NE SERUM 843
B. BILIRUBINA NE URINE 843
C. UROBILINOGJENI NE URINE 843
Ç. UROBILINOGJENI NE FECES 844
D. ENZIMET E SERUMIT 844
1. Aminotransferazat..... 844
2. Fosfataza alkalike 844
3. 5-Nukleotidaza e serumit..... 844

4 Leucin-aminopeptidaza (LAP) e serumit 844
5. gama-glutamil-transferaza (gama-GT) e serumit 844
E. PROTEINAT PLAZMATIKE 845
F. TESTET E KOAGULIMIT 845
G. TESTI-BSP 846
GJ.ACIDET BILIARE 846
H. TESTET E EKSPIRIUMIT 846

I. Çrregullimet e funksionit metabolik të mëlçisë

Funksionet më të rëndësishme të mëlçisë janë metabolizmi i karbohidrateve dhe i yndyrërave, sinteza dhe zbërthimi i proteinave, metabolizmi dhe zbërthimi i materieve të huaja për organizmin (detoksikimi i ksenobiotikëve), i hormoneve, bilirubinës dhe amoniakut si dhe formimi i bilës. Prandaj gati rregullisht çrregullimet e funksioneve të mëlçisë, prishin ekuilibrin metabolik të organizmit dhe shkaktojnë shumë parregullësi metabolike.

A. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT Të KARBOHIDRATEVE DHE YNDYRERAVE

1. Karbohidratet

Menjëherë pas ingjestionit të ushqimit glukoza nga gjaku kalon në mëlçi, ku nën veprimin e enzimeve heksokinazë, glukokinazë fosforilohet në glukoza-6-fosfat. Nga kjo nën veprimin e sintetazës së glykogjenit, krijohet glykogjeni. Aktiviteti i glukokinazës varet shumë e drejtpërsëdrejti nga përqendrimi i glukozës dhe insulinës në gjakun portal. Me këtë mekanizëm mëlçia e shëndosh "mbikëqyrë" hyrjen e glukozës dhe pengon grumbullimin e mesprodukteve të metabolizmit të glukozës. Njëfarë kohe pas marrjes së ushqimit, për shkak të veprimit të enzimeve të fosforilazës dhe glykogjensintetazës, nga të cilat varet shpejtësia e glukolizës, përkatësisht glykogjenezës realizohet nën veprimin e ndikimeve hormonale (katekolaminat dhe glukagoni) dhe sistemit të cAMP-së si dhe nën veprimin direkt të përqendrimit të glukozës në hepatocite. Rezultat i ndikimit të këtyre sistemeve rregullatore është zmadhimi i aktivitetit të fosforilazës dhe zvogëlimi i aktivitetit të glykogjensintetazës gjatë uljes së koncentrimit të glukozës në plazmë ose në hepatocite; e kundërta ndodh gjatë shtimit të saj.

Kështu, përveç glukoneogjenezës, mëlçia buferon lëkundjet e përqendrimit të glukozës në plazmë (fig. 30-1).

Rezervat e glykogjenit në mëlçinë e shëndosh mund ta ruajnë në gjak në nivel normal glukozën, edhe pa marrë karbohidrate, vetëm për 24 orë. Pastaj, (dmth. në gjendje urie, shih kapt. 4.IV.B), mbajtja e përqendrimit të glukozës në gjak ekskluzivisht varet nga glukoneogjeneza hepatike (sinteza e glukozës prej aminoacideve, laktateve dhe piruvateve). Glukoneogjenezën e nxitë glukagoni, glukokortikoidet dhe hormoni i rritjes, kurse insulina e frenon atë. Glukoza mund të krijohet prej piruvateve sepse në mëlçi janë enzimet që në të tri reaksionet kryesore të rrugës glukolotike mundësojnë rrjedhën e kundërt të reaksionit. Kështu glukoza-6-fosfata-za mund të nxisë hidrolizën e glukoza-6-fosfatit, fruktoza-difosfataza mund ta shndërrojë fruktoza-1,6-fosfatin në fruk-toza-6-fosfat, kurse piruvat-karboksilaza dhe fosfoenolpi-ruvat-karboksilaza ka mundësi që, nëpërmjet oksaloacetatit, ta shndërrojë në fosfoenolpi-ruvat (fig. 30-1).

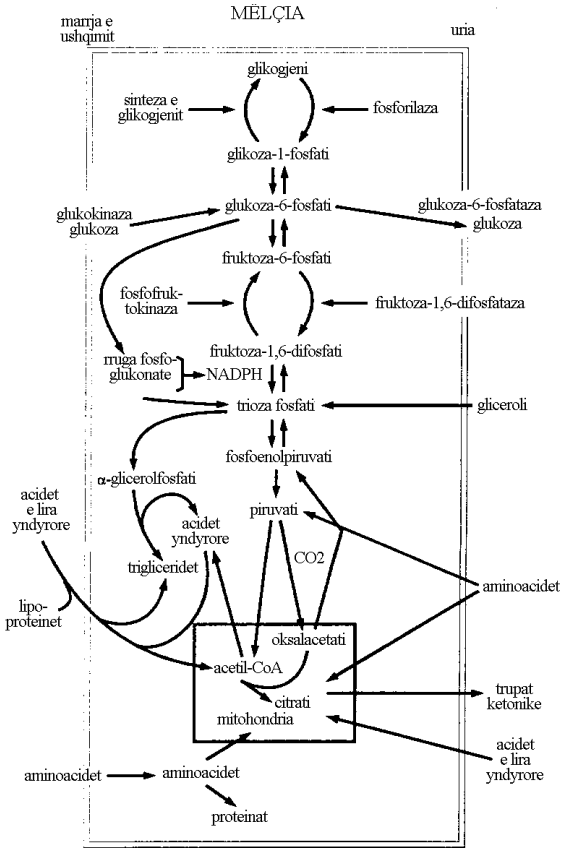


***Figura 30-1**. Rrugët metabolike të karbohidrateve në mëlçi. Në anën e majtë janë reaksionet në marrjen e ushqimit, kurse në të djathtën reaksionet ndaj urisë*

Laktati që merr pjesë në glukoneogjenezë krijohet me anë të metabolizmit anaerob të glukozës në eritrocite dhe në muskuj. Aminoacidet që lirohen nga proteinat muskulare, pas transformimit në alaninë me transaminimin e piruvatit paraqesin burimin kryesor të substratit për glukoneogje-nezë.

Glukoneogjeneza thkesohet më së shumti ditën e katërt të urisë, më vonë pakësohet, para së gjithash, për arsye se proteinat muskulare shpenzohen gjithnjë e më shumë, prandaj edhe katabolizmi i tyre pakë-sohet. Me vazhdimin e urisë disa pjesë të trurit nisin të shfrytëzojnë si burim energjie ketonet në vend

të karbohidra-teve, ashtu që ketonet në tru oksidohen në ciklin e thar-tinës trikarbonike. Këto keto-ne krijohen në mëlçi me oksi-dimin e fuqizuar të acideve yndyrore, me ç'rast lind keto-za (fig. 30-2).

Ndërrimet kryesore të metabolizmit të karbohidrateve te sëmundjet e mëlçisë janë menjanimi i pamjaftueshëm i glukozës nga gjaku ose sinteza e mangët e glukozës për shkak të çrregullimeve në hepatocite (shih kaptinën VII). Për shkak të krijimit të pakësuar të glukozës në mëlçi zhvillohet hipoglikemia dytësore edhe te çrregullimet e lindura të metabolizmit, te të cilat ka parregullësi te enzimet që marrin pjesë në zbërthimin e glykogjenit. Me rëndësi të veçantë është sëmundja me mungesë të glukoza-6-fos-atazës, sëmundja e von Gierke-ut (shih kaptinën 5.1.C.).

2. Yndyrërat

Pjesa më e madhe e acideve yndyrore që në mëlçinë e shëndoshë esterifikohen në trigliceride kanë prejardhje nga ushqimi ose indi dhjamorë. Disa acide yndyrore (sidomos të saturuarat) sintetizohen në mëlçi prej acetatit, përkatësisht nga cilidoqoftë komponim që metabolizohet deri në acetil-CoA. Kjo sintezë, ndërkaq, lind vetëm kur me ushqime merret tepricë energjie.

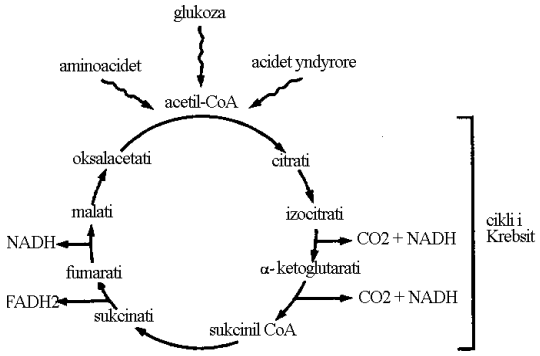


Figura 30-2. *Rrugët metabolike të ciklit të thartinës trekarboksilike. Acidet yndyrore oksidohen me ß-oksidim, me ç'rast gjatësia e molekulave të tyre shkurtohet gradualisht për dy atome karboni dhe ashtu lirohet acetil-CoA. Gjatë shkurtimit të molekulës për dy atome-C krijohen pesë molekula ATP sepse $FADH_2$ dhe NADH, të krijuara nga shkurtimi, rioksidohen në sistemin mitokondrial për transmetimin e elektroneve. Në këtë mënyrë krijohen dy përkatësisht tri molekula ATP. Acetil-CoA oksidohet në ciklin e thartinës trekarboksilike. Prekursori i acetil-CoA kondenzohet në acetiloacetil-CoA nga e cila në mëlçi mund të krijohen acidet acetokten dhe ß-hidroksi-buterik si dhe acetoni; kështu zhvillohet ketoza.*

Në mëlçi acidet yndyrore oksidohen deri në acetil-CoA, i cili hyn në ciklin e acidit trikarboksil, mund të shndërrohet në trupa ketonikë (fig. 30-2) ose duke u esterifikuar me glicerol shndërrohet në trigliceride (fig. 30-3). Trigliceridet pastaj shoqërohen me proteina, apoproteina dhe lipide të tjera në lipoproteina me dëndësi shumë të vogël (VLDL) dhe me anë të aparatit të Golgit ekskretohen në hapësirat e Disses e pastaj në gjak (fig. 30-4). Nga kjo del se sinteza e proteinave (përkatësisht apoproteinave) në hepatocite është proces kyç për lirimin dhe ekskretimin e trigliceride nga mëlçia (shih kapt. 5.II.).

Sinteza, oksidimi dhe esterifikimi i acideve yndyrore vazhdimisht janë në ekuiliber. Kur marrja e ushqimit është e rregullt, oksidimi i acideve yndyrore është i kufizuar (e frenon malonil-CoA), kurse esterifikimi theksohet. Në gjendje urie malonil-CoA pakësohet, prandaj oksidimi i acideve yndyrore shtohet kurse esterifikimi pakësohet. Në këto rrethana glukagoni e nxitë kurse insulina e frenon oksidimin e acideve yndyrore (shih kap. 4.IV B).

Për shkak të çrregullimit të metabolizmit të acideve yndyrore krijohet i ashq. alterim yndyror i mëlçisë, dmth. trigliceridet grumbullohen në citoplazmën e qelizave hepatike. Në realitet, kur me anë të lipolizës nga indi yndyror theksohet lirimi i acideve yndyrore, rritet përqendrimi i tyre në gjak dhe ato hyjnë në mënyrë të shtuar në mëlçi (fig. 30-3). Pasi që në më të shumtën e rasteve janë me tepricë për t'u shfrytëzuar si burim energjie ose për ndërtimin e membranave të hepatociteve, riesterifikohen në trigliceride dhe mundësojnë krijimin e alterimit yndyror të mëlçisë. Mëlçia e disa personave (obez, te të cilët lipoliza është e theksuar) nuk mund t'i tajojë të gjitha acidet yndyrore në formë të lipoproteinave, prandaj në të grumbullohet një pjesë e acideve yndyrore të esterifikuara në trigliceride.

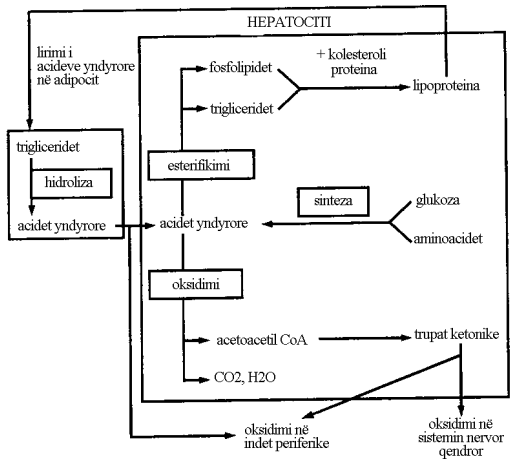


Figura 30-3. *Metabolizmi hepatik i acideve yndyrore*

Për shkak të hipoinsulinemisë fuqizohet lipoliza si te diabetikët ashtu edhe te personat në gjendje urie (shih. kap. 4.IV B). Pasi që kortizoli, glukagoni dhe noradrenalina stimulojnë lipazën e indit dhjamor, lipoliza theksohet te të sëmurët që mjekohen me glukokortikoide, përkatësisht te të cilët tajimi i kortikosteroideve endogjene është i shtuar (sindromi i Cushingut). Kjo e shpjegon shfaqjen e shpesht të alterimit dhjamor të mëlçisë te ata të sëmurë. Duke qenë se trigliceridet ekskretohen nga mëlçia në formë të VLDL (shih kapt. 5.II.), lipidet në mëlçi mund të grumbullohen edhe për arsye të sintezës së pakësuar të apoproteinave. Kjo ndodh

te personat që ushqehen papërshtatshëm, veçanërisht nëse në ushqim mungojnë proteinat (kwashiorkor), në rast helmimi me tetraklorid karboni, fosfor dhe itionin si dhe për shkak të dhënies antibiotikëve në doza të mëdha (psh. tetraciklina) që frenojnë sintezën e proteinave. Te të sëmurët në ushqim parenteral shndërrimi adipoz i mëlçisë mund të zhvillohet për arsye se sasitë shumë të mëdha të glukozës e shtojnë sintezën e acideve yndyrore në mëlçi, e të gjitha nuk mund të ekskretohen me lipoproteina.

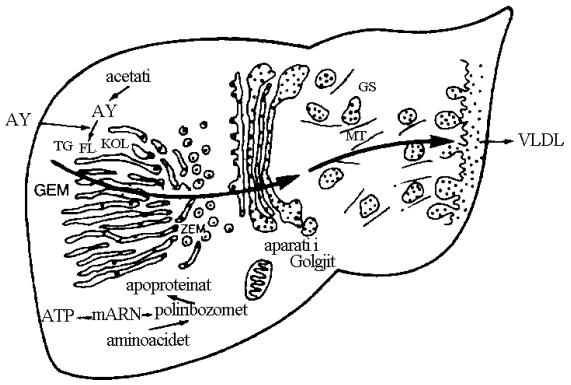


Figura 30-4. *Sinteza, transporti brendaqelizor dhe sekretimi i lipoproteinave me densitet shumë të vogël (VLDL) prej hepatociteve. REL=rrjeta endoplazmike e lëmuar; REG=rrjeta endoplazmike e granuluar; GS=granulat sekretore; MT=mikrotubulat; AY=acidet yndyrore; TG=trigliceridet; FL=fosfolipidet; KOL=kolesteroli*

Megjithatë, shkaku më i shpesht i alterimit dhjamor të mëlçisë është konsumimi i tep-ruar i etanolit (shih. pjesën C.4).

Te sëmundjet e mëlçisë shfaqet edhe çrregullimi i metabolizmit të kolesterolit (mëlçia është burimi kryesor i kolesterolit të sintetizuar në mënyrë endogjene) përkatësisht të HDL, e shfaqet edhe lipoproteina patologjike X (shih pjesën VII.C).

B. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TE PROTEINAVE

Në mëlçi sintetizohen proteinat, të cilat ngelin në hepatocite, dhe janë të nevojshme për funksionin e tyre (psh. feritina), pastaj ato që nga hepatocitet nxirren në gjak (psh. albumina)(fig. 30-5). Dëmtimi i qelizave të mëlçisë bën që të zvogëlohet sinteza e pjesës më të madhe të këtyre proteinave, sidomos i albuminës e cila në tërësi sintetizohet në mëlçi.

Nga albumina varet rregullimi osmotik dhe ruajtja e vëllimit të plazmës, por ajo është e rëndësishme edhe si proteinë transportuese për lëndët që janë relativisht të patretshme në ujë, psh. për disa hormone dhe medikamente, acide yndyrore, metale, triptofan, bilirubinë si dhe disa anione tjera organike. Prandaj, hipoalbuminemia si pasojë e dëmtimit të mëlçisë shkakton zvogëlimin e shtypjes koloidoosmotike brendaenore. Kjo mundëson daljen e lëngut nga enët e gjakut në intersticium, e kjo shpejton krijimin e edemave dhe ascitit (shih pjesën VI). Humbja e albuminave, me kalimin tyre në ascites, e keqëson hipoalbumineminë (kësaj i kontribuon edhe pakësimi i rëndomt i ingjestionit të aminoacideve me ushqim) dhe ashtu qarku mbyllet (shih kapt. 5.III C).

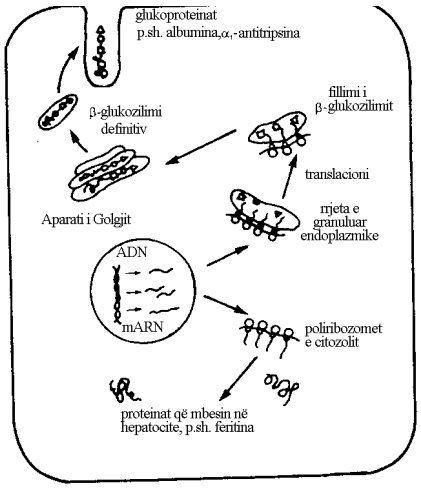


Figura 30-5. *Sinteza e proteinave dhe e glukoproteinave në mëlçi si dhe sekretimi i tyre prej saj. mRNA flet për sintezën e proteinave në poliribozome. Proteinat që sekretohen prej hepatociteve (p.sh. albumina) sintetizohen në poliribozomet e fiksuara për membranë, dmth. në rrjetën granulare endoplazmike (RGE). Aty krijohet pjesa më e madhe e molekulave prekursore (p.sh. "preproalbumina"), e cila në vazhdim shkurtohet gradualisht nën veprimin e enzimeve proteolitike. Pastaj proteina në formën e saj përfundimtare shkon në aparatin e Golgit dhe në mikrofilamentet, përkatësusht nëpërmjet mikrotubulave sekretohen nga qeliza. Disa proteina (p.sh. ceruloplazmina dhe pjesa dermuese e globulinave α dhe ß, alfa1-antitripsina etj.) fillimisht glukozilohen në RGE dhe në aparatin e Golgit, dhe vetëm atëherë sekretohen nga hepatocitet. Proteinat që mbesin në hepatocite (p.sh. feritina) sintetizohen në poliribozomet e lira në citoplazmë.*

Në mëlçi sintetizohet pjesa më e madhe e faktorëve të koagulimit si dhe të frenuesve të koagulimit e fibrinolizës. Gjatë përpunimit përfundimtar, kur bëhet sintetizimi i protrombinës dhe i faktorëve të koagulimit (VII, IX dhe X),nevojitet vitamina K. Ajo është koenzim i enzimeve që katalizojnë gamakarboksilimin e mbetjes së acidit glutaminik në molekula që janë prekursor të atyre faktorëve (shih 6.II.A.2). Gamakarboksilimi e rrit aftësinë lidhëse të Ca^{++} për ata faktor dhe ashtu i aktivizon (më detaisht për çrregullimet e koagulimit te sëmundjet e mëlçisë në pjesën VI.C). Për shkak të çrregullimit të funksioneve hepatike pakësohet sinteza e

këtyre faktorëve dhe i faktorëve të koagulimit që nuk varen prej vitaminës K e gjithashtu sintetizohen në hepatocite (fibrinogjeni, faktori V, plazminogjeni dhe, ndoshta faktori XI dhe XII). Krejt kjo shpie në një serë parregullësish në koagulimin e gjakut.

Në mëlçi sintetizohen edhe shumë proteina të tjera, psh. të ashq. proteina të fazës akute (shih kapt. 22.II. B), disa apoproteina, disa antiproteaza si dhe disa komponenta të komplementit. Në rast çrregullimi të funksionit të mëlçisë ndryshon tajimi i atyre proteinave nga hepatocitet, mirëpo ato ndërrime nuk janë karakteristikë e sëmundjeve të caktuara hepatike dhe as që shprehin shkallën e përparimit të atyre ndërrimeve.

Sinteza hepatike e proteinave do të jetë plotësisht normale në qoftë se ka numër të mjaftueshëm të hepatociteve të shëndosha, pak ose aspak inhibitorë të sintezës së proteinave si dhe mjaft proteina në ushqim për t'u përmbushur nevojat për amnoacidet themelore. Pjesa më e madhe e aminoacideve që arrijnë me qarkullimin portal katabolizohet. Proceset kryesore të katabolizmit të proteinave në mëlçi janë transaminimi dhe dezaminimi oksidativ. Transaminimin e katalizojnë enzimet e aminotransferazës (transaminzat) ashtu që α-aminogrupi i aminoacidit kalon në α-ketoacid prandaj një aminoacid kalon në tjetrin. α-keto-acidet e krijuara (nga aminoacidet që kanë humbur aminogrupin) mund të hyjnë në ciklusin e acidit citrik dhe të marrin pjesë në metabolizmin e karbohidrateve dhe të yndyrërave. Aminoacidet gjithashtu kalojnë në ketoacide nëpërmjet dezaminimit oksidativ; në atë rast nga grupet amine formohet amoniaku e më vonë karbamidi.

Te dëmtimet e rënda të mëlçisë metabolizmi i aminoacideve çrregullohet, prandaj shtohet sasia e aminoacideve të lira në qarkullimin e gjakut dhe shkaktohet aminoaciduria.

C. ÇRREGULLIMET E MEKANIZMAVE DETOKSIKUES TE MELÇISE

Një nga rolet biologjike më të rëndësishme të mëlçisë është zbërthimi i lëndve të dëmshme për orgaizmin, i atyre të krijuara në organizëm ose i atyre të futura nga jasht.

1. Detoksikimi i ksenobiotikëve

Komponimet e polarizuara prej organizmit ekskretohen, në më të shumtën, si të pandryshuara sepse janë të tretshme në ujë, dmth. në gjak dhe urinë, kurse të patretshme në lipidet e membranave. Përkundrazi, komponimet e papolarizuara janë të patretshme në ujë dhe metabolizohen në mëlçi e shndërrohen në të tretshme.

Reaksionet me ndihmën e të cilave ndodh transformimi biologjik i bashkëdyzimeve në qeizat e mëlçisë (shih. kapt. 21.I D) ndahen në reaksione të shkallës së parë dhe në reaksione të shkallës së dytë. Në reaksionet e shkallës së parë kimikisht ndërrojnë grupet reaktive, funksionale (psh. oksidimi i alkoolit në aldehid) ose komponimeve iu shtohen grupet e polarizuara. Në këtë proces marrin pjesë disa sisteme enzimatike. Do ta përshkruajmë detajiasht vetëm sistemin më të rëndësishëm, atë të monoksigjenazave polisubstrate me citokromin P-450 që gjendet në rrjetën e lëmuar endoplazmike.

Ky sistem merr pjesë në metabolizimin e pjesës më të madhe arnave dhe të shumë ksenobiotikëve. Përbëhet prej dy proteinave: NADPH-citokrom P-450 reduktazës dhe citokrom P-450. Me veprimin e përbashkët të këtyre dy enzimeve nëpërmjet pro-ceseve oksidative (fig. 30-6) katalizohet psh. hidroksilimi i zinxhirve alifatikë (fenobarbitoni) dhe unazave aromatike (acetanilidi), menjanon grupet alkilike nga atomet e oksigjenit (kodeina). Menjanohet azoti dhe squfuri, i prin dezaminimit oksidativ (amfetamina), deacilimin (aminopirina), krijohet sulfoksidi (klorpromazina) dhe eliminohet grupi-SH (parationi).

Shumë komponime që metabolizohen me ndihmën e sistemit citokrom P-450 njëherësh nxisin edhe sintezën e të dy enzimeve prej të cilëve sistemi sajohet. Ky stimulim është jospecifik, dmth. ndonjë komponim mund të nxisë sintezën e enzimit që do ta metabolizojë por që krahas me të metabolizohen edhe komponime të tjera. Nëpërmjet këtij mekanizmi barnat dhe lëndët tjera të huaja për organizmin (psh. etanoli dhe tymi i cigares) e ndryshojnë metabolizmin e barnave dhe lëndëve tjera në mëlçi.

Disa lëndë në mëlçi metabolizohen me ndihmën e reaksioneve të shkallës së parë, pa ndërmjetësimin e sistemit citokrom P-450 psh. me hidrolizën e estereve (prokaina), të amides (nikotinamides), ose me reduktimin e grupeve azo (-N-N-) dhe nitro(-NO_2). Rrjeta endoplazmike e qelizave hepatike përmban oksidaza të cilat katalizojnë oksidimin e aminave sekondare dhe terciare, kurse enzimet mitokondriale dezaminojnë aminat natyrore - katekolaminat, derivatin e triptofanit, serotoninën dhe disa barna. Me veprimin e oksidazës ksantinike purinat oksidohen në acid urik, kurse disa alkoole dhe aldehidi oksidohen me anë të dehidrogjenazave jospecifike alkoolike e aldehidike.

Reaksionet e detoksikimit të shkallës së dytë mund të pasojnë reaksionet e shkallës së parë ose realizohen pavarsisht nga ato. Konsistojnë në shtimin e grupeve funksionale komponimit të parë, prandaj lëndët shndërrohen në glukoronide, sulfate, acetilate të tyre etj. Në këtë mënyrë lëndët lipofile bëhën të tretshme në ujë dhe kryesisht farmakologjikisht joaktive, prandaj me urinë ose bilë eliminohen nga organzmi.

Dhënia e njëhershme e dy barnave të cilat i neutralizon i njëjti enzim i rrjetës endoplazmike mund të shkaktojë ndërrim, fuqizim ose dobësim të veprimit farmakologjik të njërit a të të dy barnave.

Me anë të shndërrimeve të përshkruara lëndët në më të shumten i humbin cilësitë e tyre biologjike e farmakologjike, mirëpo, disa komponime, megjithatë, aktivizohen. Për shembull, kortizoni dhe prednizoni aktivizohen me transformimin e tyre në komponime biologjikisht më të fuqishme kortizol dhe prednizolon. Komponime të tjera ndryshojnë veprimet e tyre, psh. imipramina, që ka cilësi qetësuese, shndërrohet në antidepresivin dezmetil-imipramin.

Për më tepër, me transformimet e përshkruara disa lëndë që nuk janë toksike mund të bëhen toksike dhe të provokojnë dëmtime të ndryshme në mëlçi, që nga

hepatiti toksik e deri te karcinoma. Për shembull, tetrakloridi i karbonit (CCl_4) nën veprimin e sistemit citokrom P-450 shndërrohet në radikal të lir toksik CCl_3). Radikalet e lira janë mesprodukte shumë reaktive të cilat peroksidojnë acidet yndyrore të membranave qelizore, arsye për të cilën lindin ndërrime në ndërtimin dhe funksionimin e tyre si dhe dëmtime të hepatociteve (shih kapt. 3.V).

Ngjashëm me këtë, prej hidrokarbureve të halogjenizuara, që shfrytëzohen si anastetikë të përgjithshëm, me dehalogjenizimin e tyre në kushtë anoksie krijohen radikale të lira të cilat dëmtojnë qelizat e mëlçisë të disa personave të ekspozuar. Në këtë mënyrë krijohet i ashq. *hepatit halotan*. Antituberkuliniku Izoniazid në mëlçi së pari acetilohet, pastaj nga ai me hidrolizë krijohet acetilhidrazina e cila nën veprimin e sistemit citokrom P-450 metabolizohet në komponim reaktiv. Ky komponim lidhet në mënyrë kovalente me makromolekulat e qelizave të mëlçisë dhe i ndryshon ato, me çka shpjegohen veprimet toksike të këtij bari.

Barnat tjera si tetraciklinat, metotraksati dhe 6-merkaptopurina, e dëmtojnë mëlçinë tërthorazi (edhe pse disa nga ato kanë edhe veprim citotoksik). Ato ndryshojnë molekulat themelore për proceset e metabolizmit qelizor. Prandaj këto procese ndërpriten dhe në qeliza grumbullohet yndyra ose nekrotizohen ato.

Disa karcinogjen detoksikohen në mëlçi, kurse të tjerë madje aktivizohen sepse nga ata formohen mesprodukte të alkiluara shumë reaktive, epoksidet. Epoksidet lidhen për makromolekula. psh. proteina dhe i ndryshojnë ato, duke ndërruar edhe funksionin e tyre në qelizë, prandaj shkaktohet shndërrimi i tyre malinj Komponimet tjera hepatotoksike veprojnë si karcinogjen kryesisht nëpërmjet alkilimit ose arilimit të DNA-së së qelizave të mëlçisë.

Disa lëndë e dëmtojnë shumë mëlçinë duke shkaktuar kolestazën, dmth. duke penguar ekskretimin e materieve në kanalikulat biliare. Në rrethana të tilla ato prishin transportin e bilës ose frenojnë transportin e lëndëve nga gjaku në hepatocite, që shërbejnë për sintezën e disa përbërsvë të biles (shih pjesën II. A1). Veprim hepatotoksik shprehin disa estrogjene dhe progestine si kontraceptiv oral.

Për shkak të zvogëlimit të sasisë së enzimeve që marrin pjesë në reaksionet e shkallës së parë dhe të dytë, te sëmundjet e mëlçisë, ngadalsohet inaktivimi dhe ekskretimi i barnave, prandaj ato mund të grumbullohen dhe të veprojnë në mënyrë toksike në organizëm. Te sëmundjet e rënda e kronike të mëlçisë (psh. te ciroza) pjesa më e madhe e barnave të konsumuara madje tërësisht i shmanget mëlçisë, e si të pandryshuara arrijnë në pjesë të ndryshme të organizmit. Për veç kësaj, për shkak të hipoalbuminemisë ndërron raporti në mes të sasisë së barit të lidhur për proteina dhe asaj të palidhur në favor të kësaj të fundit. Duke qenë se sasia e barit të palidhur përcakton veprimet terapeutike, por edhe ato toksike, shtohet mundësia që bari të veprojë në mënyrë toksike.

2. Zbërthimi i hormoneve

Hormonet steroide duke përfshirë edhe aldosteronin metabolizohen në mëlçi kryesisht duke reduktuar □4lidhjen e dyfisht dhe 3-keto grupin e unazave steroide, më pastaj nëpërmjet konjugimit, më shpesh me acidin glukoronik. Ato reaksione e anulojnë aktivitetin fiziologjik të steroideve dhe e lehtësojnë ekskretimin e tyre. Testosteroni metabolizohet në izomeret 17-ke-tosteroidet androsteron dhe etiokolanolon dhe ekskretohet me urinë kryesisht në formë të konjugateve sulfatike. I ngjashëm është edhe metabolizmi i estrogjeneve, prandaj psh. estradioli transformohet në estriol dhe estron, pastaj konjugohet me acidin glukoronik a me sulfat. Disa hormone (psh. insulina dhe glukagoni) në mëlçi metabolizohen nëpërmjet proteolizës a me dezaminim. Tiroksina dhe trijodtironina metaboli-zohen në mëlçi me procesin e dejodimit.

Disa estrogjene natyrore dhe sintetike (por jo vet progesteroni dhe testosteroni) mund të provokojnë kolestazë. Ato pakësojnë tajimin e kripërave biliare, dmth. të acideve biliare të konjuguara dhe të anioneve tjera organike (ndoshta marrin pjesë edhe në krijimin e miceleve në bilën e kanalikulave biliare) si dhe rrisin përshkueshmërin e mureve të rrugëve biliare. Kjo bën që të difuzionoj uji dhe përbërsit e bilës dhe të zvogëlohet vëllimi i bilës e të shtohet ngopshmëria e saj me kolesterol. Me këtë është e lidhur rritja e shpeshtësisë së gurve biliar te gratë.

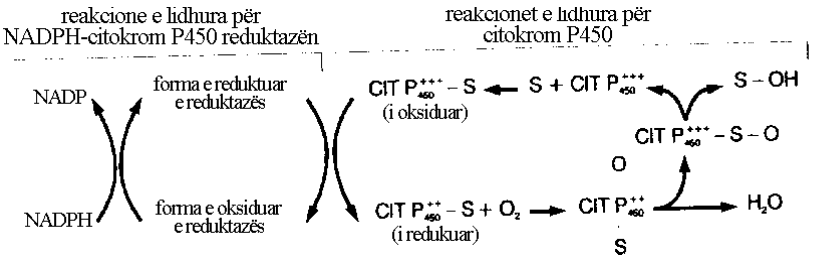


Figura 30-6. *Mënyra e veprimit të sistemit citokrom P-450. Substanca që metabolizohet (S) lidhet për citokrom P-450. NADPH lidhet për kompleksin NADPH-citokrom P-450-lënda S. Për atë kompleks lidhet oksigjeni, i cili është pranuesi përfundimtar i elektronit, prandaj substanca oksidohet dhe krijohet uji., kurse citokrom P-450 rioksidohet.*

Ndërrimet hormonale si pasojë e çrregullimeve hepatike janë përshkruar në pjesën VII.D.

3. Detoksikimi i amoniakut

Amoniaku krijohet në mëlçi nëpërmjet dezaminimit oksidativ të aminoacideve. Përveç kësaj, amoniaku në mëlçi arrin me rrugë gjaku nga koloni, ku formohet prej karbamidit nën veprimin e ureazës së baktereve, pastaj prej zorrës së hollë, ku krijohet nga proteinat e tretura, dmth me dezaminimin e aminoacideve. Një sasi e papërfillshme arrin prej veshkave (nga dezaminimi i glutaminës) dhe muskujve. Në mëlçi amoniaku në ciklin e Krebs-Hanseleut detoksikohet në karbamid (fig. 30-7). Sasi më e vogël e amoniakut me acidin glutaminik formon glutami-nen, kurse azoti i glutamines merr pjesë në sintezën e disa komponimeve të rëndësishme, psh. purines, pirimidines dhe aminosheqerërave. Karbamidi i krijuar në ciklin e Krebs-Hanseleut në masën më të madhe ekskretohet nëpërmjet të veshkave, mirëpo rreth 25% difundon në zorrë, hidrolizohet deri në amoniak dhe reabsorbohet.

Te sëmundjet e përparuara të mëlçisë sinteza e karbamidit, për shkak të dëmtimit të hepatociteve, zvogëlohet ndjeshëm, prandaj amoniaku grumbullohet në gjak. Përveç kësaj, te sëmundjet kronike të mëlçisë (psh. te ciroza) gjaku portal i shmanget mëlçisë (pjesa V), prandaj amoniaku arrin në tru, ku shpreh veprimi toksik (shih pjesën VII.A).

4. Metabolizmi i etanolit dhe dëmtimi i mëlçisë

Mëlçia paraqet vendin kryesor të metabolizmit të etanolit. Pjesa më e madhe, dmth. 90% e alkoolit me dehidrogjenizimi jospecifik të alkoolit shndërrohet në acetaldehid, i cili me dehidrogjenizimin aldihidik transformohet në acidin akten; nga kjo thartinë mund të krijohen gazi karbonik dhe uji. Këto procese varen prej NAD, e vet ai nga rioksidimi i NADH të krijuar gjatë oksidimit të etanolit. Në oksidimin e NADH në NAD mund të marrin pjesë komponime të ndryshme, psh. piruvati, gliceraldehidi dhe oksalacetati. Kur sasia e tyre është e zvogëluar (psh. gjatë urisë), oksidimi i etanolit pakësohet. Krahas absorbimit më të shpejt në zorrë, kjo shpjegon shfaqjen e gjendjes euforike pas marrjes esëll, madje vetëm të sasisive të vogëla të etanolit. Te konsumimi kronik i etanolit theksohet rioksidimi mitokondrik i NADH, gjë që eshtë në lidhje me oksidimin e shtuar të etanolit. Një pjesë e acetaldehidit i krijuar prej etanolit në mëlçi oksidohet deri në acetil-CoA.

a) Ndikimet fiziopatologjike të etanolit në mëlçi

Oksidimi i etanolit në mëlçi ka pasoja metabolike të rëndësishme (shih kapt. 4.IV. B.2b). Për shkak të frenimit të glukoneogjenezës shfaqet hipoglikemia në kushte urie, e për arsye të frenimit të oksidimit të acideve yndyrore dhe sintezës së tyre të shtuar shfaqet alterimi yndyror i mëlçisë dhe hiperlipidemia (shih pjesën I.A dhe kapt. 5.II.A.1b).

Për shkak të frenimit të hyrjes së laktateve në mëtabolizmin hepatik shfaqet laktacidemia. Laktati zvogëlon ekskretimin e urateve nëpërmjet tubulave prandaj lind hiperuricemia dytësore. Glukoneogjeneza e frenuar dhe hipoglikemia stimulojnë formimin e trupave ketonik prandaj zhvillohet ketoza e lehtë, e si pasojë e konsumit të shtuar të oksigjenit rritet ndjeshmëria e mëlçisë ndaj hipoksisë. Me oksidimin e etanolit krijohet ATP. Kjo shpjegon faktin se alkooli shkakton uljen e apetit.

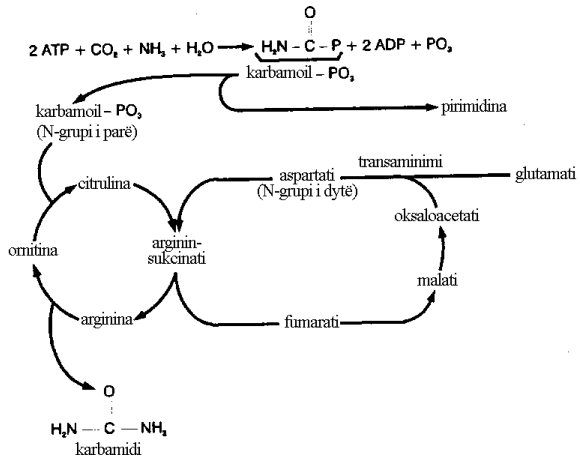


Figura 30-7. *Krijimi i karbamidës nga amoniaku. Burimi i grupeve NH_2 është karbamoil-fosfati i cili krijohet me sintetizim nga amoniaku dhe glutamati që krijohet me aminimin e α-ketoglutaratit. Ornitina, citrulina, argininë-sukcinati dhe arginina janë mesprodukte të ciklit karbamid. Reaksioni dalës i atij cikli, d.m.th. krijimi i karbamidës nën veprimin e arginazës, është ireverzibil.*

Shndërrimin i një pjese më të vogël të etanolit në acetaldehid e katalizojnë sistemi i citokrom P-450 dhe katalaza. Konsumimi kronik i etanolit e shpejton metabolizmin e disa barnave duke nxitur krijimin e citokrom P-450; kështu mund të shpjegohet pandjeshmëria relative e alkoolistëve ndaj shumicës së barnave. Përveç kësaj, etanoli nëpërmjet citokrom P-450, frenon metabolizmin e barnave, prandaj alkoolistet gjatë konsumimit të etanolit mund të jenë të ndjeshëm në veprimet e disa barnave (shih kapt. 2. III.B).

b) Alterimi yndyror i mëlçisë

Ndërrimi më i shpesht që ndodh për shkak të konsumimit akut ose kronik të etanolit është i ashq. alterim yndyror i mëlçisë. Fjala është për grumbullimin e tepruar të trigliceridеve në hepatocite, e shfaqet si pasojë e mos ekuilibrit në mes të biosintezës së trigliceridеve

dhe ekskretimit të tyre nga hepatocitet në formë të VLDL (fig. 30-4). Në realitet te etilistet ekziston mobilizimi i acideve yndyrore prej depove trupore të dhjamit dhe sinteza e acideve yndyrore në hepatocite (për shkak të shtimit të sasisë së acetil-CoA të nxitur nga etanoli), kurse oksidimi i tyre paraqitet i pakësuar si pasojë e krijimit të tepërt të NADH nga NAD.

Te etilistet shtohet edhe esterifikimi i acideve yndyrore në trigliceride në raport me ekskretimin e tyre në formë të lipoproteinave në plazmë. Të gjitha këto shkaktojnë alterimin dhjamor të mëlçisë. Kësaj i ndihmon edhe të ushqyerit me mangësi proteinash. Ushqimi i etilistve shpesh është i mangët për arsye të ndiesisë së ngopjesë që kanë ata si pasojë e marrjes së etanolit dhe ndikimit të etanolit në sistemin tretës, për shkak të cilit ushqimi i ngrën nuk absorbohet plotësisht.

c) Hepatiti alkoolik

Përveç alterimit dhjamor të mëlçisë i cili nuk e rrezikon serizisht shëndetin dhe jetën e të sëmurit, etanoli shkakton edhe nekrozën e indit hepatik. Ky është i ashq. hepatit alkoolik (toksik). Veprimet toksike të etanolit në mëlçi janë: shkatërrimi i membranave mitokondriale (sigurish pasojë e acetaldehidit i cili krijohet me oksidimin e etanolit), pengimi i oksidimit fosforilues, pakësimi i funksionit të rrjetës endoplazmike (e granuluara zvogëlohet kurse e lëmuara shumëzohet) dhe, në lidhje me të, frenimi i sintezës së proteinave, shtimi i daljes së enzimeve brendaqelizore dhe i enzimeve të membranave qelizore në plazmë (psh. AST) si dhe frenimi i transportit mikrotubular të proteinave nga hepatocitet. Si duket, përveç veprimit toksik të drejtpërdrejt të etanolit në hepatocite për lindjen e hepatitit alkoolik rëndësi ka edhe ushqyeshmëria e pamjaftueshme (sidomos mangësia në proteina, metioninë dhe vitamina), ndërrimet në sistemin imunologjik (veçanërisht limfocitet T të ndryshuara të cilat bëhen citotoksike për hepatocite) dhe stimulimi direkt i formimit të kolagjenit në mëlçi.

Pasoja më e rëndësishme e hepatitit alkoolik (që është reverzibil) te etilistët shpesh janë ndërrimet ireverzibile të mëlçisë, dmth. ciroza alkoolike e mëlçisë.

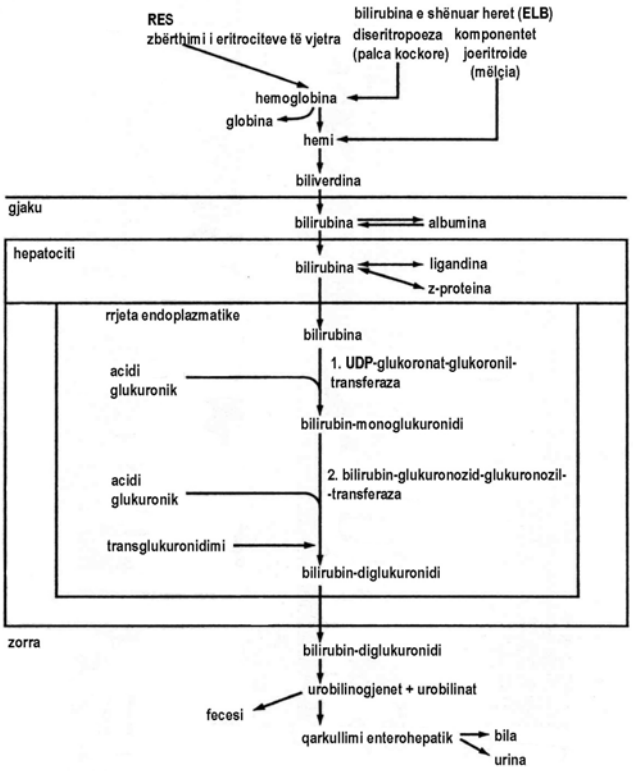
D. ÇRREGULLIMET E METABOLIZMIT TË BILIRUBINËS DHE PATOGJENEZA E IKTERUSIT (VERDHZËS)

Bilirubina është pigment i tetrapirolit që formohet me katabolizmin e eritrociteve të vjetra. Në qarkullim paraqitet e lidhur për albuminë. Në hepatocite lidhet me proteina citoplazmike dhe me procesin e konjugimit bëhët e tretshme në ujë. Nga organizmi ekskretohet me anë të bilës. Konjugimi i bilirubinës është proces i ndërlikuar ku acidi glu-koronik kalohet në grupet karboksilike të bilirubinës. Hapi i par është sinteza e monoglukoronidit. Katalizohet me enzimin UDP-glukoronat-glukoronil-transferazë (glukoronil-transferaza) të rrjetës endoplazmatike, kurse glukoronidi fitohet prej acidit uridindyfosfat-glukoronik. Shndërrimi në bilirubindyglukoronid mund të katalizohet me: a) enzim të njëjtë, b) transesterazë bilirubinglukoronozi-dglukoronozil-transferazë të lokalizuar në membranat kanalikulare të hepatociteve dhe c) procesin e transglukoronidimit, me ç' rast acidi glu-koronik i njërit bilirubin-monoglukoronid transferohet në monoglukoronidin tjetër, krahas krijimit të sasive ekuimolare të bilirubin-dyglukoronidit dhe bilirubinës së pakonjuguar (fig. 30-8). Kur bilirubina e konjuguar me anë të bilës arrin në zorrë baktret e reduktojnë në urobilinogjene (d-urobilinogjen, sterkobilinogjen etj.). Një pjesë e urobilinogjenit absorbohet dhe pjesërisht , nëpërmjet mëlçisë, ekskretohet përsëri në bilë (qarkullimi enterohepatik), kurse pjesërisht në urinë. Rritja e koncentrimit të bilirubinës në plazmë quhet hiperbilirubinemi, kurse verdhza konsekutive e lëkurës dhe e mukozave të dukshme ikterus ose verdhzë.

Verdhza mund të jetë pasojë e proceseve hemolitike, e parregullësive në transortin e bilirubinës në qelizat e mëlçisë, e parregullësive në konjugimin e bilirubinës dhe parregullësive në ekskretimin e bilirubinës (tabl. 30-1). *Ikterusi hepatocelular* është pasojë e dëmtimit të hepatociteve (psh. hepatiti virusal), me ç'rast çrregullohen të gjitha fazat e metabolizmit të bilirubinës. Pikërisht shembulli i hepatitit virusal sinjalizon për mangësitë e ndarjes së iktereve në hemolitike, hepatocelulare dhe obstruktive për arsye se në të janë të pranishme të gjitha elementet e përmendura. Rezultati negativ i urobilinogjenit në urinën e të sëmurit me ikterus tregon për mbyllje të plotë (obturim) të sistemit biliar. koncentrimet e rritura të urobilinogjenit në urinë sinjalizojnë për ikterus hepatocelular pa mundësi të zbulimit të shkakut.

1. Ikterusi hemolitik

Hemoliza bën që të shtohet krijimi i bilirubinës si dhe ekskretimi me feces dhe urinë i urobilinogjenit. Në rast të hemolizës më të shprehur mbingarkohet kapaciteti ekskretues i mëlçisë dhe shfaqet hiperbilirubinemia e pakonjuguar. Ndërkaq, nëse gjejmë më se 15% biliruinë të konjuguar, sigurisht ekziston sëmundje primare e kombinuar e mëlçisë. Ikterusi hemolitik shfaqet te anemitë hemolitike (shih kapt. 24.I.A.5), transfuzionet multiple të gjakut, te një varg infeksionesh akute, hemoliza e shkaktuar me baker te sëmundja e Wilsonit (shih. kapt. 6.III.B.3) dhe te konsumimi i barnave që shkaktojnë hemolizë. Te rasti i së ashq. diseritropoezë (shkatërrim i qelizave eritroide në maturim në palcën eshtërore) shfaqet e ashq. bilirubinë heret e shënuar (ELB, nga ang. early labeled bilirubin) që përbën 30-80% të bilirubinës totale. Diseritropoezen e ndeshim te anemia pernicioze, talasemia, anemia sideroblastike, mungesa e hekurit, porfiria eritropoetike dhe helmimi me plumb.



Figurara 30-8. *Metabolizmi i bilirubinës*

2. Çrregullimi i transportit dhe konjugimit të bilirubinës

Bilirubina transportohet aktivisht nga gjaku në hepatocite. Për këtë transport konkurojnë BSP (bromsulfoftaleina) disa barna dhe lëndë kontraste radiologjike gjë që ka rëndësi për shkak të përdorimit të tyre te të sëmurët me verdhzë. Acidet biliare transportohen me të tjerë mekanizma. Në citoplazmë bilirubina lidhet për ligand (glutation S-transferaza B) dhe proteinën-Z, që kanë funksione të ngjashme sikurse albumina në plazmë. Pak dihet për kalimin e bilirubinës nga këto proteina në membranën e rrjetës endoplazmike, ku kryhet konjugimi. Çrregullimet e konjugimit të bilirubinës i ndeshim para së gjithash te e ashq. verdhzë fiziolgjike e të porsalindurve si dhe te çrregullimet e lindura si në vazhdim.

a) Sindromi Crigler-Najjar

Te mungesa e plotë e glukoroniltransfera-zës pengohet konjugimi i bilirubinës, kurse induk-torët e enzimeve të rrjetës së lëmuar endoplazmike, siç është fenobarbitoni, nuk kanë kurrfarë efekti. Koncentrimi i bilirubinës në plazmë do të jetë shumë i lart (rendom mbi 450 mmol/L), e shpesh është i prnishëm edhe kernikterusi përkatësisht encefalopatia bilirubinike. Kerniketrusi është rezultat i veprimit toksik të bilirubinës së pakonjuguar në sistemin nervor qendror ku frenon fosforilimin oksidativ në mitokondrie. Mungesa e plotë e aktivitetit të glukoronil-transferazës ndeshet te sëmundja shumë e rrallë **sindromi Crigler-Najjar, tipi I** - e cila trashëgohet në mënyrë autozome recesive. Sëmundja përfundon me vdekje më së voni deri në moshën 18 mujore, sepse nuk ka shërim.

Tabela 30-1. *Patogjeneza e ikterusit*

PRODHIMI I SHTUAR I BILIRUBINES
hemoliza
diseritropoeza
ÇRREGULLIMET E TRANSPORTIT DHE TE KONJUGIMIT Të BILIRUBINES
sindromi Crigler-Najjar
sindromi Gilbert
sindromi Lucey-Driscoll
verdhza laktike
dëmtimi i qelizave hepatike (hepatiti virusal, dëmtimet toksike)
ÇRREGULLIMET E SEKRETIMIT TE BILIRUBINES
Çrregullimet intrahepatike
kolestaza intrahepatike
toksike
virale(barnat, alkooli)
kongjestioni i mëlçisë
sëmundja e Bylerit
sindromi Dubin-Johnson
sindromi Rotor
ÇRREGULLIMET EKSTRAHEPATIKE
obstruksioni i duktusit hepatik
obstruksioni duktusit koledok
obstruksioni i papiles së Vaterit

Aktiviteti i glukoronil-transferazës më i ulët se 5% nga ai normal ndeshet te **sindromi Crigler-Najjar, tipi II** (tipi Arias). Ai trashëgohet në mënyrë autozome dominante me penetrim jo të plotë. Induktori i enzimeve të rrjetës endop-lazmike fenobarbitoni pjesërisht është efikas, prandaj pas dhënies së tij konjugimi i bilirubinës kuantitativisht rritet. Koncentrimi i bilirubinës në plazmë zakonisht sillet nga 100 deri 400 mmol/L,

kurse urobilinogjen në feces ka më shumë se 30 mg/ditë. Analizimi i bilës së të sëmurit vë në dukje kryesisht bilirubin-monoglukoronid, e kjo sugjeron për shndërrim të çrregulluar të monog-lukoronidit në diglukoronid (fig. 30-8).

b) Sindromi i Gilbertit

Është sëmundje relativisht e shpesht e parrezikshme që ka trashëgim autozom dominant me penetrim të ndryshueshëm. Mashkujt vuajnë kater herë më shpesh se femrat. Nga pikëpamja fiziopatologjike është sëmundje heterogjene sepse hiperbilirubinemia është pasojë e çrregullimit të ndërlikuar. Te pjesa dermuese e të sëmurëve paraqitet i pakësuar kalimi i bilirubinës në hepatocite, kurse te e treta e tyre është e reduktuar edhe glukoronil-transferaza.

Sindromi shumë shpesh shoqërohet me proces hemolitik, prandaj hemoliza mund të zbulojë sindromin latent. Te të sëmurët me kalim të çrregulluar të bilirubinës në hepatocite konstatohet edhe retencioni i BSP në gjak (shih pika VIII). Pigmenti dominues në bilë është bilirubinmonoglukoronidi, e kjo tërheq vërejtjen për konjugim të çrregulluar në diglukoronid. Maksimumi transportues (mT) i bilirubinës zakonisht është i zvogëluar, kurse kapaciteti deponues i bilirubinës në hepatocite është normal. Është i zvogëluar edhe koncentrimi i faktorit VIII të koagulimit. I vetmi shenj klinik i sindromit të Gilbertit është verdhza. Biopsia e mëlçisë jep rezultat normal.

c) Sindromi Lucey-Driscoll

Edhe kur nuk ekziston procesi hemolitik disa nëna të shëndosha lindin fëmij me hiperbilirubinemi shumë të pakonjuguar, me rrezikshmëri të lart të kernikterusit. Konsiderohet se shkaku është një lëndë në plazmën e nënës e cila inhibon glukoronil-transferazën në tremujorin e fundit të shtat-zënësis dhe para lindjes. Ajo lëndë kalon nëpër pritën placentare. Nuk dihet struktura e saj kimike. Shumë shpejt pas lindjes zhduket nga plazma e nënës dhe e fëmijës, dhe ashtu normalizohet bilirubina e të porsalindurit.

ç) Verdhza e laktacionit

Është vën re se te disa të porsalindur zhvillohet verdhza në kohën e laktacionit. Shkaku është pregnan-3-α, 20-ß-dioli që nëna i sekreton në qumësht, ku frenon UDP-glukoronil-transferazën. Në patogjenezën e verdhzës së laktacionit marrin pjesë edhe acidet e lira yndyrore të qumshtit ashtu që në serumin e motakut ndahet bilirubina nga albumina. Pas ndërprerjes së gjirit verdhza zhduket shpejt.

Përveç se te sindromet e përmendura, defi-citi i glukoronil-transferazës shfaqet edhe te sëmundja e Wilsonit, hipotireoza si dhe pas konsumimit të kloramfenikolit dhe novobiosinës.

3. Sekretimi i çrregulluar i bilirubinës

Procesi i tajimit të bilirubinës nga hepatocitet paraqet hapin më të ndjeshëm në transportin e bilirubinës nga gjaku në bilë. Pikërisht çrregullimet e ekskretimit fillimisht manifestohen me verdhzë.

Parregullësia në tajimin e bilirubinës shpesh ka të bëjë me çrregullimin e tajimit të kripërave biliare (kolestaza, shiko pjesën II). Kolestazën nuk guxojmë ta marrim si hiperbilirubinemi as si ikterus, sepse çrregullimi i tajimit të bilirubinës mund të jetë i pavarur nga parregullësia në tajimin e kripërave biliare (psh. sindroma e Dubin Johnsonit dhe i Rotorit).

Parregullësinë në tajimin e bilirubinës mund ta shkaktojnë çrregullimet në qelizat hepatike ose në rrugët biliare brendahepatike si dhe staza e bilës nëpër rrugët biliare ekstrahepatike (ductus hepaticus ose choledochus).

a) Çrregullimet intrahepatike të tajimit të bilirubinës

aa) Kolestaza intrahepatike

Te kolestaza intrahepatike pakësohet rrjedhja kanalikulare e bilës. Kjo është pasojë e ndryshimeve fizikokimike ose strukturale në sistemin biliar sekretues, i përbërsve të bilës ose i mekanizmit transportues të bilirubinës dhe kripërave biliare. Kolestazën intrahepatike mund ta shkaktojnë disa barna (psh. anabolikët, kontraceptivët peroral, klorpromazina, metildopa, halotani), viruset, alkooli dhe kongjestioni pasiv i melçisë gjatë insuficiencës kardiake. Në moshën e fëmijërisë shkak i saj mund të jetë hepatiti i të porsalindurit, atrezioni biliar si dhe sëmundjet metabolike siç është galaktozemia.

Te disa gra kolestaza rekurente shfaqet gjatë shtazënësisë.

Shembull interesant i kolestazës intrahepatike është **Sëmundja e Byler**it. Ajo është kolestazë progresive intrahepatike familiare që trashëgohet në mënyrë autosomerecesive. Problemi themelor fiziopatologjik është çrregullimi i sekretimit të anioneve si BSP, acidet biliare dhe bilirubina. Sëmundja përfundon letalisht në moshë të njomë.

ab) Sindroma e Dubin-Johnsonit

Paraqet tajim jonormal të ani-oneve organike pa qenë në lidhje me tajimin e kripërave biliare (që tajohen normalisht). Është ky sindrom i rrall që trashëgohet në mënyrë autosomerecesive. Në lizozomet e hepatociteve grumbullohen toptha pigmenti gështenjë në të zezë përbërja e të cilit tash për tash nuk dihet. Prandaj mëlçia duket e zezë. Shfaqet verdhza beninje joprogresive te e cila koncentrimi i bilirubinës rrallherë kalon 180 mmol/L. Biliru-bina në urinë është e pranishme. Pasi që kemi të bëjmë me parregu-llësi në sekretimin e shumë anioneve organike, në mes tyre dhe lëndëve radiologjike kontraste dhe BSP, me ndihmën e kolecistografisë përorale nuk vihet në dukje fshikëza e tëm-thit. Te testi i BSP (shiko pjesën VIII.H), fitohet lakorja tipike: 45 minuta pas dhënies së ngjyrës praktikisht nuk ka ngecje jonormale të ngjyrës në gjak, mirëpo pas 90 mi-nutave nis e rritet përqendrimi i BSP në gjak. BSP konjugohet për shkak të regurgitimit nga hepa-tocitet. Maksimumi transportues për bilirubin është i barabart me zero, kurse kapaciteti sedimentues i bilirubinës në hepatocite është normal.

ac) Sindroma e Rotorit

Eshtë hiperbilirubinemi e konjuguar, kronike, familiare, e parrezikshme që trashëgohet në mënyrë autosome-recesive. Çrregullimi bazë fiziopatologjik është parregullësia në transport dhe sedimentim të bilirubinës. Ndoshta është i çrregulluar edhe sekretimi, krahas pakësimit të konjugimit intrahepatik të bilirubinës ashtu që bilirubina e konjuguar kthehet në serum. Nuk ka hemolizë përcjellse, kurse të gjitha testet hepatike, përveç bilirubinës, janë normale. Sindromi është gati plotësisht identik me atë të Dubin-Johnsonit, vetëm se te ky sindrom me biopsinë e mëlçisë në hepatocite nuk gjejmë pigment. Ekzaminimet farmakodinamike, ndërkaq, kanë vën në dukje se ekzistojnë dallime të rëndësishme në mes të këtyre dy sindromeve. Mak-simumi transportues (Tm) te sindroma e Rotorit është i zvogëluar, por i pranishëm, kurse te ai i Dubin-Johnson-it praktikisht nuk ka transport të bilirubinës në bilë. Kapaciteti i fundrrimit të bilirubinës në hepatocite të sindromi i Rotorit është i zvogëluar, kurse te sindromi i Dubin-Johnsonit normal.

b) Pengesa ekstrahepatike

Pengesa ekstrahepatike ndaj rrjedhjes së bilës (kolestaza ekstrahepatike) në zorrën dymbdhjetgishtore mund të jetë e plotë, psh. te karcinoma e kokës së pankreasit, ose jokomplete, siç ndodh te koledokolitiaza, kolangiti sklerozues dhe striktura e rrugëve biliare. Në qoftë se pengesa është e plotë prandaj bila nuk arrin në duodenum, masat fekale janë të bardha (fecesi akolik). Duke qenë se në zorrë nuk ka bilirubinë, nuk krijohet as urobilinogjeni. Në gjak ngritet përqendrimi i bilirubinës së konjuguar e cila kalon në urinë. Prandaj ekzaminimi i urinës jep rezultate karakteristike: bilirubina pozitive dhe urobilinogjeni negativ.

II. Parregullësitë në ekskretimin e bilës

Kolestaza është çrregullim i tajimit ose ngecje e bilës, krahas lartësimit të përqendrimit të përbërsve të bilës (bilirubinës së konjuguar, kripërave biliare, kolesterolit dhe fosfatazës alkalike) në plazmë.

Në kuptim më të ngusht kolestaza ka të bëjë me çrregullimin e tajimit të kripërave biliare. Theksojmë se kolestazën nuk guxojmë ta ngatërrojmë me hiperbilirubineminë as me verdhzën, sepse tajimi i bilirubinemisë është i pavarur prej kripërave biliare, prandaj mund të ekzistojë hiperbilirubinemia dhe verdhza pa kolestazë dhe e kundërta. Megjithatë, kolestaza më së shpeshti është e lidhur me hiperbilirubinemi dhe verdhzë, prandaj ikterin e tillë e quajmë *verdhzë kolestatike.*

Kolestaza mund të jetë intrahepatike dhe ekstrahepatike (fig. 30-9). Kolestaza intrahepatike është çrregullim i tajimit të kripërave biliare dhe i përbërsve të tjerë të bilës nga hepatocitet në kanalikulat biliare si dhe pengesë e rrjedhjes së bilës nëpër rrugët biliare intrahepatike. Kolestaza ekstrahepatike paraqet ngecje në rrjedhën e bilës nëpër rrugët biliare ekstrahe-patike (ductus hepaticus dhe ductus cysticus) për në papila Vateri.

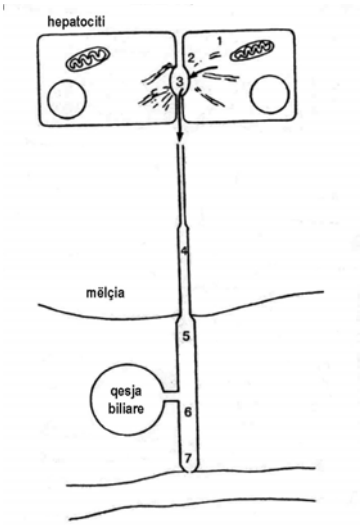


Figura 30-9. *Çrregullimet që shkaktojnë kolestazën. 1-4 kolestaza intrahepatike, 5-7 kolestaza ekstrahepatike. (1) çrregullimet e funksionit të hepatociteve (verdhza hepatocelulare); (2) çrregullimet e sekretimit të përbërsve biliar nëpër membranën e kanaleve ndërqelizore (verdhza hepatokanalikulare); (3) çrregulli-met e kalimit të bilës nëpër kanalet ndërqelizore (verdhza kanalikulare) ose (4) rrugët biliare intrahepatike (kolestaza duktusale). Kolestaza ekstrahepatike mund t'i shkaktoj pengesa rrjedhjes së bilës nëpr (5) ductus hepaticus, (6) ductus choledochus ose (7) papilën e Veterit.*

A. TIPAT PATOGJENETIKE TE KOLESTAZES

1. Kolestaza intrahepatike

Kolestazën intrahepatike mund ta shkaktojnë faktorë të shumtë që me mekanizma të ndryshëm çrregullojnë tajimin e përbërsve biliar nga hepatocitet dhe pengojnë rrjedhjen e bilës në rrugët biliare intrahepatike.

Ato mund të jenë çrregullime në hepatocite (hepatocelulare), çrregullime në membranën e kanalikulave biliare (hepatokanalikulare), çrregullime në kanalikula (kanalikulare) ose në rrugët më të mëdha biliare intrahepatike (kolestaza duktusale). Nga faktorët e shumtë që shkaktojnë çrregullime të tilla do të përmendim vetëm më të rëndësishmit.

Kolestazën për shkak të dëmtimit të funksionit të hepatociteve e ndeshim të forma kolestatike e hepatitit viral a alkoolik si dhe te dëmtimet e mëlçisë me shumë lëndë hepatotoksike. Endotoksinat e baktereve gramnegative pengojnë tajimin e bilës në kanalikulat biliare. Shumë barna shkaktojnë kolestazë duke dëmtuar hepatocitet, duke penguar sekretimin e përbërsve të bilës, duke rritur viskozitetin e bilës ose duke dëmtuar membranat e kanalikulave biliare. Mekanizmi i veprimit mund të jetë toksiciteti ose tejndjeshmëria imunologjike, prandaj medikamenti vepron si hapten. Në kuader të barnave që mund të shkaktojnë kolestazën janë neuroplegjiku klorpromazin, tuberkulostatiku izoniazid, anestetiku halotan, kotraceptivet që përmbajnë estrogjene e shumë të tjerë.

Kolestaza intrahepatike si pasojë e dëmtimit të rrugëve biliare dhe pengimi i rrjedhjes së bilës shfaqet te ciroza biliare parësore, kur rrugët biliare intrahepatike janë të dëmtuara nga procesi shkatërrues i cili sigurisht është nxitur nga mekanizma autoimun. Mbyllja (shtupimi) e rrugëve biliare intrahepatike me ind neoplastik dhe granulomë, ndërrime inflamatore a gurë, mund të shkaktojnë kolestazë pa pasur hiperbilirubinemi dhe verdhzë në shkallë të ndjeshme, sepse bilirubina që kalon në gjak mund të tajohet përsëri nga pjesët e mëlçisë që nuk janë përfshirë nga procesi patologjik.

Formë e posaçme e kolestazës intrahepatike është kolestaza postoperative. Shfaqet rreth dhjetë ditë pas ndërhyrjeve të mëdha operative, dhe shkaktohet nga shumë faktorë. Janë dëmtimet hipoksike të hepatociteve si pasojë e hipotensionit dhe shokut, krahas zvogëlimit të aftësisë sekretuese, veprimit të endotoksinave bakteriale dhe anestetikëve si dhe prodhimit të shtuar të bilirubinës si pasojë e hemolizës së gjakut të dhënë me transfuzione dhe të atij nga hematomat.

Kolestaza intrahepatike kongjenitale lind për shkak të atrezionit ose hipoplazionit të rrugëve biliare intrahepatike. Çrregullimi më i shpesht i trashëguar i lidhur me kolestazën është mangësia e α1-antitripsinës. α1-antitripsina është glukoproteinë, inhibitor i proteazave siç janë tripsina, kimotripsina, elastazat, si dhe proteazat e neutrofileve e të makrofagëve. Mangësia e lindur e kësaj proteine vihet në lidhje me krijimin e emfizemës së mushkërive (shih kaptinën 21.VI). Nuk dihet se si ajo mangësi vepron në zhvillimin e kolestazës (e cila mund të kalojë në cirozë).

2. Kolestaza ekstrahepatike

Kolestaza ekstrahepatike është pasojë e pengesës mekanike në rrjedhjen e bilës nëpër ductus hepaticus, choledochus ose në papilën Vateri. Kjo është **verdhza tipike obstruktive**.

Shkak i saj mund të jetë cilido proces i cili e çrregullon rrjedhjen e bilës: çrregullimet zhvillimore (atrezioni e hipoplazioni i rrugëve të mëdha biliare), proceset inflamatore, shtupimi i rrugëve biliare a i formacioneve përreth me gurë ose me tumore. Dallimi i kolestazës intrahepatike nga ajo ekstrahepatike ka shumë rëndësi për shkak të mjekimit. Në realitet, shkaqet e kolestazës ekstrahepatike shpesh mund të menjanohen me anë të ndërhyrjes kirurgjike, prandaj në ato raste ndërhyrja operative; përkundrazi ndërhyrja e tillë mund ta keqësojë gjendjen e të sëmurit me kolestazë intrahepatike.

B. PASOJAT FIZIOPATOLOGJIKE TE KOLESTAZES

Pasojë e drejtëpërdrejtë e kolestazës është grumbullimi në organizëm i lëndëve që ekskretohen nëpërmjet bilës dhe mangësia e tyre në zorrë. Çrregullimet që pasojnë karakterizohen me **sindrom kolestatik**, i cili theksohet më pak ose më shumë varësisht nga shkalla e kolestazës (fig. 30-10).

Karakteristikë e rëndësishme e kolestazës në kuptim të ngusht është rritja e përqendrimit të kripërave biliare në plazmë. Rregullisht përcillet me rritje të aktivitetit të fosfatazës alkalike si dhe me rritje të përqendrimit të bilirubinës së konjuguar dhe kolesterolit në plazmë. Për shkak të grumbullimit të kripërave biliare në lëkurë shfaqet pruriti (kruarja).

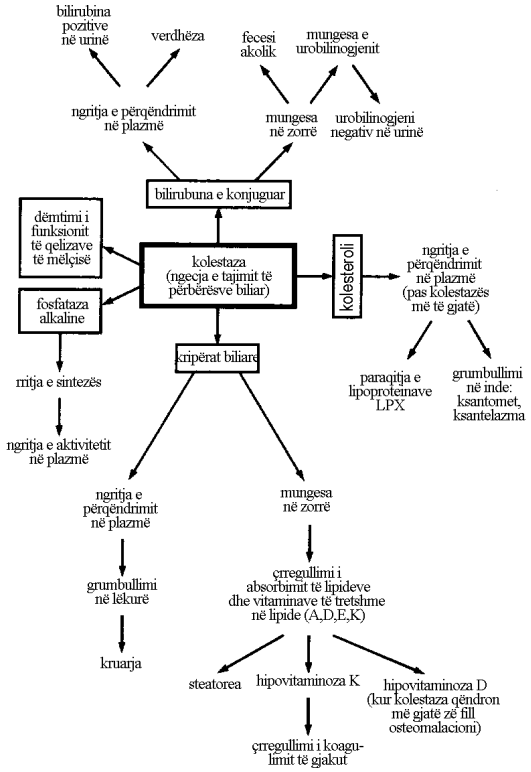


Figura 30-10. *Pasojat fiziopatologjike të kolestazës*

Mangësia e kripërave biliare në zorrë e çrregullon absorbimin e lipideve dhe vitaminave liposolubile (A,D,E dhe K) si dhe bën që të shfaqet **steatorea**. Mangësia e vitaminës K në mëlçi e çrregullon sintezën e faktorëve të koagulimit (protrombinës dhe faktorit VII, IX dhe X, shih pjesën I B). Për shkak të mangësisë së tyre prishet mekanizmi i koagulimit, prandaj mund të shfaqen gjakderdhje nënlëkurore (ekimoza). Prishja e mekanizmit të koagulimit ndreqet pas dhënies parenterale të vitaminës K, nëse nuk janë dëmtuar hepatocitet. Në qoftë se hepatocitet janë dëmtuar dhe nuk mund të sisntetizojnë faktorët e koagulimit, me dhënien e vitaminës K nuk do të rritet aktiviteti i tyre në plazmë (psh. aktiviteti i protrombinës). Nga kjo del se dhënia e vitaminës K paraqet test me rëndësi për vlerësimin e çrregullimit të funksionit të mëlçisë gjatë kolestazës përkatësisht dëmtimit të hepatociteve.

Fosfataza alkalike është enzim i cili gjendet në qeliza të llojeve të ndryshme. Aktiviteti i këtij enzimi shpreh aktivitetin e tij në eshtra dhe në mëlçi. Te kolestaza

shtohet aktiviteti i izoenzimit hepatik të fosfatazës alkalike.në plazmë për shkak të tajimit të zvogëluar me rrugë biliare dhe sintezës së rritur në hepatocite.

Pengesa në sekretimin e bilirubinës nëpërmjet bilës shkakton rritje të koncentrimit të bilirubinës së konjuguar në plazmë dhe verdhzën. Kur pengesa është e plotë, për shkak të mungesës së bilirubinës në zorrë feçet janë akolike. Në zorrë, për mungesë të bilirubinës, pakësohet prodhimi i urobilinogjenit, prandaj zvogëlohet edhe absorbimi i urobilinogjenit nga zorrët. Për shkak të çrregullimeve të përshkruara të metabolizmit të bilirubinës në urinë te ikteri obstruktiv ekziston bilirubina, sepse bilirubina e konjuguar kalon prej plazmës në urinë kurse urobilinogjeni del negativ.

Nëse kolestaza zgjatë shumë, shtohet përqendrimi i kolesterolit në plazmë dhe shfaqet lipoproteina jonormale me densitet të vogël (LPX) që përmban kolesterol dhe lecitinë. Sedimentimi i kolesterolit në tetiva e pjesën e shkrift të indit nënlëkuror të kapakëve të syrit shkakton ksantomë përkatësisht ksantelazma (shih. kaptinën 5.II).

Ngecja në rrjedhjen e bilës nëpër rrugët e mëdha biliare bënë që ato të zgjerohen para pengesës, gjithashtu edhe fshika e tëmlthit zgjerohet nëse pengesa ndodhet në ductus choledochus. Konstatimi i rrugëve biliare të zgjeruara me anë të kolangiografisë, ekzaminimit ultrasonik a me tomografi të komjuterizuar sugjeron për kolestazë ekstrahepatike.

Ngecja kohëzgjatur e bilës i prish në mënyrë graduale funksionet e qelizave të mëlçisë deri në zhvillim të cirozës biliare dytësore. Ciroza zakonisht lind kur shtupimi (obturimi) zgjat disa (3-12) muaj. Atëherë krahas çrregullimeve të përshkruara si pasojë e kolestazës shfaqen edhe parregullësit për shkak të prishjes së funksionit të hepatociteve dhe hipertensionit portal.

Në plazmë rritet përqendrimi i enzimeve me prejardhje nga hepatocitet (aspartat dhe alanin aminotransferaza) për shkak të rritjes së përshkueshmërisë së membranave qelizore a nekrozës. Hipoalbuminemia sinjalizon për rënien e aftësisë për sintetizimin e proteinave. Hipoprotrombinemia në atë stadium mund të jetë rrjedhim jo vetëm e mungesës së vitaminës K, por edhe i dëmtmit të funksionit të hepatociteve, prandaj mund të mungojë përgjigjja e dobishme ndaj dhënies parenterale të vitaminës K. Në fund formohet asciti dhe pamjaftueshmëria funksioanle e mëlçisë në shkallë të gjerë.

III. Parregullësitë në përbërje dhe funksion të të bilës

Bila është sekret ekzokrin i mëlçisë. Atë e krijojnë hepatocitet, kurse e ndryshojnë rrugët biliare dhe fshikëza e tëmlthit. Brenda ditës tajohet 500-600 ml. Lëndët organike në bilë janë acidet biliare, pigmentet biliare, kolesteroli, fosfolipidet, si dhe një sasi e vogël e proteinave, kurse joorganike janë elektrolitet. Bila mesatare përmban rreth 82% ujë, 12% kripëra biliare, 4% fosfofolipide dhe 0,8% kolesterol. Mbetjen prej 1,2% e përbëjnë bilirubina (12-70%), proteinat (25-140 mg), Na^+ (146-165 mmol/L, K^+ (2,7-4,9 mmol/L), si dhe Mg^{++}, Ca^{++}, Cl^- dhe bikarbonatet. Disa përbërës të bilës (pigmentet biliare) ekskretohen në feces, kurse të tjerët (acidet biliare, një pjesë e urobilinogjenit) reabsorbohen në zorrën e hollë, kthehen në mëlçi dhe përsëri ekskretohen në bilë. Këtë e quajmë qarkullim enterohepatik.

Qarkullimi enterohepatik sajohet nga dy "pompa mekanike" - fshikzës së tëmlthit dhe zorrës së hollë, dy "pompa kimike" - transportit aktiv në ileumin terminal dhe mëlçi si dhe një valvule - sfinkteri i Oddit i cili rregullon mbushjen e fshikëzës së tëmlthit.

Funksionet themelore të kripërave biliare janë: a) sekretimi i lipideve biliare (ato induktojnë tajimin e lecitinës e pjesërisht të koles-terolit), b) formimin e miceleve biliare me ç'rast acidet biliare me lecitinë shërbejnë si tretës për kolesterol, c) formimin e miceleve absorbuese në përbërjen e të cilave janë kripërat biliare, acidet yndyrore, monogliceridet dhe vitaminat hidrofobe si dhe d) veprim laksativ (katarktik) të cilin e kanë vetëm acidet dihidroksi-biliare, e realizohet me aktivizimin e sistemit adenilat-ciklazë.

A. PARREGULLESITE NE QARKULLIMIN ENTEROHEPATIK TE KRIPERAVE BILIARE

Qarkullimi enterohepatik i kripërave biliare ka rëndësi për proceset e absorbimit të lëndëve ushqimore nga zorrët, prandaj çdo çrregullim i tij ka pasoja të mëdha fiziopatologjike. Çrregullimet mund të ndodhin në disa nivele, që nga parregullësitë në sintezën e acideve biliare, ndërprerja e qarkullimit enterohepatik, kontaminimi me baktere i qarkullimit enterohepatik, deri te obstrksioni i tij që ka si rrjedhim shfaqjen e sindromit të kolestazës.

1. Parregullësitë në sintezën e acideve biliare

a) Çrregullimet kongjenitale të sintezës së acideve biliare

Te ksantomatoza cerebrotendinoze konstatohet krijim i zvogëluar i acidit kenodezoksikolik në gati të gjitha indet. Për këtë arsye më shumë sedimenton kolesteroli dhe kolestanoli dhe lind ksanto-ma, katarakta, ataksia cerebrale progresive dhe demenca. Shembulli tjetër është kolestaza intrahepatike te fëmijët. Shumica e fëmijve me abnormalitete në kanalikulat intrahepatike kanë metabolizëm normal të acideve biliare, kurse një pjesë e tyre kanë acidin trihidroksi-koprostenik në përqendrime të larta në bilë dhe urinë. Kjo thartinë paraqrdhse e natyrshme e acideve biliare primare te njeriu. Shkaku i ritjes së përqendrimit të saj është frenimi i metabolizmit

gjatë transformimit të acidit trihidroksi-koprostenik në zorrën e trashë.

b) Çrregullimet e fituara të sintezës së acideve biliare

Zvogëlimi i masës funksionale të hepatociteve te sëmundjet kronike të mëlçisë (psh. ciroza) rezulton me zvogëlim të sintezës së acideve biliare, parasëgjithash të acidit kolik.

2. Ndërprerja e qarkullimit enterohepatik të kripërave biliare

Te parregullësia e ekskretimit të kripërave biliare prej hepatociteve ose shtupimi (obturimi) i rrugëve biliare ndodh ngecja e tyre (kolestaza) dhe kalimi nga hepatocitet në plazmë. Kripërat biliare nga plazma fundërrojnë në inde të ndryshme, e ashtu edhe në lëkurë, duke shkaktuar kruarje. Pasojë e rëndësishme e obstruksionit, është sigurisht, malabsorbimi i yndyrërave dhe vitaminave të tretshme në yndyrëra. Më gjerësisht për kolestazë është shkruar në pjesën II.

Te sëmundja **celiakia** dëmtimi i qelizave të zorrës së hollë e pakëson koncentrimin e kolecistokininës, e kjo rezulton me zbrazje shumë të ngadalsuar të fshkëzës së tëmlthit pas ushqimit dhe me grumbullim të kripërave biliare në fshikëzën e tëmlthit. Për këtë arsye pas shujtes (ushqimit) zvogëlohet përqendrimi i kripërave biliare në zorrë, prandaj edhe kjo i kontribuon steatores.

Ndërprerja e drejtpërdrejtë e qarkullimit enterohepatik mund të ngjajë për shkak fistulës biliare të jashtme (dreni-T), urëzimit jejunoileal (operacioni që kryhet të sëmundja e obezitetit dhe hiperkolesterolemia) ose lidhja e acideve biliare në lumenin e zorrëve për materiale të ndryshme siç janë fibrilet e ushqimeve, antibiotikun neomicin si dhe kolestiraminë. Kolestiramina për shkak të asaj vetije shfrytëzohet gjatë mjekimit simptomatik të pruritit të shkaktuar nga fundrrimi i tepërt kripërave biliare në lëkurë.

Malabsorbimi i kripërave biliare gjithashtu nënkupton ndërprerjen e qarkullimit të tyre enterohepatik (shiko kap. 29.III.A.3). Kripërat biliare reabsorbohen normalisht në ileumin terminal. Në qoftë se regjioni absorbues është afunksional siç ndodh te inflamacioni (ileitis terminalis në kuadër të sëmundjes Crohn), reseksioni i ileumit terminal a urzimi i tij kirurgjik, do të ndodh malabsorbimi i kripërave biliare. Kripërat biliare të paabsorbuara arrijnë në zorrën e trashë, ku në to veprojnë bakteret. Nëse dehidroksilimi bakterial i kripërave biliare në kolon është i plotë, nuk do të ketë barkqitje. Megjithatë, nëse kripërat biliare e vërshojnë zorrën e trashë ashtuqë dehidroksilimi bakterial është jo i plotë, për shkak të rritjes së koncentrimit të acidit kenodeoksikolik në lumenin e zorrës së trashë do të ngjajë diarea ujorę për shkak të aktivizimit të adenilat-ciklazës së përmendur me anë të acideve dihidroksibiliare (shih kapt. 29.V.B.) Zvogëlimi i përqendrimit të acideve biliare totale rezulton me bilë litogjenike dhe me afinitet për formimin e gurëve biliar kolesterolik.

3. Kontaminimi i qarkullimit enterohepatik

Cilado gjendje që mundëson shumëzimin e baktereve anaerobe në zorrën e hollë provokon të ashq. sindrom i lakesës së vërbët (shih kapt. 29. III.A.1b). Shkaku më i shpesht i shumëzimit bakterial është staza e përmbajtjes së zorrës si pasojë divertikulave të mëdha a të lakesave të vërbëta si dhe fistulës gastroenterokolike. Bakteret anaerobe dekonjugojnë dhe dehidroksilojnë kripërat biliare. Acidet biliare të pakonjuguara megjithatë reabsorbohen, por përqendrimi i acideve biliare në lumenin e zorrëve bie nën koncentrimin kritik të miceleve. Kjo shpie në malabsorbim të yndyrërave.

B. PARREGULLESITE NE PERBERJEN E BILES DHE KRIJIMI I GUREVE BILIAR

Rreth 10% e banorëve europian ka gurë biliar. Kjo përqindje rritet në 30% te personat mbi 65 vjeç. Rreth 50% e gurëve jep simptoma. gratë kanë gurë katër herë më shpesh se burrat.

Gurët biliar i ndajmë në dy tipa themelorë – kolesterolik dhe pigmentar. Rrallë gjenden gurë të ndërtuar prej karbonatit të kalciumit si dhe sapunave fosforikë a kalcikë të acidve yndyrore me zinxhirë të gjatë.

1. Gurët kolesterolik

Gurët kolesterolik përbëjnë 70-80% të të gjitha konkrementeve të popullatës europiane i ndajmë në të pastër, që zakonisht janë të mëdhenjë e solitar, dhe të përzier, të cilët përmbajnë më se 70% kolesterol dhe zakonisht janë multipl.

Në bilë gjenden acidet biliare të tretshme në ujë dhe me veti të deterxhenteve. Ato formojnë agregate që i quajmë micele biliare. Përveç acideve biliare, në bilë gjendet **lecitina**, që nuk tretet në ujë por në micele bashkë me acidet biliare, pastaj **kolesteroli** i patretshëm në ujë, që bëhet i tretshëm kur inkorporohet në micelet biliare. Në trekëndshin e Small-it (fig. 30-11) shihet se ato tri komponenta sajojnë rreth 10-15% të bilës, kurse mbetja, më se 80% përbëhet prej ujit. Tretshmëria e kolesterolit në bilë varet prej koncentrimit relativ molar të kolesterolit, acideve biliare dhe lecitinës.

Parakusht për formimin e gurëve kolesterolik është bila e tejsaturuar me kolesterol (**bila litogjene**). Indeksi litogjen (përqindja e ngo-pshmërisë së bilës me kolesterol) varet drejtpërsëdrejti nga tajimi i acideve biliare dhe kolesterolit gjatë 24 orëve. Koncentrimi relativ molar i kolesterolit në bilë mund të rritet, para së gjithash, për shkak të tajimit të shtuar të kolesterolit, e si shembull për këtë shërben obeziteti.

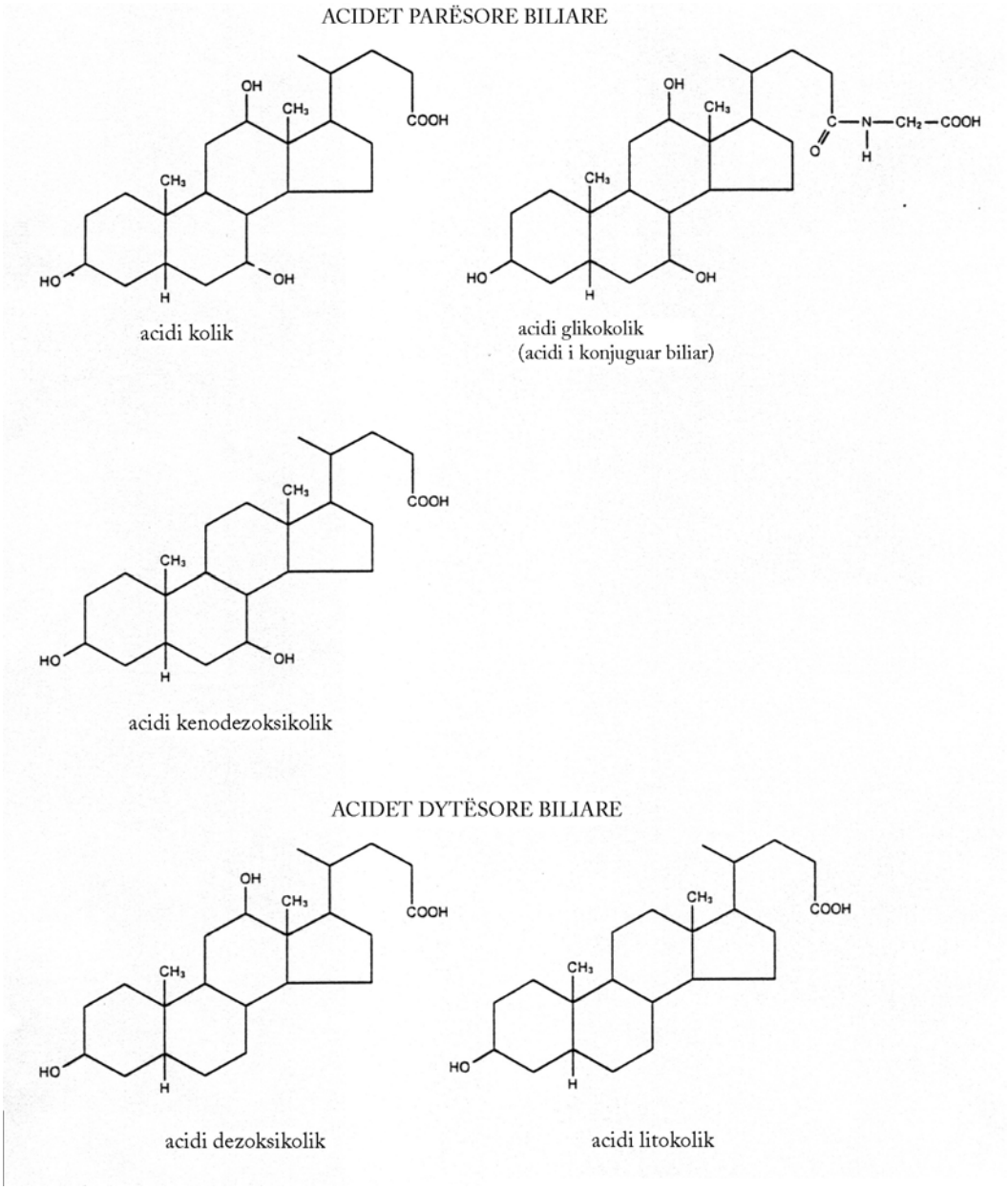


Figura 30-11. *Acidet biliare. Parësoret sekretohen në bilë. Dytësoret krijohen nën veprimin e bakterieve në acidet biliare parësore.*

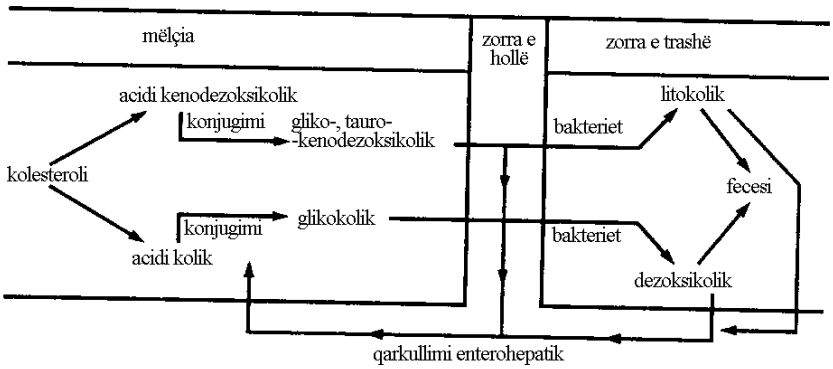


Figura 30-12. *Qarkullimi i kripërave biliare*

Ngacmimet e vazhdueshme me ushqim dhe insulinë e rrisin aktivitetin 3-hidroksil-glutaril-Co-A-reduktazës, e kjo rezulton me sintezë të shtuar të kolesterolit (fig. 30-12). Koncentrimi i rritur i kolesterolit në bilë mund të jetë edhe rezultat i tajimit të zvogëluar të kripërave biliare dhe lecitinës. Atëherë, në realitet, ngjan frenimi metabolik i kolesterol-7-α-hidroksilazës, për ç'arsye pakësohet sasia e acideve biliare të sintetizuara. Tajimi i zvogëluar i kripërave biliare mund të jetë edhe si pasojë e çrregullimeve në sintezën e acideve biliare, sikurse te ksantomatoza cerebrotendinoze, pastaj e humbjes së shtuar të kripërave biliare te sëmundjet e ileumit terminal ose pas reseksionit të tij. Përveç sekretimit të shtuar të kolesterolit dhe tajimit të zvogëluar të kripërave biliare, shkak i litogjenitetit të bilës mund të jenë edhe çrregullimet e shoqëruara (të kombinuara), psh. rritja relative e koncentrimit të kolesterolit biliar, krahas mangësisë së acidve biliare dhe lecitinës, sëmundja e tëmlthit ose e rrugëve biliare, si dhe së fundi, ardhja e shpejtuar e acideve biliare, (me sasi të përgjithshme të zvogëluar të acideve biliare).

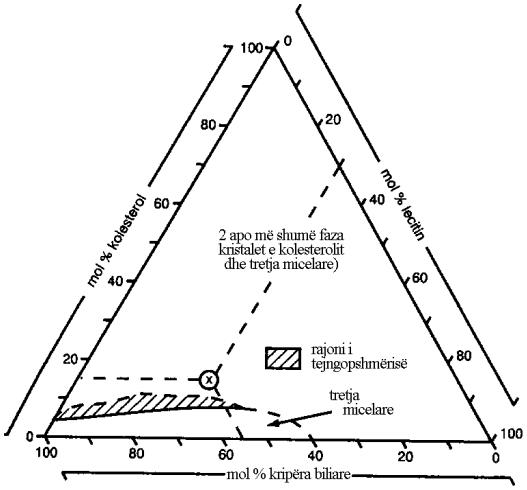


Figura 30-13. *Trekëndshi i Small-it. Eshtë paraqitur diagrami trekoordinant me përqendrimet relative të kolesterolit, lecitinës dhe kripërave biliare. Koncentrimet që i përgjigjen tretjes së kthiellë micelore gjenden vetëm në një regjion të vogël në fund majtas. Tretjet me përqendrime relative në fushën vijëzuar të tejngopur janë jostabile, d.m.th. në fillim janë të kthiellta (micelore), mirëpo për pak kohë kristalet e kolesterolit precipitojnë dhe tretja bëhet turbide, ngjashëm me tretjen mbi vijën e ndërprerë. Pka x, me koncentrim realtiv të kolesterolit prej 15%, të lecitinës 30% dhe të kripërave biliare 55%, shenon zonën e gjerë mbi vijën e ndërprerë në të cilën tretja vizualisht është turbide, dhe përmban forma të precipituara të kristaleve të kolesterolit dhe micele të përziera të kripërave biliare.*

Fazën e tejngopjes së bilës me kolesterol e quajmë **fazë kimike** në formimin e gurëve kolesterolikë. Ajo fillimisht është intermitente, e më vonë bëhet e vazhdueshme gjatë 24 orëve. Faza tjetër është e ashq. **fizike**. Në të krijohet nukleimi, fundrrimi dhe kristalizimi i kolesterolit në bilë. Nukleimi homogjen është rezultat grumbullimit të rastësishëm të molekulave të kolesterolit që formojnë bërthamën për precipitim të mëtejshëm. Nukleimi heterogjen është fundrrimi i kolesterolit, psh. përreth mukusit, bilirubinatit të kalciumit, qelizave epiteliale, baktereve dhe parazitëve. Nukleimin e zvogëlon mucina si dhe (biokimisht jo mirë i përkufizuar) faktori i frenimit të nukleimit që te të sëmurët zakonisht është deficitar.

Pas përfundimit të fazës fizikale nis faza e rritjes së gurëve, kohë kjo e nevojshme për rritjen e mikroliteve fillestare para se ata të hudhen prej sistemit biliar. Në realitet, edhe bila e personave normal ndonjëher përmban kristale dhe mikrolite të kolesterolit , mirëpo gurët nuk formohen për shkak të rritjes së ngadaltë ose të mekanizmit efikasitetit të zbrazjes. Në periudhën e rritjes ndodh agregimi i pjesës më të madhe të kristaleve të vogëla ose shtimi i molekulave të reja në tretjen e tejngopur. Në atë fazë rol të rëndësishëm ka edhe fshikëza e tëmlthit. Zvogëlimi i kontraktilitetit të tëmlthit mund të ishte qenësore në rritjen e gurëve. Në qarkullimin e pandërprerë enterohepatik edhe në kushte urie mbahet përqendrim i lart i acidve biliare në fshikëzën e tëmlthit dhe ashtu pengohet prishja e raportit sasior kolesterol/fosfolipid. Kur qarkullimi enterohepatik ndërpritet, pakësohet tajimi i acideve biliare, kurse kolesteroli tajohet ende, zmadhohet raporti kolseterol/fosfolipid. Fshikëza normale e tëmthit i dëndëson lipidet biliare 6-10 herë, duke penguar krijimin e gurëve. Tkurrshmëria e zvogëluar dhe staza pasuese në tëmlth e favorizojnë nukleimin dhe rritjen e gurve. Pas kolecistektomisë ose gjatë obstrksionit të ductus cisticus, litogjeniciteti i tëmlthit pakësohet për arsye se rritet numri i cikleve ditore të qarkullimit enterohepatik të kripërave biliare.

Pas përfundimit të fazës së rritjes nis faza e gurve makroskopik, e pastaj te disa të sëmurë shfaqen edhe simptomat klinike.

2. Gurët e pigmentuar

Gurët e pigmentuar formohen për shkak të rritjes së përqendrimit të bilirubinës së pakonjuguar në bilë. Bilirubina e tillë është e patretshme dhe mundëson formimin e gurve.

Gurët formohen si pasojë e rritjes së bilirubinës së pakonjuguar e cila precipiton në bilë dhe formon me kalciumin komplekse të patretshme, të ngjashme me polimeret. Gurët janë braun të errët deri të zinjë, kryesisht multipl. Përmbajnë më pak se 25 % kolesterol, e më së shpeshti përbëhen nga bilirubinati i kalciumit, ndonjëherë prej fosfateve e karbonateve. Ekzistojnë dy tipa themelorë të gurve të pigmentuar: tipi perendimor dhe tipi oriental. **Tipi perendimor** përfshin rreth 25 - 30% të të gjithë gurve te personat e rritur të banorve europian. Tejngopja e bilës me bilirubinë të pakonjuguar mund të jetë pasojë e proceseve hemolitike dhe e cirozës së mëlçisë. Arsyeja më e shpeshtë për bilirubinën e pakonjuguar në bilë është hidroliza enzimatike jobakteriale e bilirubinës së konjuguar. **Tipi oriental** i gurëve të pigmentuar më së shpeshti është pasojë e

infeksionit dhe e infestacionit të sistemit biliar. ß-glukoronidazat lizozomale bak-teriale hidrolizojnë bilirubin-dyglukoronidin në bilirubin të lirë dhe acid glukoronid. Pastaj në bilirubinën e lirë lidhet kalciumi dhe formohet bilirubinati i kalciumit i cili është bërthamë e gurit.

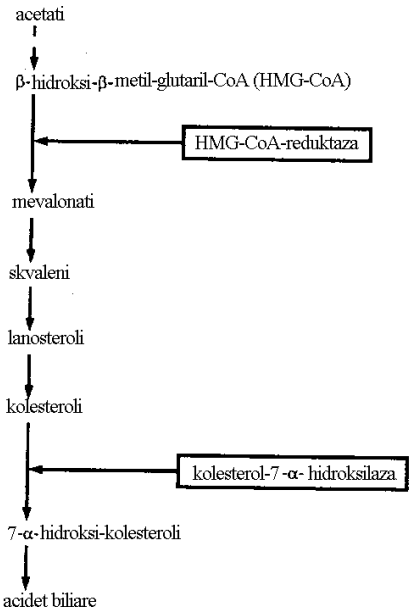


Figura 30-14. *Sinteza e kolesterolit dhe e acideve biliare.*

Infestacioni i traktit biliar me **Clonorchis sinensis** dhe **Ascaris lumbricoides** shkakton inflamacion gjatë stazës biliare konse-kutive në fshikzën e tëmthit, me hidrolizë bakteriale sekondare të bilirubinës së konjuguar.

IV. Çrregullimet e funsionit mbrojtës të mëlçisë

Gjaku venoz portal në kushte fiziologjike është steril. Qelizat e Kupferit i menjanojnë bakteret, të cilat, për arsye të dëmtimeve mekanike në mukozën e zorrës së hollë ose inflamacionit, depertojnë nga zorra në gjak dhe ato baktere që me anë të gjakut arrijnë në mëlçi prej pjesëve tjera të trupit. Qelizat e Kupferit me anë të fagocitozës i menjanojnë edhe proteinat e denatyruara, mbeturinat e qelizave të shkatërruara dhe grimcat tjera të dëmshme si dhe antigjenet. Këto qelizat kanë receptorë për pjesën - Fc të imunoglobulinave, prandaj edhe imunokomplekset shpejt dhe mirë lidhen për to dhe fagocitohen. Duke qenë se 80% e gjakut portal i shmanget mëlçisë cirotike, te cirotikët janë të shpeshta bakteriemia, sepsa, endokarditi bakterial subakut, peritoniti spantan dhe sëmundjet autoimune.

Duke qenë së gjaku portal i shmanget mëlçisë cirotike, bakteret dhe antigjenet tjera nga zorrët mund të arrijnë në gjakun qarkullues dhe të nxisin (induktojnë) reaksionin imunologjik, gjë që shprehet me ngritjen e përqëndrimit të imunoglobulinave plazmatike. Fragmentet e qelizave hepatike të shkatërruara mund të veprojnë gjithashtu si antigjene.

Te hepatiti kronik aktiv autoimun përqendrimi i imunoglobulinave në plazmë është i ngritur për shkak të çrregullimit të imunoregullimit dhe reaktivitetit të tepruar të limfociteve B. Përveç kësaj, shfaqja e autokundërtrupave ose kundërtrupave kundër baktereve mund të nxisë sintezën e anti-kundërtrupave (faktorët reumatizmal). Ndryshe nga limfocitet B aktiviteti dhe numri i limfociteve T pakësohet te sëmundjet e rënda kronike të mëlçisë.

Në mëlçi sintetizohet $ß_1$ -antitripsina e cila frenon aktivitetin e proteazave (p.sh. plazminës, trombinës, kalikreinës, elastazës pankreatike, elastazës leukocitare, kolagjenazës së lëkurës). Tajimi i saj pakësohet në qoftë se mëlçia është e dëmtuar. Kjo mund të shkaktojë çrregullime të shumta dhe mund të lehtësojë krijimin e proceseve inflamatore dhe nekrotike.

V. Parregullësitë në qarkullimin e gjakut nëpër mëlçi

A. PATOGJENEZA E HIPERTENSIONIT PORTAL

Më 1902 Gilbert dhe Carnot i kanë përshkruar simptomat e të sëmurit me cirozë mëlçie: gjakderdhje prej varikoziteteve të ezofagut, ascit, splenomegali dhe presion portal i ngritur. Hipertensioni portal shpesh shfaqet te ciroza e mëlçisë, por mund të lind edhe për shkaqe të tjera - tromboza portale, shistosomiaza, sarkoidoza, perikarditi konstriktiv etj. Te të gjithë këta të sëmurë nuk është e thënë të jenë të manifestuara të gjitha simptomat e sindromit klinik të hipertensionit portal, mirëpo shtypja portale është gjithnjë e ngritur.

1. Presioni portal

Presioni portal i ngritur është simptoma kryesore në sindromin klinik të hipertensionit portal. Në rrethana normale ai ka vlerën deri 14,70 mmHg (1,95 kPa), kurse vlerat më të larta se 2,94 kPa tregojnë se personi vuan prej hipertensionit portal. Vlerat në mes të 1,96 dhe 2,94 kPa mund të shprehin gjendje normale por edhe të sëmurë.

Presioni portal mund të matet më së lehti gjatë operacionit. Me gjilpër shpohet muri i një dege të venës porta dhe në të vendoset aparati për matjen e shtypjes. Pak më vështirë matet shtypja para operacionit. Mund ta masim në venën umbilikale ose në venën porta, në pulpën e shpretkës, në një degë të vogël të venës hepatike a të venës varikoze.

Vena umbilikale kalon nëpër ligaamentin falciform prej kërthizës deri te dega e majtë kryesore e v. porta. Më së shpesht obliteron menjëherë pas lindjes, mirëpo te disa njerëz me

hipertension portal mund të matet shtypja drejtëpërsëdrejti në venën portale nëse ngel e kalueshme.

Presioni intrasplenik matet me kateter të hollë dhe shenon shtypjen e pulpës. Në manometrinë lienale zakonisht ndërlidhet lienoportografia (paraqitja radiografike me kontrast e sistemit portal).

Shtypja venoze periferike e mëlçisë matet me kateter të hollë në degët më të imëta të venave. Kateteri aplikohet në mënyrë përkutane nëpër venën periferike (psh. v. brachialis), kalon nëpër atriumin e djathtë në v. kava të poshtme e përmes saj në një nga venat hepatike. Presioni në degën e vogël të venës hepatika praktikisht është i njëjtë më atë të sinusoideve hepatike dhe shpreh presionin sinusoid ose postsinusoid. Megjithatë, kjo shtypje nuk e pasqyron sakt shtypjen presinusoide. Prandaj, te hipertensioni portal presinusoid ka nevojë të matet njëra prej shtypjeve të mëparshme. Punksioni i venës varikoze të ezofagut ose te kardies, si dhe matja e shtypjes në të, në praktikë, rrallëherë kryhet.

2. Etiopatogjeneza e hipertensionit portal

Qarkullimi i gjakut nëpër sistemin portal varët nga dallimi i shtypjes në mes të venës porta dhe asaj hepatike, si dhe nga rezistenca vaskulare. Kur gradienti i shtypjes në mes të venës porta dhe asaj hepatike është normal, rreth 784Pa, qarkullimi portal kap vlerën 1145 ml/min. Në qoftë se dikund në sistemin portal rritet rezistenca, edhe shtypja portale duhet të rritet, kurse qarkullimi i gjakut nëpër mëlçi zvogëlohet. Rezistenca e lartësuar ose blloku në qarkullimin e gjakut portal mund të ndeshet si ekstrahepatik dhe intrahepatik. Pengesat jasht mëlçisë dhe ajo brenda saj mund të jenë si presinusoide dhe postsinusoide (fig. 30-13).

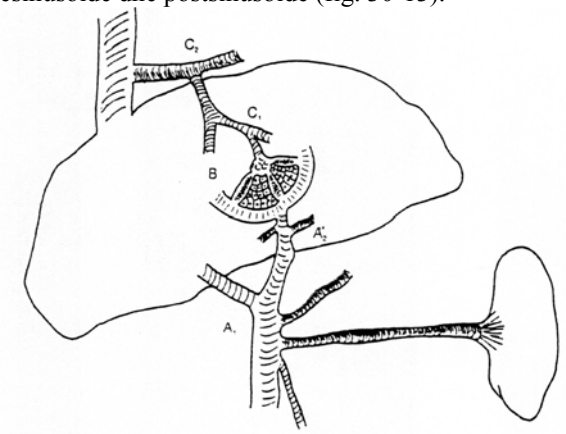


Figura 30-15. *Vendi i ngecjes (bloku) në regjionin e qarkullimit portalohepatik gjatë hipertensionit portal: A_1=bloku presinusoid - ekstrahepatik; A_2=bloku presinusoid - intrahepatik; B= bloku sinusoid; C_1= bloku postsinusoid - ekstrahepatik.*

a) Ngecja ekstrahepatike presinusoide

Shkaktohet si pasojë e ndonjë obstruksioni në venën porta ose në degët e saj. Në moshën fëmijërisë më së shpeshti si shkak është tromboza e venës porta si pasojë e sepsës umbilikale a e kateterit që vendoset në venën umbilikale për t'u mjekuar me infuzione. Formacioni hemangiomatoz në v. porta mund të jetë pasojë e rivaskularizimit të trombozës ose e tumorit parësor (hemangioma). Shkaqet tjera, p.sh. ngushtimi i lindur i venës porta ose i venës lienale, janë shumë më të rralla.

b) Ngencja ekstrahepatike postsinusoide

Eshtë shumë më e rrallë në krahasim me të parën, pasojë e endoflebitit të venave hepatike (sindroma i Budd-Chiarit), perikarditit konstriktiv ose e insuficiencës së pjesës së djathtë të zemrës. Këto sëmundje janë shkak i ngecjes së gjakut në degët e venave hepatike, e në mënyrë retrograde, edhe në venat qendrore dhe sinusoidet e lobuleve hepatike. Si pasojë e ngecjes ndodh lartësimi i shtypjes portale.

c) Ngecja intrahepatike postsinusoide

Eshtë shkaku më i shpeshtë i hipertensionit portal dhe pasojë e cirozës hepatike. Si shkak janë çrregullimet strukturale të parenkimes hepatike: proliferimi i indit lidhor në hapësirat perilobulare dhe konstriksioni i degëve portale, pseudolobulimi me ndryshime të plota të ndërtimit mikroskopik të mëlçisë si dhe reduktimi i qarkullimit portal e i qarkullimit nëpër venat hepatike.

d) Ngecja intrahepatike presinusoide

Eshtë pasojë e shumë sëmundjeve të parenkimës hepatike, mirëpo ato nuk janë aq të shpeshta. Ndërfutësi te shistozomiaza shkakton endoflebit obstruktiv në degët e venës porta, te fibroza hepatike e lindur ekziston hipoplazioni ose obliterimi i degëve presinusoide, kurse te sarkoidoza gjejmë granuloma të cilat i shtypin degët e imëta të venës porta.

e) Fistulat arteriovenoze

Vet obstruksioni nuk e shpjegon në tërësi ngritjen e shtypjes portale, sepse me zhvillimin e kolateraleve të mëdha hepatofugale, shtypja më herët ose më vonë duhet të zvogëlohet. Mirëpo, ndodh krejtësisht ndryshe, dmth. sa më të zhvilluara të jenë kolateralet edhe shtypja portale ngritet. Shtypjen portale vazhdimisht të ngritur krahas kolateraleve ekzistuese mund ta shpjegojmë vetëm më anë të faktorin dinamik, i cili në një çast nis të veprojë. Ato janë fistulat arteriovenoze (a-v) të hapura. Me hapjen e fistulave a-v në regjionin e sistemit portal qarkullimi portal theksohet. Arteriola hepatike është enë që gjarpëron përreth venulës portale duke sajuar degët e saj të shkurtra, ndërkaq degëzimet më të gjata depërtojnë madje edhe në sinusoide (fig. 30-14). Në vendtakimet a-v ekzistojnë sfinkterët të cilët rregullojnë hyrjen e gjakut arterial në vena. Te ciroza e mëlçisë në atë vend janë

vënë në dukje fistulat a-v patologjike. Te të sëmurët me të ashtuquajturin hipertension portal idiopatik, ku nuk mund ta dëshmojmë as obstruksionin intrahepatik as atë ekstrahepatik, janë vënë në dukje fistulat a-v në shpretkë, lukth dhe në pjesën e poshtme të ezofagut. Me fistulat a-v të hapura mund ta shpjegojmë lartësimin dhe mbajtjen në nivel të lartë të shtypjes portale. Me zmadhimin e kapaciteti vëllimor (dilatimi i venave dhe i kolateraleve) do të duhej që gjatë obstruksionit të zbret shtypja portale; për shkak të fistulave a-v të hapura kjo nuk ndodh sepse qarkullimi shtohet. Ende nuk dihet se kur hapen fistulat a-v dhe cilat lëndë vazoaktive veprojnë në sfinkterët e arteriolave.

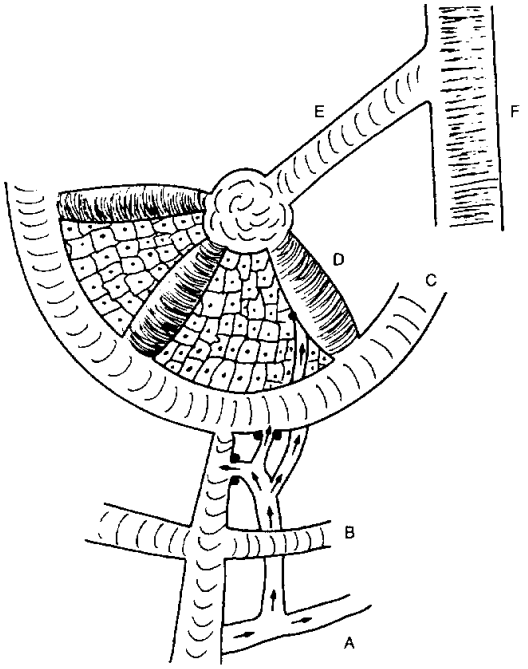


Figura 30-16. *Fistulat arterio-venoze në mëlçi: A= dega e arteries hepatike; B= dega e venës porta; C= venula portale; D= sinusoidi; E= vena centrale; F= vena sublobulare hepatike.*

B. PASOJAT PATOFIZIOLOGJIKE TE HIPERTENSIONIT PORTAL

Faktori statik (obstruksioni) ose dinamik (qarkullimi më i madh) në sistemin portal, ose të dy së bashku, shkaktojnë lartësimin e shtypjes portale, për ç'arsye zhvillohet qarkullimi kolatelar.

1. Qarkullimi kolateral

Kur shtypja portale i afrohet kufirit prej 3.9 kPa nis të krijohet qarkullimi kolateral. Timi i kolateraleve pjesërisht përcaktohet nga shkaku i hipertensionit portal. Kolateralet mund të jenë hepatopetale dhe hepatofugale (fig. 30-15).

Në rast tromboze të v. porta krijohen kolaterale hepatofugale dhe hepatopetale (në diafrgmë, në ligamentin hepatokolik dhe hepatogastrik etj.) të cilat i shmangen venës së okluduar dhe e sjellin gjakun në mëlçi. Te ciroza e mëlçisë kryesisht krijohen kolaterale hepatofugale të cilat i shmangen mëlçisë dhe gjakun e sjellin në qarkullimin sistemik.

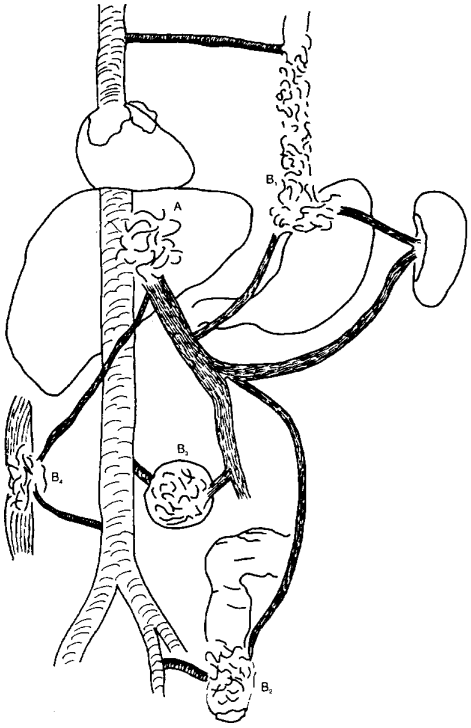


Figura 30-17. *Qarkullimi kolateral te hipertensioni portal (A) Qarkullimi kolateral hepatopetal. (B) Qarkullimi kolateral hepatofugal. B_1= pleksusi gastroezofagal; B_2= pleksusi hemoroidal; B_3= Muri i pasëm i organeve abdominale - venat lumbale; B_4= venat paraumbilikale (vena umbilikale) - vena epigastrike.*

Nga pikëpamja klinike më e rëndësishme është rruga kolaterale hepatofugale që realizohet përmes venave të lukthit (v. gastricae breves dhe v. coronaria ventriculi) dhe pleksusit ezofagal deri në v. azigos dhe hemiazigos. Venat submukozale të pleksusit ezofagal në mënyrë varikozale përhapen dhe shpesh janë shkak i gjakderdhjes. Edhe kolateralet mund të krijohen në regjionin e qarkullimit embrional të obliteruar, në mes të venës paraumbilikale, ndonjëherë umbilikale dhe venave epigastrike të zgjëruara (caput medusae). Venat hemoroidale të sipërme që janë degë të venës porta anastomozojnë me venat hemoroidale, të mesme dhe të poshtme, të cilat i takojnë vendhyrjes së venës së poshtme të zbrazët. Te blloku portal ato vena zgjërohen dhe ashtu krijohen hemoroidet. Në mes të organeve që mbështeten për murin e pasëm të zgavrës abdominale dhe venave lumbale, gjithashtu mund të zhvillohen kolaterale.

2. Gjakderdhja nga varikozitetet e ezofagut dhe kardies

Paraqet ndërlikimin më serioz të hipertensionit portal. Vet shtypja portale e rritur nuk e shpjegon në tërësi gjakderdhjen, sepse ajo në pozitën ortostatike (në këmbë) në regjionin e pleksusit hemoroidal gjithmonë është më e lartë, për rreth 1.95 kPa, sesa në regjionin e diafragmës. Megjithatë, gjakderdhja nga hemoroidet është shumë më e rrallë.

Prandaj konsiderohet se faktoret etiologjikë të gjakderdhjes janë të lokalizuar në regjionin përreth kardies dhe pjesës së poshtme të ezofagut. Përmenden dëmtimet mekanikopeptike të mukozës së ezofagut dhe murit të variksës (refluksi gastroezofagal, dekubitusi, ulçerimet "stresogjene"), mirëpo, është shumë më e rëndësishme ngritja e theksuar e shtypjes portale. Gjatë frymëmarrjes së qetë shtypja intratorakale menjëherë mbi diafragmë kap vlerën -784 Pa, kurse menjëherë nën të +784 Pa, prandaj forca që e shtytë gjakun nëpër diafragmë kap vlerën 1568 Pa. Në rast të provës negative të Valsalvit (inspirijumi me glotis të mbyllur) shtypja intratorakale negative zbret në 6860 Pa, kurse ajo pozitive në abdomen ngritet 882 Pa, prandaj rezultanta e shtypjes vepruese e cila bën që gjaku të thithet në toraks ngritet në 15680 Pa.

Për shkak të ngritjes aq të madhe të shtypjes venoze mund të pelcasë muri i holluar i variksëve. Në atë çast, kur ai rupturon, gjakderdhja vazhdon për shkak të veprimit të shtypjes së ngritur portale, trompocitopenisë dhe koagulopative që ekzistojnë te ciroza e mëlçisë.

3. Encefalopatia portale

Eshtë përshkruar në kaptinën VII. A. Quhet ndryshe helmim me amoniaki dhe komë hepatike egzogjene. Paraqet ndërlikim të hipertensionit portal dhe mund të shprehet në forma të ndryshme - prej tremorit të lehtë dhe nryshimit në sjellje e deri në stupor dhe komë të thellë. Ka si shkak dëmtimin toksik të trurit më lëndë koprotoksike (amoniak, fenol, indol, amine etj.) të cilat krojohen në zorrë. Këto lëndë normalisht detoksikohen në mëlçi, kurse te hipertensioni portal ato me qarkullim kolateral të gjakut i shmangen mëlçisë. Pasqyra klinike varët nga sasia e lëndëve helmesuese, zhvillimi i kolateraleve hepatofugale dhe funksioni i mëlçisë.

Flora bakteriale e kolonit dhe ileumit terminal (E. coli, P. vulgaris) në kushte të përshtatshme (sasi të mëdha të proteinave) shumëzohet masovikisht dhe krijon sasi të madhe të amoniakut. Amoniaku, përmes qarkullimit portal, normalisht arrin në mëlçi ku detoksikohet në karbamid. Në rast gjakderdhjeje nga varikozitetet e ezofagut, për shkak të arritjes së sasive të mëdha të proteinave në zorrë, krijohet sasi shumë e madhe e amoniakut. Në qoftë se ekziston pengesa intrahepatike (psh. ciroza e mëlçisë) dhe kolateralet e zhvilluara mirë, detoksimimi në mëlçi shënon ulje të ndjeshme, prandaj krahas gjakderdhjes zhvillohen forma të rënda të helmimit më amoniak madje edhe koma. Gjatë trombozës së venës porta nuk zhvillohet formë e rëndë e helmimit me amoniak edhe pse ekzistojnë kolaterale hepatofugale të zhvilluara mirë. Në realitet, produktet toksike me prejardhje nga zorrët detoksikohen në mëlçinë e shëndoshë, por me vonesë, pasi që mund të arrin në mëlçi vetëm përmes arteries hepatike. Te ata njerëz me qarkullim të zvogëluar arterial (ateroskleroza) megjithatë zhvillohet formë e rëndë e encefalopatisë portale. Tablonë klinike të helmimit me amoniak e keqëson çdo alkalozë, hipokaliemi dhe uremi. Në rast të animit të barazpeshës acidobazike në anën e thartë amoniaku kalon në katjonin NH_4^+, i cili në qelizë hyn shumë më vështirë sesa amoniaku. E kundërta ndodh gjatë animit në anën alkalike, kur ekzistojn më shumë amoniak i lirë i cili me lehtësi hyn në qelizë. Në hipokaliemi, gjithashtu, helmimi me amoniak rëndohet sepse në vend të kaliumit në qelizë hyn joni i amonit (NH_4^+). Gjendjen e të sëmurit e keqëson edhe uremia, sepse në zorrë, gjatë hidrolizimit të karbamidit në gaz karbonik dhe amoniak, rritet përqendrimi i amoniakut në gjak.

4. Asciti

Më së shpeshti zhvillohet te blloku postsinusoid dhe shumë rrallë te ai presinusoid. Patogjeneza e ascitit te ciroza e mëlçisë është e ndërlikuar dhe është përshkruar detajisht në vazhdim të kësaj kaptine.

VI. Çrregullimet e funksionit të mëlçisë dhe metabolizmi i kripërave dhe i ujit

Çrregullimet e metabolizmit të kripërave dhe të ujit shfaqen te shumë sëmundje hepatike, e sidomos te ciroza. Ndonjëherë shfaqen te nekroza hepatike akute dhe tromboza e venës porta, por shumë rrallë janë si komplikime të ikterusit obstruktiv. Mbajtja e kripërave dhe e ujit më së shpeshti shfaqet të ciroza e mëlçisë e cila paraqet një nga sëmundjet më të shpeshta të mëlçisë. Prandaj, këtu cirozën e mëlçisë e përshkruajmë si përfaqësuesen kryesore të sëmundjeve hepatike që shkaktojnë çrregullime në metabolizmin e kripërave dhe të ujit.

A. FAKTORET NDIKUES NE MBAJTJEN E KRIPRAVE DHE TE UJIT TE TE SEMURET ME CIROZE HEPATIKE

Homeostaza e lëngjeve trupore te të sëmurët me cirozë hepatike është e çrregulluar për shkak të grumbullimit të tepruar (mbajtjes) të kripërave dhe të ujit. Çrregullimi mund të shfaqet që në fazën e cirozës

hepatike të kompenzuar, kur ende nuk ka shenja klinike të sëmundjes; klinikisht e dallueshme bëhet te ciroza e dekompenzuar, kur shfaqen asciti dhe edema. Në një nga komplikimet më të rënda të cirozës hepatike të dekompenzuar, te sindromi hepatorenal, të sëmurët e humbin plotësisht aftësinë e ekskretimit me urinë të kripërave dhe të ujit, përkatësisht mund të ekskretojnë sasi të pakëta të urinës, praktikisht pa kripëra.

1. Teoritë që shpjegojnë mbajten e ujit dhe të kripërave

Grumbullimi i ujit dhe i kripërave në të sëmurët me cirozë të mëlçisë fillimisht është shpjeguar me zvogëlimin e vëllimit efektiv të plazmës (pjesë e vëllimit qarkullues të plazmës e cila mund t'i ngacmojë receptorët vëllimorë). Atë pakësim e regjistrojnë receptorët e vendosur në të gjitha vendet e rëndësishme të qarkullimit të gjakut, posaçërisht ata në atriumin e majtë. Ata përmes rrugëve nervore eferente dërgojnë në sistemin nervor qendror informatat për vëllimin efektiv të zvogëluar të plazmës. Atje të dhënat nga i tërë qarkullimi i gjakut integrohen, e pastaj nxiten mekanizmat eferent kompenzues të cilët orvaten t'a ndreqin zvogëlimin e hetuar - por krahas mbajtjes së kripës dhe ujit (fig. 30-16).

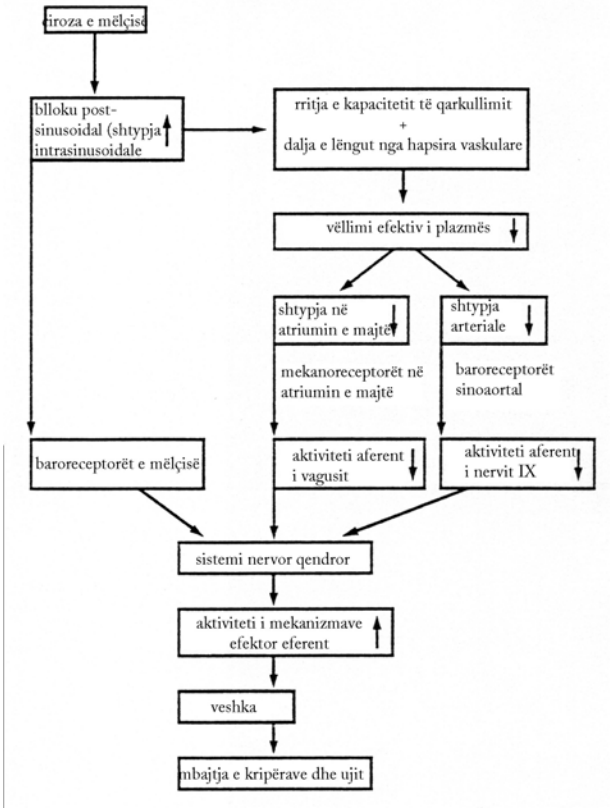


Figura 30-18. Faktorët që ndikojnë në mbajtjen e kripës dhe të ujit te të sëmurët me cirozë hepatike. Majtas janë paraqitur mekanizmat që i përfshinë teoria "e derdhjes, vërshimit", kurse djathtas ata që veprojnë sipas shpjegimit të "teorisë vëllimore".

Tabela 30-2. *Ndërrimet hepatike që mund të ndikojnë në metabolizmin e kripërave dhe ujit te të sëmurët me cirozë të mëlçisë.*

NDRYSHIMET NE GJAK
♦ Ngritja e shtypjes në sinusoide
♦ Hipertensioni portal ekstrahepatik
♦ Komunikimet në mes të sistemit portal dhe venës kava inferior
♦ Vazodilatimi periferik
♦ Komunikimet arteriovenoze jasht sistemit te venes porta
ÇRREGULLIMI I FUNKSIONIT METABOLIK TE MELÇISE
♦ Sinteza e pakësuar e albuminës
♦ Konjugimi i pakësuar i bilirubines
♦ Sinteza dhe zbërthimi i pakësuar i lëndëve të ndryshme vazoaktive dhe hormoneve që mund të ndikojnë në metabolizmin e kripërave dhe ujit
♦ Lirimi prej melçisë i faktorëve humoralë që mund të ndikojnë në metabolizmin e kripërave dhe ujit

Teoritë mbi zvogëlimin e vëllimit efektiv të plazmës megjithatë nuk kanë mundur t'i shpjegojnë të gjitha vezhgimet klinike dhe dukuritë e vëna re gjatë eksperimenteve në kafshët me cirozë të mëlçisë dhe retencion të kripërave dhe ujit. Prandaj, është lansuar e ashq. teoria e vërshimit (ang. over flow). Sipas kësaj teorie mbajtja e kripës dhe ujit i paraprin zvogëlimit të vëllimit efektiv të plazmës i cili ndodh në fazën e fundit të sëmundjes. Në fillim të sëmundjes sinjalet jo plotësisht të sqaruara (reflekset hepatorenale, ndjeshmëria e tepruar ndaj aldosteronit e tj.) veprojnë në tubulat renale dhe rrisin reabsorbimit e kripës dhe ujit. Si rrjedhim zmadhohet vëllimi i plazmës. Për shkak të hipertensionit portal intrahepatik dhe ektrahepatik, lëngu nis e del - derdhet, vërshon nga sinusoidet hepatike dhe kapilaret splanknik, prandaj krijohet edema viscerale. Vëllimi i plazmës zvogëlohet, përkatësisht derdhja shpie në zvogëlimin e vëllimit efektiv të plazmës. Mekanizmat neurohumoral orvaten të kompensojnë pakësimin e vëllimit me majtjen e mërejshme të kripës dhe ujit. Njëherësh zvogëlohet shtypja koloide-osmotike e plazmës, sepse sinteza e albuminave në qelizat hepatike është e dëmtuar. Baraspesha e Starlingut në murët e kapilarëve prishet. Si rrjeshim, as kripa as uji nuk mund të mbahen në qarkullim, prandaj çrregullimi theksohet dhe lëngu gjithnjë e më shumë del në intersticium. Në fund lëngu nis e kullon në hapësirën abdominale. Kur kullohet më shumë lëng sesa që më sistemin limfatik mund të kthehet në qarkullimin e gjakut, formohet asciti. Të dy këta mekanizma të propozuar, në realitet, përputhen, duke marrë pjesë në faza të ndryshme të sëmundjes në patogjezën e çrregullimeve të metabolizmit të kripës dhe ujit. Shumë faktorë që marrin pjesë në këto çrregullimi mund t'i ndajmë në aferente dhe eferente. Faktorët aferentë nxisin aktivitetin e faktorëve eferentë, të cilët në veshkë kushtëzojnë mbajtjen e kripës dhe ujit.

2. Faktorët aferentë të çrregullimeve të metabolimit të ujit dhe kripës.

Ciroza hepatike karakterizohet me formim të indit lidhor, nekrozë, nodule regjeneruese dhe infiltrate me qeliza inflamatore. Kjo e prish plotësisht ndërtimin normal të mëlçisë. Krijohen pengesa postsinusoidale ndaj rrjedhjes normale të gjakut nga melçia (blloku postsinusoidal), prandaj ngritet shtypja në sinusoidet hepatike. Lartësimi i shtypjes transmetohet në gjithë sistemin ekstrahepatik të venës portale duke shkaktuar ndryshime në qarkullimin e gjakut (tabl. 30-2). Ciroza e mëlçisë shkatërron qelizat hepatike normale duke dëmtuar funksionet metabolike normale të tyre. Për këtë arsye prishet këmbimi i lëndëve të cilat direkt ose indirekt mund të ndikojnë në metabolizmin e kripërave dhe ujit (tab. 30-2).

a) Ndryshimet në qarkullimin e gjakut

Te të sëmurët me cirozë hepatike te të cilët nuk ngritet shtypja intrasinusoide nuk ndodh mbajtja e kripërave dhe ujit. Në ngritjen e shtypjes intrahepatike intrasinusoide reagojnë receptorët intrahepatikë dhe dërgojnë sinjale nervore afernte në sistemin nervor qëndror. Në krahun eferent të qarkut rregullues homeostatik theksohet aktiviteti i sistemit nervor simpatik me mbajtje konsekutive të ujit dhe kripërave si dhe me pakësim të diurezës dhe natriumit (fig.30-16). Si rrjedhim nis e zmadhohet vëllimi i plazmës kurse me zhvillimin e mëtejshëm të sëmundjes ngjan derdhja e lëngut prej hapësirës intravaskulare (teroia e vërshimit, derdhjes) (fig. 30-17).

Për shkak të ngritjes së shtypjes portale ekstrahepatike hapen shumë komunikime në mes të sistemit të venës porta dhe venës së poshtme të zbrazët, por edhe jasht sistemit të venës porta. Me përparimin e sëmundjes ndodh vazodilatimi periferik, prandaj të gjitha këto ndryshime e zmadhojnë kapacitetin e qarkullimit të gjakut. Megjithëse, vëllimi i plazmës nuk zvogëlohet, ai bëhet shumë i vogël në krahasim me kapacitetin ekzistues të qarkullimit të gjakut, kjo don të thot se zvogëlohet në mënyrë efektive (teoria e zvogëlimit efektiv të vëllimit të plazmës). Për këtë arsye aktivizohen shumë mekanizma kompenzues eferentë të cilët orvaten që përsëri + ta mbushin∗ vëllimin e zvogëluar efektiv të plazmës (fig. 30-16).

b) Ndryshimet metabolike

Sinteza e pakësuar a albuminës shpie në zvogëlimin e shtypjes koloido-osmotike të plazmës. Kjo favorizon daljen e lëngut nga qarkullimi i gjakut dhe krijon edemën viscerale, e më vonë edhe ascitin. Bilirubina që hynë në gjakun qarkullues dëmton metabolizmin e enëve periferike prandaj ato dilatohen. Për shakak të dëmtimit të funksionit zbërthyes të mëlçisë dhe hapja e komunikimeve porto-sistemike në gjakun qarkullues nga zorrët hyjnë shumë lëndë të cilat normalisht zbërthehen në më mëlçi. Në këtë mënyrë p.sh. peptidi intestinal vazoaktiv (VIP) shpreh ndikim në enët e korës renale; transmiterët e rrejshëm e favorizojnë vazodilatimin; endotoksinat e bakterieve gram-negative të zorrëve shkaktojnë vazokonstriksionin renal kortikal dhe mbajtjen konsekutive të kripërave dhe ujit. Duke qenë se me përparimin e sëmundjes gjithnjë e më shumë dëmtohet indi i mëlçisë, gjithnjë e më shumë pakësohet inaktivizimi i hormoneve që mund të ndikojnë në metabolizmin e ujit dhe kripërave (aldosteroni dhe hormoni antidiuretik).

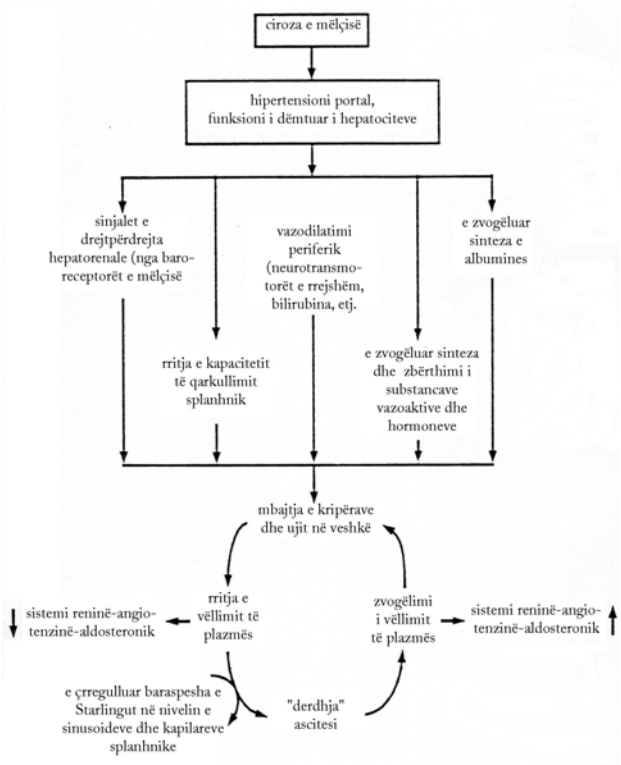


Figura 30-19. *Patogjeneza e ascitit*

3. Mekanizmat eferentë

Shumë faktorë eferentë veprojnë në veshkën e të sëmurit me cirozë hepatike duke shkaktuar mbajtjen e kriprave dhe ujit (tab.30-3). Disa nga ata mund të veprojnë drejtpërsëdrejti në tubulat renale dhe të theksojnë mbajtjen e kripërave dhe ujit, kurse të tjerët këtë e arrijnë indirekt, duke ndryshuar qarkullimin e gjakut.

a) Aldosteroni dhe ADH mund ta theksojnë drejtpërsëdrejti reabsorbimin e natriumit dhe ujit në tubulat renale. Tajimi i aldosteronit në fazën fillestare, të kompensuar të cirozës hepatike është i pakësuar, sepse vëllimi i zmadhuar i lëngut jashtëqelizor i krijuar me mbajen e kripës dhe ujit frenon tajimin e reninës me zhvillim të aldosteronizmit sekondar(shih kap.9.VII.A.1 b).

Tabela 30-3. *Mekanizmat eferentë që mund të shkaktojnë mbajtjen e kriprave dhe ujit te të sëmurët me cirozë hepatike*

FAKTORET HORMONALL
♦ aldosteroni
♦ angiotenzina II
♦ kalikreina-kinina
♦ prostglandinat intrarenale
♦ hormoni natriuretik
♦ peptidi intestinal vazoaktiv (VIP)
♦ hormoni antidiuretik
FAKTORET KEMODINAMIKE NERVOR
♦ sistemi nervor simpatik
♦ idistribuimi i qarkullimit të gjakut në veshkë

b) Fijet nervore simpatike, angiotezina II dhe VIP mund t'i ngushtojnë enët e gjakut në korteksin renal, prandaj pakësohet filtrimi glomerular, mbahet kripa dhe uji. Në stadin e hershëm të sëmundjes fijet nervore simpatike dhe angiotenzina II mund ta ngushtojnë vetëm arteriolen eferens, duke zmadhuar ashtu fraksionin e filtrimit dhe duke zvogëluar shtypjen në kapilarët peritubular. Kjo e favorizon reabsorbimin e shtuar të natriumit dhe ujit (ulet shtypja hidrostatike dhe rritet shtypja koloido-osmotike).

c) Pasojë e ngushtimit të enëve të gjakut në veshkë është kalimi i gjakut nga nefronet e shkurtra kortikale në ato të gjata jukstamedulare, ku natriumi dhe uji reabsorbohen.

ç) Për shkak të stimulimit joosmotik të sekretimit (zvogëlimi i vëllimit efektiv të plazmës) tajohet më fuqishëm hormoni antidiuretik; e më vonë zbërthehet edhe më dobët në mëlçinë e dëmtuar. Ai e shton reabsorbimin në kanalikulat kolektore. Si duket, megjithatë, mbajtja e kripës dhe ujit te të sëmurët me cirozë të mëlçisë më shumë është pasojë e reabsorbimit të tepruar të natriumit në tubulat proksimale, ku uji reabsorbohet si izotonik, se sa e veprimit të ADH. Gjithashtu, është faktor i rëndësishëm në grumbullimin e shtuar të ujit qarkullimi relativisht i ngadaltë nëpër tubulat kolektore. Kjo e zgjat kohën e kontaktit të lëngut me murin e tubulit prandaj difuzioni (reabsorbimi) i ujit nëpër murin e tubulave përmirësohet. Ky reabsorbim nuk ndërmjetësohet nga hormoni antidiuretik.

B. PATOGJENEZA E ASCITIT

Asciti është komplikim i shpesht i cirozës hepatike të përparuar. Nis e formohet kur baraspesha e Starlingut prishet në nivelin e sinusoideve hepatike dhe të kapilarëve splanknikë ashtu që më shumë lëng del prej qarkullimit të gjakut sesa që kthehet në të përmes sistemit limfatik (shih kaptinën 7.II.B.3).

Sinusoidet hepatike janë të ndërtuara prej endotelit të diskontinuar i cili gati tërësisht është i përshkueshëm për proteinat e plazmës, prandaj në limfën e mëlçisë normale përqendrimi i albuminës kap vlerën 90-95% të përqendrimit në plazmë. Nga kjo del se gradienti transsinusoidal koloido-osmotik është shumë i ulët. Shtypja hidrostatike në sinusoidet hepatike është shumë më e ulët sesa në kapilarët tjerë truporë (kap vlerën 250-400 Pa). Përkundër gradientit të ulët transsinusoidal koloido-osmotik, lëngu nuk e lëshon hapësirën vaskulare (intrasinusoidale). Megjithatë, për shkak të vetëm rritjes shumë të vogël të shtypjes intrasinusoidale formimi i limfës në mëlçi theksohet (për shtypjen hidrostatike intrasinusoidale prej 133 Pa formimi i limfës, dmth. qarkullimi i saj nëpër melçi rritet për 67%). Kjo limfë përmes sistemit limfatik duhet të kthehet në gjakun qarkullues, prandaj relativish herët te ciroza e mëlçisë qarkullimi i limfës nëpër ductus toracicus shtohet shumëfish.

Dinamika e këmbimit të lëngut e kapilarëve splanknikë dallon në masë të papërfillshme. Ato janë më pak të përshkueshme sesa sinusoidet, por janë më të përshkueshme se kapilarët e tjerë në organizëm. Kanë sipërfaqe të madhe, kurse gradienti transsplanknik onkotik është relativisht i vogël. Në rrethana normale lëngu kalon lehtë nga hapësira vaskulare, mirëpo nëpër enët limfatike krejt kthehet mbrapa në gjakun qarkullues. Kur shtypja portale ngritet, disa mekanizma mbrojtës +sigurues∗ i kundërvëhen daljes së lëngut nga gjaku qarkullues: a) krahas me përparimin e sëmundjes pakësohet përshkueshmëria e kapilarëve splanknikë; b) gjat sëmundjes rritet qarkullimi i limfës, proteinat largohen prej indeve, kurse shtypja koloido-osmotike indore zvogëlohet. Kështu gradienti transsplanknik koloido-osmotik rritet gradualisht; c) për shkak të rritjes së presionit portal gjithnjë e më shumë lëng del nga gjaku qarkullues, kurse shtypja indore rritet si pasojë e edemës viscerale; ç) si përgjigje ndaj hipertensionit portal shkaktohet konstrikcioni i sfinkterve të kapilarve ashtu që në skajin arterial të kapilarve më pak gjak hynë në kapilarët splanknikë.

Gjatë sëmundjes këta mekanizma sigurues mbizotërohen, prandaj limfa splankike nis e kullohet në hapësirën abdominale. Fillimisht, në hapësirën abdominale kullohet limfa hepatike nga sipërfaqja e mëlçisë. Ajo është e pasur me proteina. Më vonë, sapo të fillojë kullimi i limfës splanknike, masa e ascitit rritet vrullshëm. Mekanizmat neurohumoral orvaten ta kthejnë lëngun e humbur dhe të plotësojnë vëllimin duke mbajtur kripën dhe ujin në veshkë. Për shkak të hipertensionit portal dhe hipoalbuminemisë e cila është pasojë e humbjes së albuminave te asciti dhe zvogëlimi i sintezës së tyre te ciroza hepatike, natriumi dhe uji i mbajtur nuk mbetën në gjakun qarkullues, por ikin në intersticium dhe në hapësirën e lirë abdominale, për ç'arsye çrregullimi gjithnjë e më shumë keqësohet (Fig. 30-17). Mekanizmi i mbajtjes së kripës dhe ujit e keqëson aldosteronizmin sekondar (shih kaptinën 9.VII.A.Ib), prandaj zhvillohet asciti i cili nuk reagon më në mjekim (asciti intraktabil). Asciti e ngreh shtypjen hidrostatike intraabdominale e cila vepron në diafragmë dhe e lartëson shtypjen intrapleurole. Kështu zvogëlohet shtypja efektive e mbushjes së zemrës. Për shkak të shtypjes së lartë

intraperitoneale enët limfatike janë të komprimuara, prandaj kthimi i limfës në gjakun qarkullues vështirësohet. Kjo e keqëson në mënyrë plotësuese homeostazën e çrregulluar të lëngjeve trupore të i sëmuari.

VII. Ndikimi i funksioneve hepatike të çregulluara në organët dhe sistemet e tjera organike.

Funksioni i çrregulluar i mëlçisë provokon çrregullimin e punës së shumë organeve tjera dhe sistemeve organike. Nga pikëpamja fiziopatologjike çrregullimet më të rëndësishme janë ato të funksionit të sistemit nervor dhe të veshkave, ndërrimet në gjak, çrregullimet e sistemit endokrin dhe pasojat që funksioni i çrregulluar i mëlçisë ka në sistemin kardiovaskular.

A. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TE SISTEMIT NERVOR

Çrregullimi kryesor dhe më i rëndësishëm i sistemit nervor i shkaktuar prej sëmundjes kronike të mëlçisë, posaçërisht ciroza, është **encefalopatia (portale) hepatike**. Ky është sindrom neuropsikiatrik që në formën e tij më të lehtë karakterizohet me tensionim, ngacmueshmëri ose apati, me sjellje të pakontrolluar, pengesa shpirtrore, mosharmonizim neuromuskular dhe dridhje të theksuara të duarve (tremor). Me përparimin e çrregullimit shkaktohet koma hepatike dhe vdekja. Fjala është për dështimin e detoksikimit të lëndëve helmuese kryesisht me prejardhje nga zorrët dhe për veprimin e tyre helmues në tru, për arsye se pjesa më e madhe gjakut portal i shmanget mëlçisë (përmes qarkullimit kolateral extrahepatik ose anastomozave intrahepatike), nuk mund të metabolizohen aty por si të pa ndryshuara arrijnë në tru. Kjo ndodh edhe te të sëmurët me anastomozë kirurgjike portokavala.

Edhe pse ende me siguri nuk është precizuar se cila lëndë është shkaktare e encefalopatisë, mendohet se rol kryesor në lindjen e saj kanë amoniaku, merkaptanet dhe acidet yndyrore, e ndoshta edhe disa aminoacide. Çrregullimit i kontribuojnë hipoksia, hipoglikemia dhe ndërrimet elektrolitike.

1. Amoniaku

Në kushte fiziologjike amoniaku krijohet në mëlçi me dezaminimin e aminoacideve ose me gjakun portal vjen në mëlçi ku shndërrohet në karbamid i cili exkretohet kryesisht me anë të veshkave. Te të sëmurët me dëmtime të rënda të mëlçisë, sasi të mëdha të amonjakut të pandryshuar arrijnë në tru (fig. 30-18), ku veprojnë në acidin α-ketoglutarik dhe glutaminë. Kështu, amoniaku +vjedh∗ substratin nga cikli i Krebsit dhe bën që të krijohet më pak energji në tru. Përveç kësaj, amomoniaku në tru ka veprime të padëshirueshme edhe për arsye se frenon aktivitetin e Na-K-ATP-azës neuronale dhe ndryshon gradientet transmemranale të joneve të domosdoshme për aktivitetin normal të neuroneve. Për këtë arsye prishet repolarizimi i membranave neuronale dhe shkaktohet encefalopatia. Lindja dhe përparimi i encefalopatisë varen edhe nga raporti i lëndëve toksike të grumbulluara (amoniaku e të tjera) dhe i faktorëve mbrojtës (oksigjeni, glukoza, albumina, natriumi, kaliumi dhe arginina ose ornitina) mungesa e të cilave i thekson veprimet encefalopatike të lëndëve toksike.

2. Merkaptanet dhe acidet yndyrore

Merkaptanet që krijohen me metabolizimin e metionines në bakteriet intestinale grumbullohen në gjakun e cirotikëve dhe marrin pjesë në etiopatogjenezën e komës hepatike. Kjo është plotësisht ashtu sepse ato frenojnë aktivitetin e Na-K ATP-azës në tru. Era karakteristike si e ëmbel prej gojës së të sëmurit te koma hepatike rrjedh prej metanetiolit (metilmerkaptan) ose dimetil-disulfidit të grumbulluar në gjak.

Te encefalopatia është i rritur koncentrimi i acideve yndyrore me zinxhir të shkurtër, të mesëm dhe të gjatë. Ato i theksojnë veprimet encefalopatike te amoniakut dhe merkaptanit duke nxjerr triptofanin nga vendi i tij i lidhjes me albuminë; sasia e shtuar e triptofanit të lirë (sasia e albuminës te sëmundjet e rënda hepatike edhe ashtu e zvogëluar) e rrit sintezën e neurotransmiterit inhibues të serotoninës i cili krijohet nga ai.

3. Aminoacidet

Aminoacidet metioninë, fenilalaninë dhe tirozinë gjithashtu mund të kontriuojnë në shfaqjen e encefalopatisë. Te ciroza ngritet koncentrimi i tyre plazmatik për arsye se përqendrimi i ngritur i glukagonit në plazmë nxit katabolizmin në muskuj dhe lirimin e aminoacideve për nevojat e glukoneogjenezës. Te hepatiti fulminant aminoacidet kanë prejardhje prej qelizave hepatike të shkatërruara me vrull.

Metionina është e rëndësishme sepse mund të metabolizohet në taurinë, e cila pastaj provokon ndërrime në tru. Zmadhimi i sasive të fenil-alaninës dhe tirozinës në tru përsëri mund të çojnë në prodhimin e të ashq. neurotransmitorë të rrejshëm (oktopaminë nga tirozina dhe fenil-etilamina nga fenil-alanina) që zëvendësojnë neurotransmiterët e vërtetë në sinapsozome. Përveç kësaj, fenil alanina garon me tirozinën për enzimin hidrolazë tirozinike, kurse tiramina garon me dopaminë për ß-oksidazën dopaminike, prandaj dobësohet sinteza e transmiterëve stimulues normalë dopaminë dhe noradrenalinë. Transmiteri frenues nervor GABA krijohet nga glutamina, por e prodhojnë e dhe disa bakterie të zorrës së trashë, prandaj, edhe ajo, nëse i shmangët inaktivimit në mëlçi, do të mund të merrte pjesë në shfaqjen e encefalopatisë hepatike.

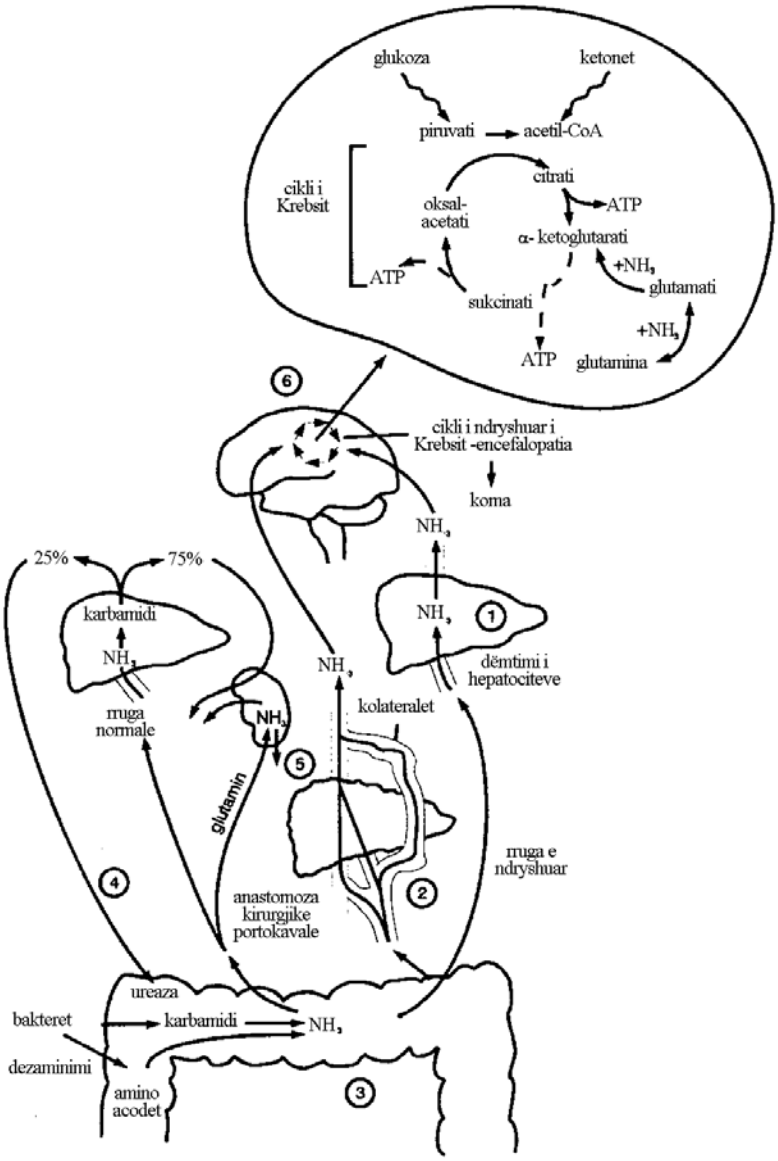


Figura 30-20. *Metabolizmi i amoniakut normal dhe i ndryshuar. Mekanizma të ndryshëm shkaktojnë ngritjen e përqendrimit të NH_3 në gjakun e të sëmurëve me cirozë hepatike. Ata janë: (1) dëmtimi i hepatociteve, (2)anastomozat portokavale, (3) prodhimi i amoniakut në zorrë nga proteinat dhe (4) karbamida e cila shtohet te pamjaftueshmëria e veshkave; (5) prodhimi i amoniakut në veshkë i cili shtohet gjatë alkalozës dhe hipokaliemisë; (6) ndikimet e amoniakut në metabolizëm në tru.*

B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TE VESHKES

Te sëmundjet e rënda kronike të mëlçisë, para së gjithash te ciroza e dekompenzuar me ascit, hipertension portal dhe verdhzë, shfaqet i ashq. **sindrom hepatorenal**. Ai është një nga shkaqet më të shpeshta të vdekjes te ata të sëmurë. Kjo është një formë e veçantë e insuficiencës renale me ç'rast veshkat janë anatomikisht të pandryshuara dhe të afta për punë normale (madje edhe mund të transplantohen).

Sindromi hepatoranal shkaktohet nga vazokonstriksioni në veshka për pasojë të të cilit pakësohet qarkullimi i gjakut nëpër veshkë dhe zvogëlohet filtrimi glomerular. Përveç kësaj, për shkak të konstriksionit të enëve kortikale të gjakut gjaku orientohet për në medullë. Shkaku i vazokonstriksionit ende nuk është qartësuar mirë.

Disa mendojnë se fjala është për përgjigje të sistemit autonom ndaj zvogëlimit relativ të vëllimit efektiv të plazmës për shkak të hipertensionit portal dhe ascitit. Transmiterët nervor të rrejshëm (aminat inerte) të cilat i zëvendësojnë aminat aktive siç janë noradrenalina dhe dopamina do të mund të shkaktonin vazokonstriksionin.

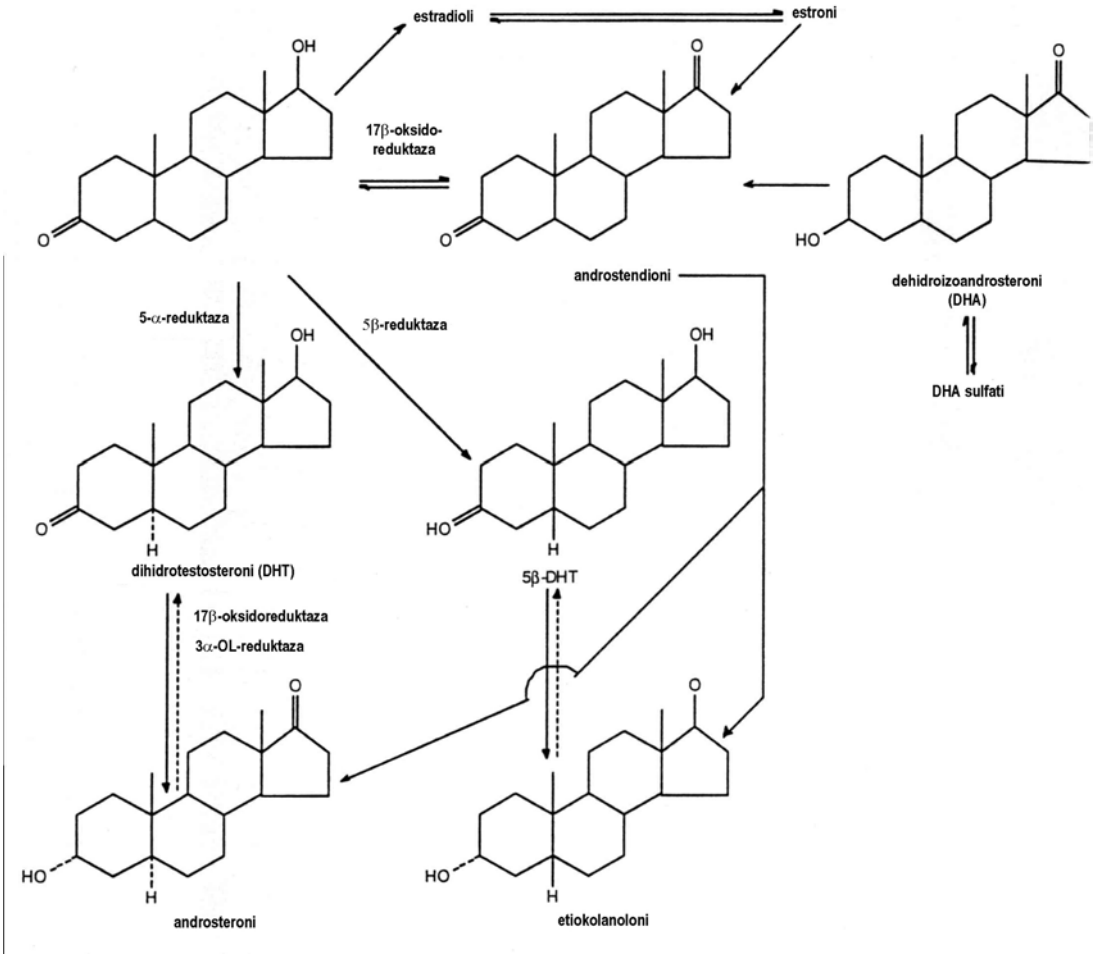


Figura 30-21. *Paraqitja e pjesëve më të rëndësishme të metabolizmit të androgjeneve te meshkujt. Metabolizmi i lidhur për reduktazën-5α realizohet në inde të ndryshme, duke përfshirë edhe mëlçinë, kurse metabolizmi i lidhur për reduktazën 5ß vetëm në mëlçi. Nuk dihet me siguri sesi nga androsteroni krijohet dihidrotestosteroni (DHT), kurse nga etiokolanolit DHT-5ß. Mendohet se kjo varet prej konjugimit të këtyre metaboliteve në mëlçi. Koncentrimi i androgjeneve në plazmën e meshkujve dhe femrave është shumëfish më i lartë se i estrogjeneve, prandaj edhe sasi përpjestimisht të vogla të androgjeneve që aromatizohen në estron dhe estradiol mund të jenë patofiziologjikisht të rëndësishme dhe të japin veprime estrogjenike.*

Vazokonstriksionin do të mund ta shkaktonin edhe lëndët vazoaktive të cilat tajohen prej mëlçisë së sëmur ose që mëlçia e sëmur nuk i largon dot nga gjaku qarkullues. Në mesin e atyre lëndëve rol me rëndësi luan sistemi renině-angiotenzinë, sepse në gjakun e cirotikëve shtohet aktiviteti i reninës dhe angiotenzinës II. Endotoksinat e bakterieve gram-negative janë vazokonstriktor renal të fuqishëm; kur qelizat e SRE (sepse mëlçia është cirotike) nuk largohen me sukses prej qarkullimit portal, mund të marrin pjesë në shfaqjen e sindromit hepatorenal.

Mungesa e vazodilatimit në veshka si pasojë e mangësisë së bradikininës e prostaglandinës E_2 gjithashtu mund të merrë pjesë në patogjenezën e sindromit hepatorenal. Në realitet, përqendrimi i këtyre lëndëve te të sëmurët me sindromin hepatorenal është i zvogëluar.

Karakteristikat kryesore të sindromit hepatorenal janë retencioni i natriumit dhe i ujit. Mbajtja e natriumit ndodh për shkak të reabsorbimit të shtuar në tubulat proksimale. Nuk dihet me saktësi shkaku i këtij çrregullimi, por me siguri është pasojë e vazokonstriksionit kortikal dhe orientimi i gjakut për në medullën renale. Me përparimin e sëmundjes dhe zvogëlimin e mëtejshëm të vëllimit efektiv intravaskular të gjakut, ndodh oliguria dhe azotemia (shih kaptinën 28.I.B).

Për shkak të zvogëlimit të filtrimit glomerular dhe rritjes së koncentrimit të hormonit antidiuretik (ADH) në gjak, mbahet uji në organizëm.

Hiperaldosteronizmi dytësor bashkë me alkalozën respiratore të tipit qendror (të cilën ata të sëmurë e kanë shpesh) dhe alkalozën metabolike me marrje të shtuar të diuretikëve, shpie në ekskretim të tepruar renal të kaliumit dhe hipokaliemi.

Në kuadër të hepatitit viral B (atij kronik perzistues dhe aktiv) dhe te bartësit asimptomatikë të antigjenit, të atij virusi (HB_s Ag dhe HB_eAg) shkaktohet glomerulonefriti i cili shpesh përcillet me sindromin nefrotik. Krijohet për shkak të fundrrimit të imunokomplekseve HB_e-ose HB_s-antigjenit dhe kundërtrupave.

C. NDRYSHIMET NE GJAK

Pasojat kryesore hematologjike të dëmtimit të mëlçisë, e posaçërisht të cirozës dhe hepatitit kronik aktiv, janë çrregullimet e mpiksjes së gjakut, e në lidhje me të, gjakderdhja e cila jo rrallë shkakton vdekje. Kjo ndodh për arsye se pjesa më e madhe e faktorëve të koagulimit sintetizohet në mëlçi.

Faktorët e varshëm nga vitamina K mund të mungojnë te sëmundjet e mëlçisë, për arsye se vitamina K nga ushqimi absorbohet dobët si pasojë e mungesës së kripërave biliare në duodenum (p.sh. te verdhëza obstruktive) ose për shkak se, te sëmundjet akute dhe kronike të parenkimës hepatike, në hepatocite çrregullohet sinteza e proteinave, prandaj edhe i faktorëve të koagulimit. Në këtë rast, edhe kur ka mjaft vitamin K nuk krijohen forma vepruese të këtyre faktorëve.

Përveç se koncentrimi i fibrinogjenit në plazmën e atyre të sëmurëve është i zvogëluar si pasojë e zvogëlimit të sintezës në hepatocitet e dëmtuara, ndonjëherë krijohet edhe fibrinogjeni kimikisht i ndryshuar i cili përman më shumë acid sialinik. Për shkak të ngarkesës së vet elektrike negative pengon polimerizimin kur fibrinogjeni nën veprimin e trombinës kalon në fibrinë. Arsye tjetër e zvogëlimit të koncentrimit të fibrinogjenit mund të jet shpenzimi i tij te koagulimi intravaskular i diseminuar. (shih kapt. 22.II.B.4). Për arsye së humb me anë të gjakderdhjes, e cila te të sëmurët me sëmundje akute dhe kronike parektimale të mëlçisë është e shpesht, ose për shkak se e shkatërrojnë fibrinolizinat e plazmës (p.sh. pazmina), të cilat të këta të sëmurë janë të ngritura. Fibrinoliza, të sëmundjet kronike hepatike, është e theksuar si pasojë e katabolizmit të zvogëluar të aktivatorit të plazminogjenit dhe sintezës së inaktivatorit të plazminës (α_2-inkibitori i plazminës) te mëlçia e sëmurë. Kësaj i kontribuon edhe rritja e sasisë së lëndëve që frenojnë aktivitetin e plazminës (antitromina III, α_2-makroglobulina dhe α_1-antitripsina). Trombina e krijuar me koagulimin intravaskular inaktivizon faktorët e mpiksjes dhe bashkëvepron në shfaqjen e trombocitopenisë, sepse nxit agregimin e trombociteve gjatë formimit të koagulave. Shkaku kryesor i trombocitopenisë te cirotikët, megjithatë është zmadhimi i shpretkës i provokuar nga hipertensioni portal me hipersplenizëm (shih kapt. 22.V.C.3). Në atë rast, shpretka shumë shpejt i shmang trombocitet prej qarkullimit ose i ndryshon ato. Te ciroza alkoolike trombocitopeninë mund ta provokojnë pakësimi i acidit folik, por edhe konsumimi i alkoolit ka veprim toksik dhe e shkurton jetën e trombociteve. Të gjithë këta mekanizma e ngadalsojnë mpiksjen e bashkë me trombocitopeninë e aktivitetin e shtuar fibrinolizues shpien në gjakderdhje.

Te obstruksioni mekanik i rrugëve biliare ose staza e bilës në mëlçi, kolesteroli i paesterifikuar, albumina dhe fosfolipidet depërtojnë në sinusoide, prandaj në gjak krijojnë të ashq. lipoproteinë-X (LP-X). Përveç provokimit të aterosklerozës së hershme te ksantoma dhe ksantelazma (shih kapt. 5.II.) te të sëmurët me cirozë biliare, kjo lipoproteinë është e rëndësishme për shfaqjen e anëmisë hemolitike te të sëmurët me kolestazë. Në realitet, për shkak të ndërrimit të kolesterolit të paesterifikuar nga LP-X me lecitinën e membranës eritrocitare, në membranat eritrocitare grumbullohet tepër kolesterol, prandaj zmadhohet sipërfaqja e tyre dhe eritrocitet marrin pamjen yllore, dmth. ju gjasojnë mamuzave (akantocitet dhe asrtocitet). Eritrocitet e tilla shkatërrohen më shpejt në shpretkë, prandaj shfaqet anemia hemolitike, kurse vet shpretka zmadhohet.

Te sëmundjet tjera hepatike pa kolestazë (p.sh. ciroza alkoolike) shkak i shpesht i shfaqjes së anemisë hemolitike është sinteza e pakësuar në mëlçi e lecitinë-kolesterolë-acil-transferazës (LCAT) për shkak të dëmtimit të hepatociteve (shih kapt. 5.II). Përveç kësaj, kripërat biliare në plazmë frenojnë aktivitetin e këtij enzimi. Kjo ka si rrjedhim ndryshimin e marrëdhënies në mes të kolesterolit të paesterifikuar dhe atij të esterifikuar.në HDL, VLDL dhe LDL si dhe kolesteroli i paesterifikuar nga ato ndërrohet me lipidet e membranave eritrocitare. Kështu krijohen eritrocitet me ndërrime të njëjta dhe jetë të shkurtuar sikurse ato te të sëmurët me lipoproteinë X. Mungesa e LCAT-së paraqet njërin nga shkaqet e shfaqjes së hipertrigliceridemisë te të sëmurët më dëmtime hepatike sepse në gjakun e tyre grumbullohen VLDL-ët e pametabolizuara.

Për shkak të gjakderdhjes nga sistemi tretës (gastriti eroziv, varikozitetet e ezofagut, ulçera me duodenum) te të sëmurët me sëmundje hepatike shfaqet anemia hipokrome mikrocitare. Si pasojë e konsumimit të pamjaftueshëm të acidit folik me ushqim (gjë që ndodh shpesh te të sëmurët me cirozë alkoolike sepse alkoolistët hanë pak dhe keq) shfaqet anemia makrocitare të cilën zakonisht e shoqëron leukopenia ose trombocitopenia. Pasi që alkooli ka veprim toksik në palcën eshtërore, te të sëmurët me cirozë alkoolike shfaqet edhe suprimimi i drejtpërdrejtë i eritropoezës, gjë që shkakton aneminë. Përveç kësaj, alkoolistët mund ta kenë të çrregulluar edhe rrugën fosfoglukonate në eritrocite, ngjashëm më të sëmurët uremikë.

Si pasojë e hepatitit viral akut, posaçërisht hepatitit A, mund të zhvillohet anemia aplastike, përkatësisht pancitopenia e cila, si duket, krijohet me mekanizmin autoimun.

D. ÇRREGULLIMET E SISTEMIT ENDOKRIN

1. Hipogonadizmi dhe çrregullimet e metabolizmit të androgjeneve.

Çrregullimet e sistemit endokrin, hipogonadizmi te meshkujt dhe femrat, humbja e karakteristikave sekun-dare seksuale mashkullore, humbja e libidos, impotenca dhe shenjat e feminizimit të meshkujt janë të shpeshta te të sëmurët me sëmundje kronike hepatike posaçërisht te ata me cirozë alkoolike. Megjithatë, ende është e paqartë se hipogonadizmi shkaktohet me konsumimin e alkoolit i cili drejtëpërsëdrejti dëmton testisët, posaçërisht epitelin embrional?.

Përveç atrofisë së testisëve, të sëmurët me cirozë alkoolike shpesh kanë edhe spermatogjenezë të zvogëluar si dhe sintezë të pakësuar e zvogëlim konsekutiv të kon-centrimit të testosteronit dhe dihidrotestosteronit në gjak.

2. Çrregullimet e metabolizmit të estrogjeneve

Te të sëmurët me sëmundje hepatike feminizimin e shkakton funksioni i çrregulluar i mëlçisë dhe nuk varët prej etiologjisë së sëmundjes hepatike, dmth. nuk shfaqet vetëm te ciroza alkoolike. Ndryshimet më të dallueshme

të shkaktuara me estrogjene te ata të sëmurë janë gjinekomastia dhe ndryshimet e enëve të gjakut – angioma nëpër lëkurë me pamje marimange (+spider*), teleangiektazione dhe eritemë të shuplakave. Ato ndryshime shfaqen për shkak të ngritjes së përqendrimit të estrogjeneve në plazmë e të cilat janë pasojë e paaftësisë së mëlçisë së sëmurë për t'i inaktivuar estrogjenet, dhe rritjes së ndjeshmërisë së indeve të cakut ndaj veprimit të estrogjeneve. P.sh. indi i gjiut të meshkujve me cirozë alkoolike është më i ndjeshëm ndaj veprimit të estrogjeneve për shkak të tepricës së receptorëve estrogjenikë në të. Kjo tepricë sigurisht është komepnzatore, për shkak të rënies së koncentrimit të testosteronit në plazmën e atyre të sëmurëve.

Shkaku më i shpesht i gjinekomastisë te cirotikët, megjithatë është mjekimi i ascitit me spironolakton i cili e zvogëlon përqëendrimin e testosteronit dhe e rrit atë të estradiolit në plazmë duke e zmadhuar sasinë e shndërrimit të njërit në tjetrin. Përveç kësaj ai prish edhe receptorët e androgjeneve në gjiun mashkullor, e me këtë mundësohen veprimet e papenguara te estrogjeneve në indin e gjiut.

Estrogjenet dhe androgjenet e dobëta nga korja e gjëndrës mbiveshkore ekskretohen nëpërmjet mëlçisë në bilë përmes së cilës arin në zorrë, ku reabsorbohen dhe hynë në qarkullimin portal. Në kushte fiziologjike, ato hormone nga gjaku portal menjanohen në mëlçi. Megjithatë, te të sëmurët me sëmundje hepatike dhe hipertension portal ato i shmangen mëlçisë dhe në sasi të madhe arrijnë në indet periferike (prandaj ashtu edhe në gji dhe lëkurë) ku manifestohen veprimet estrogjenike. Në indin dhjamor androgjenet e dobëta (parasëgjithash androstendioni) shndërrohen në estrogjene, kryesisht në estron, prandaj sasia e estrogjeneve në to edhe më tepër rritet.

Në mëlçinë cirotike ka të ngjarë të ekzistojë çrregullimi enzimatik i një pjese të metabolizmit të estradiolit (estronit) në të cilin realizohet 2-hidroksilimi (krijimi i 2-hidroksiestronit dhe 2-metoksiestronit nga estroni), e kjo mund të jetë edhe një arsye tjetër e grumbullimit të estronit në gjakun e këtyre të sëmurëve (shih fig. 30-21).

Përveç kësaj, 16-α-hidroksilimi i rritur i estrogjenit, d.m.th. rritja e sasisë 16-α-hidroksiestronit, i cili mund të shpreh veprimin estrogjenik në indet periferike, kontribuon në veprimet feminizuese të estrogjeneve te cirotikët. Gjendjën e keqëson edhe ajo që sasia e rritur e esntrogjeneve frenon krijimin e testosteronit në testise. Shtimi i sasisë së estrogjeneve në gjak nxit sintezën e globulinave në mëlçi të cilat lidhin steroidet, prandaj koncentrimi i asaj glukoproteine në plazmën e cirotikëve ngritet. Duke qenë se ajo më lehtë e lidhë testosteronit sesa estrogjenet, testosteroni biologjikisht aktiv i palidhur në qarkullim edhe më tepër zvogëlohet.

3. Çrregullimet e metabolizmit të steroideve të gjëndrës mbiveshkore

Për shkak të qarkullimit të zvogëluar të gjakut nëpër mëlçi, për arsye se gjaku iu shmanget sinusoideve si dhe për shkak të kolestazës në hepatocite, në mëlçinë cirotike pakësohet metabolizmi i kortizolit dhe aldosteronit. Edhe pse tajimi i steroideve është nën kontrollin e mekanizmit të lidhjes vepruese të përkundërt, prandaj katabolizmi i pakësuar te të sëmurët me dëmtime hepatocelulare zakonisht nuk rrit koncentrimin e tyre në plazmë, sinteza e aldosteronit te cirotikët shpesh është e theksuar (aldosteronizmi sekundar). Arsye për këtë është zvogëlimi i vëllimit të gjakut për shkak të kalimit të lëngut jashtëqelizor në ascites, hipoalbuminemia dhe faktorët që zvogëlojnë qarkullimin e gjakut nëpër veshka. Për pasojë uji mbahet në organizëm dhe shfaqen shenjat tjera të hiperaldosteronizmit. Shumë rrallë, për shkak të katabolizmit të zvogëluar të kortizolit zhvillohen shenjat klinike të ngjashme me ato te sindromit të Cushingut.

4. Çrregullimet e funksionit të hipofizës

Duke qenë se koncetrimi i gonadotropinës te të sëmurët me cirozë alkoolike është normal përkundër rënies së përqendrimit të testosteronit, mendohet se është frenuar boshti hipotalamo-hipofizar, sigurisht për shkak të veprimit toksik të etanolit. Sasia e prolaktinës në plazmën e cirotikve është e zvogëluar si pasojë e stimulimit të tajimit të prolaktinës me estrogjene, e ndoshta edhe për shkak të zbërthimit të pakësuar të prolaktinës në mëlçi (është i zvogëluar numri i receptorëve laktogjenikë në hepacite). Te sëmundjet kronike të mëlçisë gjithashtu është i shtuar tajimi i hormonit të rritjes, sigurisht si pasojë e veprimeve neurogjenike qendrore të metaboliteve serotoninergjike të triptofanit ose e veprimeve adrenergjike të triptaminës dhe aminave tjera që grumbullohen në gjak dhe arrijnë në sistemin nervor qendror.

5. Çrregullimet e metabolizmit të hormoneve të tiroidesë

Te të sëmurët me sëmundje kronike të mëlçisë shpesh është i zvogëluar katabolizmi i hormonave të tiroidesë dhe grumbullimi i tyre në mëlçi. Eshtë i zvogëluar shndërrimi i T4 në T3, prandaj përqendrimi i T3 në plazmë zvogëlohet, kurse koncentrimi i T4, rT3 dhe TSH-së madje i rritur. Kjo e shpjegon faktin se këta të sëmurë në përgjithësi janë eutirotikë.

6. Çrregullimet e metabolizmit të insulinës, glukagonit dhe glukozës

Me kalimin e njëhershëm nëpër mëlçi shkatërrohet 50% e aktivitetit të insulinës së ekskretuar në venën pankreatike. Në mëlçi inaktivizohen fiziologjikisht edhe peptidet tjera hormonale, psh. glukagoni. Prandaj te dëmtimet hepatocelulare, p.sh. te ciroza,shfaqet hiperglukagonemia dhe hiperinsulinemia. Rritja e koncentrimit të glukagonit në gjak shkakton pandjeshmëri ndaj insulinës. Përveç kësaj, në mëlçinë normale menjanohet 50% e glukozës së absorbuar, prandaj te cirotikët, te të cilët gjaku portal i shmanget mëlçisë, në gjakun periferik ekzsiston hiperglikemia.

Gjatë dëmtimeve veçanërisht të rënda të mëlçisë (hepatiti fulminant) mund të shfaqet hipoglikemia si pasojë e pakësimit të rezervave të glikogjenit,

glykoneogjenezës së pa mjaftushme ose glykogjenolizës së çrregulluar. Hipoglikemia te të sëmurët me cirozë alkoolike mund të shfaqet për arsye se alkooli frenon sintezën e glukozës prej aminoacideve, laktateve dhe glicerolit si dhe e shton koncentrimin hepatik të NADH. Në atë mënyrë frenohet glukoneogjeneza sepse pakësohet hyrja e molekulave përfundimtare (laktateve, aminoacideve dhe glicerolit) në zinxhirin e glukoneogjenezës. Duke qenë se etanoli nuk ndikon në krijimin e glukozës nga glikogjeni, hipoglikemia nuk shfaqet deri sa rezervat e glikogjenit nuk shterrojnë plotësisht gjatë urisë (për këtë mjafton një ditë). Kjo, ndërkaq, te këta të sëmurë është dukuri e shpesht (shih pjesën I).

E. ÇRREGULLIMET E SISTEMIT KARDIOVASKULAR

Mekanizmi i shfaqjes së hipertensionit portal tashmë është përshkruar (pjesa V) dhe janë shpjeguar të gjitha ndryshimet konsekutive të sistemit vaskular (për shkak të zgjërimit të venave të murit abdominal caput medusae, e si pasojë e zgjërimit të anastomozave të degëve të venës së poshtme mezenterike dhe venave të rektumit të hemoroideve të brëndshme).

Te cirotikët e dekompensuar rritet vëllimi goditës i zemrës si pasojë e rritjes së vëllimit të gjakut dhe për shkak të zvogëlimit të shtypjes së oksigjenit në gjakun arterial. Cirozën alkoolike shpesh e shoqëron miokardiopatia alkoolike e cila mund ta keqësojë cirozën e dekompensuar. Duhet theksuar, ndërkaq, se kjo nuk është pasojë e sëmundjeve të mëlçisë.

VIII. Baza patofiziologjike e testeve të funksionit hepatik.

A. BILIRUBINA NE SERUM

Bilirubina është pigment i tetrapirolit që krijohet me katabolizmin e hemit të eritrocitëve të vjetra në qelizat e SRE. Bilirubina në gjakun qarkullues bartet e lidhur për albumin. Pas hyrjes në hepatocite lidhet në proteinat citoplazmike dhe, përmes procesit të konjugimit, bëhet e tretshme në ujë dhe në fund, me anë të bilës, menjanohet nga organizmi. Koncentrimi i bilirubinës në plazmë varët nga prodhimi i saj, transporti hepatik si dhe nga ekskretimi në bilë. Hiperbilirubinemia mund të shfaqet, prandaj, si pasojë e prodhimit të shtuar të bilirubinës, menjanimit të zvogëluar nga plazma, konjugimit të zvogëluar, ekskretimit të zvogëluar si dhe kthimit të pigmentit nga hepatocitet e dëmtuara ose rrugët biliare në gjak.

Bilirubina në serum matet me diazo-reaksionin e van den Bergh-ut. Bilirubina e pakonjuguar jep diazo-reaksionin indirekt (nevojitet alkooli), kurse ajo e konjuguar reagon drejtpërsedrejti, pa alkool. Për matjen e bilirubinës totale reaksioni realizohet në prani të alkoolit, e kjo mundëson matjen e të dy tipave të pigmentit. Reaksioni bazohet në lidhjen e bilirubinës me acidin diazo-sulfanilik. Molekula e bilirubinës shpërbëhet në dy dipirilazopigmente stabile të cilat maksimalisht absorbojnë dritën në 540 nm. Reaksioni është specifik për bilirubinë sepse vetëm mezobilirubina dhe monopiroli reagojnë ngjashëm. Bilirubina e tërësishme në serum (materiali diazo-reaktiv i matur 30 minuta pas shtimit të alkoolit) normalisht është deri në 20 mol/L, nga e cila pjesa më e madhje është e pakonjuguar.

Bilirubina e tërësishme nuk është treguesi i ndjeshëm i dëmtimit hepatik dhe nuk i përgjigjet mirë shkallës së dëmtimit. Hiperbilirubineminë nuk e ndeshim te shumë raste me dëmtime mesatare deri të rënda të mëlçisë, sepse mëlçia normalisht nga plazma menjanon mbingarkesën ditore të dyfishtë të pigmentit (250-300 mg). Përveç kësaj,koncentrimi i bilirubinës në serum varët edhe nga lëndët të cilat më të garojnë në procesin e lidhjes për albuminë (salicilatet, sulfonamidet, acidët yndyrore të lira). Koncentrimi i bilirubinës rrallëherë ndihmon për zbulimin e shkakut të verdhëzes. Hemoliza e njëhershme ose filtrimi glomerual i zvogëluar mund të japin vlera shumë më të larta sesa që do t'i përgjigjeshin qhkallës së dëmtimit hepatik. Vlera më e lartë e veçimit të bilirubinës totale në serum vihet në dukje gjatë diagnostikimit të hiperbilirubinemisë së pakonjuguar, te e cila fraksioni direkt kap vlerën më pak se 20%. Në qoftë se fraksioni direkt është mbi 30% në kuadër të bilirubinës totale, nuk mund ta dallojmë me siguri verdhëzen parenkimale nga ajo obstruktive. Vlen të theksohet se në serumin e të sëmurëve më dëmtime hepatocelulare koncentrimi i bilirubin-monoglukoronidit është përpjestimisht i ngritur, e kjo sigurisht është pasojë e zvogëlemit të sintezës së dyglukoronidit.

B. BILIRUBINA NE URINE

Prania e bilirubinës në urinë zbulon sëmundjen hepato-biliare sepse në urinën normale nuk ka bilirubinë. Testi zbulon hiperbilirubineminë e mundshme e cila shfaqet para ikterusit dhe mund të jetë shenjë shumë e hershme e funksionit të çrregulluar të mëlçisë sikurse te hepatiti akut vurusal. Mungesa e bilirubinës në urinë te ikterusi flet për hiperbilirubinemi të pakonjuguar sepse vetem bilirubina e konjuguar ekskretohet me urinë. Testi është mjaft i thjeshtë dhe mund të jetë test rutinor diagnostik e kërkimor.

C. UROBILINOGJENI NE URIN

Bilirubina e konjuguar për shkak të veprimit të bakterieve në zorrë metabolizohet në uroglinogjene të pangjyrosura dhe në produktet e tyre oksidative të ngjyrosura- urobilinë. Pjesa më e madhe e tyre normalisht ekskretohet me fekalie (rreth 100 mg në ditë). Rreth 15% e urobilinogjenit absorbohet në gjakun portal, kurse pjesa më e madhe hyn në qarkullimin enterohepatik. Një pjesë e vogël ekskretohet me urinë (0.2 - 3.3 mg/ditë). Urobilinogjeni i urinës është i bollshëm te hemoliza (prodhimi i shtuar i bilirubinës), gjatë kohës së zgjatur të pasazhës intestinale (konstipacioni), gjatë proliferimit bakterial në zorrën e hollë si dhe te sëmundjet hepatike për shkak të precipitimit të penguar në mëlçi. Koncentrimi i urobilinogjenit në urinë zvogëlohet te obstruksioni intrahepatik dhe ekstrahepatik, te reduktimi i florës bakteriale, te shkurtimi i kohës së kalimit nëpër zorrë edhe te rasti i insuficiencës renale. Rezultati varët nga pH e urinës, e cila duhet të jetë alkalike, në mënyrë që të zvogëlohet difuzioni në intersticiumin e tubulave distale. Për këtë arsye për os jepet natrium bikarbonati. Ekstretimi i urobilinogjenit ka luhatje ditore, gjatë së cilës

koncentrimi i urobilinogjenit në urinë më së shumti është në mes së orës 12 dhe 16 (prandaj urina grumbullohet në mes të orës l4 dhe l6), mirëpo më së miri është të grumbullohet urina e 24 orëve. Rezultati më i qartë është ai negativ i urobilinogjenit në urinë te ikterusi, sepse ky alarmon për obstruksion të plotë të sistemit biliar. Në qoftë se koncentrimi i urobilinogjenit në urinë rritet, kjo vetëm tregon për dëmtimin e mël□isë e jo edhe për shkakun e mundshëm.

Ç. UROBILINOGJENI NE FECES

Po që se vendosim për përcaktimin e urobilinogjenit në feces ka nevojë të grumbullohet disa ditë fecesi për shkak të lëkundjeve të mëdha ditore. Testi është i dobishëm kur sasia e urobilinogjenit del shumë e ulët (më pak se 5-6 mg/ditë) sepse kjo tregon për obstruksion të plot biliar. Urobilinogjeni në feces është i bollshëm gjatë hemolizës, e kjo ka rëndësi të veçant te i ashq.shunt hiperbilirubinemi, te e cila nuk ka hemolizë intravaskulare. Në atë rast gjejmë sasi mbi 400 mg/ditë.

D. ENZIMET E SERUMIT

1. Aminotransferazat

Aminotransferazat janë enzime që katalizojnë transportin e aminogrupeve nga α-amino në α-ketoacide. Zakonisht caktohen dy aminotransferaza dhe ato AST (aspartat aminotransferaza) e cila ndryshe quhet SGOT (transaminaza glutaminike oksalokten e serumit), dhe ALT (alanin-aminotransferaza), që ndryshe quhet SGPT (transaminaza glutamin piruvike e serumit).

Të dy enzimet normalisht janë të pranishme në serum. Kur dëmtohet indi i begatshëm me aminotransferaza këto të fundit hyjnë në gjak. Rritja e aktivitetit enzimatik në serum varet nga përmasat e hyrjes së enzimit në gjakun qarkullues dhe dalja e tij në inde. Duke qenë se ekskretimi biliar i atyre enzimeve është minimal dhe nuk ka humbje renale, si duket metabolizmi enzimatik bëhet shkak i humbjes së tyre nga gjaku qarkullues. Vendi dhe mekanizmi i zbërthimit të tyre nuk dihen.

Aminotransferazat janë tregues shumë i ndjeshëm i dëmtimit hepatik. Rritja e tyre shfaqet shumë herët në fazën paraikterike të hepatitit, kurse lartësimi i përhershëm i tyre flet për inflamacionin kronik të mëlçisë. Janë të dobishme për përcjelljen e aktivitetit klinik të sëmundjes, edhe pse jo rrallë nuk ekziston një korelim i mirë. Aktiviteti i aminotransferazave është i theksuar te të gjitha dëmtimet e mëlçisë (nga barërat, toksinat, infeksionit e ndryshme, sëmundja alkoolike e mëlçisë, dekompensimi kardiak me stazë në mëlçi, sëmundja metastatike e mëlçisë etj.). Aminotransferazat te ikterusi kanë vlerë të caktuar për diagnozën diferenciale: ngritja nga 300 deri 400 UI/J flet për dëmtimin hepatocelular, kurse vlerat më të ulta se 300 nuk kanë vlerë selektive.

Marrëdhënia AST/ALT më e vogël se 1 flet për hepatit, mirëpo kjo e dhënë nuk është specifike sepse shpesh e ndeshim edhe te obstruksioni. Në qoftë se marrëdhënia është më e madhe se 1, mund të mendojmë për hepatitin akut ose kronik dhe për metastazat në mëlçi. Vlera më e lartë se 2 tregon për sëmundjen alkoolike të mëlçisë. Shkalla e ngritjes nuk ka vlerë prognostike.

Aminotransferazat i gjejmë edhe në indet tjera - muskulin e zemrës (AST) dhe në muskujt terthoro-vijorë (ALT). Gjatë dëmtimit të miokardit, ndërkaq, mund të rritet edhe ALT si pasojë e stazës konsekutive në mëlçi. Te insuficienca kronike renale AST mund të jetë më e ulët nga ajo që do të prisnim për shkallën e dëmtimit hepatik.

2. Fosfataza alkalike

Fisfataza alkalike shpreh grupin e enzimeve që katalizojnë hidrolizën e esterëve të fosfatave organike. Këto enzime gjenden në sipërfaqen kanalikulare të mëlçisë. Janë në lidhshmëri, gjithashtu, me aktivitetin e osteoblasteve. I gjejmë në anën brushore të qelizave të mukozës së zorrës së hollë si dhe në placentë dhe tubulat renale proksimale. Aktiviteti i tyre shprehet si U/L, ku njësia e aktivitetit të lirimit është 1 mmol kromogjen/minut gjatë veprimit në 1 mmol substrat/minut. Izoenzimet janë me reaktivitet të ndryshëm, kurse testet e ndryshme jo gjithmonë të krahasueshme. Izoenzimet mund të ndahen me anë të elektroforezës ose duke testuar qëndresën e tyre ndaj temperaturës (56 □C gjatë 15 minutave), me ç'rast fosfataza alkalike placentare është rezistente në nxehtësi, nderkaq ndodh inaktivizimi parcial i izoenzimit të eshtrave dhe të mëlçisë; izoenzimi eshtëror është më i qëndrueshëm se ai hepatik. Fosfataza alkalike eshtërore mund të frenohet me anë të karbamidit (2 mmol/L). Fosfataza alkalike është normalisht e rritur te fëmijët që rriten dhe gjatë shtatzënësisë. Arsyeja e ngritjes te sëmundjet hepatike është sinteza e shtuar e enzimeve në mëlçi krahas lirimit në qarkullim. Acidet biliare induktojnë sintezën e fosfatazës alkalike dhe çojnë në shkatërrimin e organeleve qelizore dhe shkrirjen e fosfatazeve të lidhura për membranat kanalikulare të hepatociteve. Trungu biliar kontribuon shumë në rritjen e lirimit të fosfatazës alkalike në plazmë ashtu që ajo del e ngritur në secilin tip të obstruksionit biliar. Testi është i rëndësishëm për diagnostikimin e hershëm të sëmundjeve hepatike infiltrative siç janë granulomat, abscesi dhe tumoret si dhe të cirozës parësore biliare. Disa tumore tajojnë fosfatazë alkalike: karcinoma bronkogjene tajon izoenzimin e Reganit i cili sipas strukturës i gjason izoenzimit placentar. Vlera kryesore e fosfatazës alkalike qëndron në mundësinë e dallimit të verdhëzes obstruktive nga ajo hepatocelulare. Te disa njerëz përqëndrimi i fosfatazës alkalike gjatë gjithë jetës është i rritur, e kjo ndoshta është e kushtëzuar gjenetikisht.

3. 5-nukleotidaza e serumit

Ky enzim katalizon hidrolizën e nukleotideve siç janë adenozin-5-fosfati dhe inozin-5-fosfati. Lokalizohet në mëlçi në membranat kanalikulare dhe sinusoide. Aktivitetin e ngritur të tij e ndeshim te sëmundjet e mëlçisë dhe të trungut biliar si dhe në tremujorin e tretë të shtatzënësisë.

4. Leucin-aminopeptidaza (LAP) e serumit

Ky është enzim proteolitik që hidrolizon aminoacidet në skajin - amin të shumë polipeptideve. Eshtë specifik për sëmundjet hepatobiliare (obstruksion, infiltrim, dëmtim fokal). Për shkak të përqëndrimit të lartë në epitelin biliar. Aktivitetin e ngritur të tij e ndeshim vetëm edhe te gratë në tremujorin e tretë të shtatzënësisë.

5. γ-glutamil-transferaza (γ-GT) e serumit

Ky enzim katalizon kalimin e grupit gama-glutamil nga γ-glutamil-peptidi në polipeptide të tjera në L-aminoacide. Ka aktivitet të shtuar në veshkë kurse më të vogël në mëlçi dhe

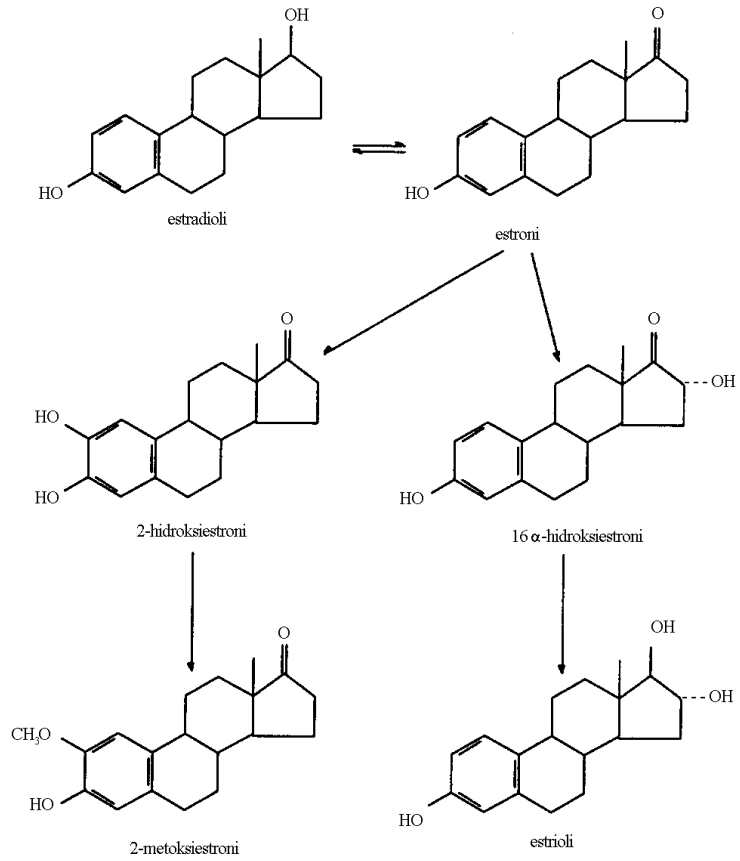


***Figura 30-22**. Paraqitja e pjesëve më të rëndësishme të metabolizmit të estrogjeneve. Estradiolin e tajojnë gjëndrat seksuale dhe mbiveshkore, e pjesërisht krijohet me shndërrimin e androgjeneve nga gjaku në estrogjene në indet periferike. Metabolitet e estradiolit dhe estronit kryesisht krijohen nëpërmjet proceseve oksidative në mëlçi.*

pankreas. Vlerë të ngritur të tij gjejmë të sëmundjet hepatobiliare dhe sëmundjet e pankreasit, kurse në shtatzënësi dhe te fëmijët në rritje këto vlera janë normale. Vlera kryesore e testimit të këtij enzimi qëndron në atë se sugjeron për sëmundjet hepatike në rast se e gjejmë të shtuar fosfatazën alkalike. Megjithatë, ka vlerë të vogël në diagnozën diferenciale të verdhëzes.Aktiviteti i enzimit del i ngritur te të sëmurët që konsumojnë barëra të cilat stimulojnë enzimet e rrjetës endoplazmatike. Të tilla janë p.sh. barbituratët dhe dilantina si dhe alkooli.

D. PROTEINAT E PLAZMES

Mëlçia paraqet burimin kryesor të proteinave plazmatikë. Hepatocitet sintetizojnë albumin, fibrinogjen dhe faktorë të tjerë të mpiksjes, si dhe pjesën më të madhe të α dhe ß-globulinave (gama-globulinat sintetizohen në limfocitet B). Proteinat përcaktohen, në më të shumtën e rasteve, me elektroforezë në letër ose me xhele (gel) të ndryshme. Vlera e përgjithshme zakonisht nuk ndryshon, mirëpo është më rëndësi raporti i komponentave të ndryshme. P.sh. te sëmundjet hepatike më së shpeshti e ndeshim në përqëndrim të zvogëluar të albuminës dhe përqëndrim të ngritur të gamaglobulinave. Shkalla e ndryshimeve varët nga rëndësia dhe kohëzgjatja e sëmundjes, ashtu që përqëndrimi i gamaglobulinave më i lartë se 35 g/L dhe i albuminave më i ulët se 30 g/L flet për sëmundje kronike siç është ciroza. Pakësimi i fraksionit α-globulinikndeshet te mangësia e α-antitripsinës. Ngritjen e përqendrimit të α2-globulinës e ndeshim te sëmundja metastatike e mëlçisë dhe te obstruksioni ekstrahepatik. Proteinat e serumit nuk paraqesin tregues të ndjeshëm i sëmundjes së mëlçisë, kanë vlerë shumë të vogël në diagnozën diferenciale të sëmundjeve të ndryshme hepatike, kurse ndërrimet e mëdha nuk janë specifike për ato sëmundje.

E. TESTET E KOAGULIMIT

Mëlçia sintetizon faktorët e koagulimit I, II, V, VII, IX dhe X. Testi themelor është koha protrombinike që varët prej faktorëve I, II, V, VII dhe i X. Rezultati shprehet në sekonda ose në përqindje të kohës kontrolluese. Në rast të zgjatjes së kohës prej 2 sekondave fjala është për çrregullim të sigurt, kurse zgjatja mbi 3 sekonda flet për rrezikun nga gjakderdhja.Testi nuk është specifik për sëmundjet e mëlçisë sepse është abnormal edhe te hipovitaminoza K (verdhëza obstruktive e prolonguar, steatorea, gjatë konsumimit të antibiotikëve që dëmtojnë florën intestinale dhe, shumë rrallë, për shkak të mungesës në ushqim), gjatë koagulimit intravaskular të diseminuar, si dhe te krijimi i çrregulluar kongjenital të faktorëve të koagulimit. Përmirësimi i kohës protrombinike

gjatë 24 orëve për më se 30% pas dhënies parenterale të vitaminës K në dozë prej 5 - 10 mg tregon për vipovitaminozë K. Koha protrombinike do të përmirësohet pas dhënies së vitaminës K edhe te verdhëza obstruktive, për arsye se vitamina K është liposolubile. Testi (koha protrombinike) nuk është tregues i ndjeshëm i sëmundjes hepatike, por ka vlerë të lartë prognostike, sidomos te hepatiti alkoolik dhe ai viral fulminant.

Ë. TESTI - BSP

Bromsulfoftaleina e natriumit (natrium fenoltetrabrom-ftalein-disulfonati) pas dhënies i.v. në mënyrë aktive kalon në hepatocite dhe ekskretohet në bilë. Menjanimi i ngjyrës nga gjaku zgjatet kur funksioni i mëlçisë çrregullohet. Testi realizohet ashtu që përcaktohet koncentrimi i BSP në gjak 45 minuta pas dozës standarde të ngjyrës. Me infuzionin e zgjatur mund të kuantifikohet transporti aktiv në mëlçi, kapaciteti i deponimit në mëlçi si dhe maksimumi transportues e ekskrecionit biliar. Në gjak ngjyra lidhet për proteina, parasëgjithash për albuminë dhe α_1-lipoproteinë, transportohet në hepatocite nga hapësirat e Disseut nëpërmjet membranës sinusoide ku për bligrafi konkuron me bilirubinë, bengal të kuq dhe me lëndë kontraste. Në citoplazmën e hepatociteve BSP konjugohet me glutation dhe pastaj ekskretohet përmes membranës kanalikulare të hepatociteve në sistemin biliar. Sistemi transportues kanalikular është i përbashkët për BSP dhe anionet tjera, kurse funksioni i të dy mekanizmave transportues është i kushtëzuar gjenetikisht. Testi del jonormal te të gjitha sëmundjet e mëlçisë, sepse është shumë i ndjeshëm, por nuk është specifik, prandaj, për vërdhzën nuk duhet të bëhet përveç në rastin e hiperbilirubinemisë së konjuguar te sindromi Dubin-Johnson. Me atë rast fitohet lakore karakteristike me rënie të koncentrimit të BSP-së në serum pas 45 minutave si dhe ngritje të vonshme pas 90 minutave për shkak të shfaqjes së ngjyrës së konjuguar në plazmë. Kjo ndodh për shkak se te ky sindrom është i çrregulluar mekanizmi transportues i ekskrecionit të bilirubinës dhe BSP. Rëndom jepen 5mg/kg ngjyrë. Rezultati është normal në qoftë se në serum pas 45 minutash do të jetë më pak se 5% e ngjyrës së dhënë.

F. ACIDET BILIARE

Koncentrimi i acideve biliare në serum është i rritur te të gjitha format e sëmundjeve hepatike, kurse ndjeshmëria e testit rritet kur acidet biliare maten 2 orë pas marrjes së ushqimit. Ato kanë vlerë diagnostike dhe prognostike përpjestimisht të vogël, sepse rritja e koncentrimit nuk i përgjigjet tipit dhe peshës së sëmundjes. Vlerë diagnostike më të madhe arrihet më matjen e raportit të acideve trihidroksi-biliare me acidet dihidroksibiliare.

G. TESTET E EKSPIRIUMIT

Këto janë teste të rezervës metabolike dhe funksionale. Lënda e shënuar me C-14 jepet per os (në qoftë se absorbimi është i plotë) ose në mënyrë parenterale, prandaj pas konverzimit, i cili në këtë rast parësisht realizohen në mëlçi mat $^{14}CO_2$. Testi ekspirues i aminopirinës me ^{14}C bazohet në atë që shpejtësia e shfaqjes së $^{14}CO_2$ në ajrin e nxjerur varët prej sasisë së sistemit hepatik të aktivizuar të monooksigjenazave polisubstrate. Kur indukcionin e këtyre enzimeve e nxisim me fenobarbiton, rritet sasia e $^{14}CO_2$ në ajrin e ekspiruar, e në qoftë se i frenojmë disulfiram do të zvogëlohet sasia $^{14}CO_2$ të ekspiruar. Testi është i parrezikshëm sepse jepet vetëm 18,5 x 10^4 Bq, megjithatë nuk e bëjmë te fëmijët as te shtatzënat. Eshtë më i ndjeshëm se testet standarde dhe njësoj i ndjeshëm si testi i acideve biliare i matur 2 orë pas ushqimit. Ka si mangësi jospecificitetin për sëmundjet e caktuara të mëlçisë, kurse vlerë prognostike ka ndoshta vetëm për sëmundjen alkoolike të mëlçisë. Edhe pse qëndron më së afërmi me testin ideal të funksionit hepatik, megjithatë në asnjë rast nuk mund ta zëvendësojë biopsinë e mëlçisë. Mund ta aplikojmë për përcjelljen e sëmundjes kronike të mëlçisë, posaçerisht kur biopsia nuk është e mundshme.

Në fund mund të nxirret përfundimi se nuk ekziston test ideal i funksionit të mëlçisë. Testet më të ndjeshme janë BSP dhe acidet biliare, kurse nga testet standarde ato për AST dhe ALT. Testet më specifike për mëlçi janë testet e bilirubinës në urinë dhe ai i bilirubinës direkte në serum. Vlerë prognostike të dëshmuar për sëmundjen e mëlçisë në përgjithësi e kanë koha protrombinike dhe albumina në serum, si dhe bilirubina në serumin e të sëmurëve me sëmundje alkoolike të mëlçisë dhe, sigurisht, testi i ekspiriumit të aminopirinës te sëmundja alkoolike e mëlçisë.

31

Fispatologjia e lëkurës

(A. Kansky)

Përmbajtja

I. Funksioni fiziologjik i lëkurës 847
II. Çrregullimet e funksionit mbrojtës të lëkurës 848
A. VEPRIMI TEPËR I FORTË I FAKTORËVE TË JASHTËM 848
1. Ngacmimet kimike 848
2. Dëmtimet me dritën e diellit 849
a) Dermatitis solaris (djegia e diellit) 849
b) Elastosis solaris (dëmtimi kronik me dritë) 849
c) Pelagroidi 850
ç) Porfiritë 850
B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT MEKANIK TË LËKURËS 850
C. ÇRREGULLIMET E PUNËS SË GJËNDRAVE YNDYRORE 851
III. Lëkura si filluese e sëmundjes 851
A. ÇRREGULLIMET E DJERSITJES 851
1. Hyperhidrosis 851
2. Anhidrosis 851
3. Hypohidrosis 851
B. SËMUNDJET NGJITËSE TË LËKURËS 852
1. Piodermitë 852
2. Dermatomikozat 852
C. DERMATOZAT ERITEMATOZE 852
IV. Lëkura si pasqyrë e sëmundjeve sistemike 853
A.SËMUNDJET ALERGJIKE TË LËKURËS 853
1. Dermatiti alergjik kontagioz 853
2. Urtikaria 853
a) Urtikaria alergjike 854
b) Urtikaria medikamentoze joalergjike 854
B. NDRYSHIMET ERITEMATOZE TË SHKAKTUARA ME FAKTORËT IMUNOLOGJIK (REAKCIONET-ID) 854
C. SËMUNDJET AUTOIMUNE TË LËKURËS 855
Ç. DERMATOZAT PARANEOPLASTIKE 855
D. NDRYSHIMET NË LËKURË QË SHKAKTOHEN ME ÇRREGULLIMIN E QARKULLIMIT TË GJAKUT 856
V. Baza fispatologjike e testeve të lëkurës 856
A. TESTET MEKANIKE TË LËKURËS 856
B. TESTET IMUNOLOGJIKE TË LËKURËS 856
1. Testet imunologjike in vitro 856
2. Testet imunologjike in vivo (testet e lëkurës) 857
C. TESTET BIOKIMIKE TË LËKURËS 857
Ç. TESTET HISTOPATOLOGJIKE 857
D. DIAGNOSTIKA CITOLOGJIKE 857

I. Funksioni fiziologjik i lëkurës

Lëkura është organ me rëndësi jetësore, me detyra të shumëta fiziologjike. Do t`i përmendim ato më të rëndësishmet:

1. Mbrojtja nga veprimi mekanik prej së jashtmi, p.sh: shtypjes, rënies, lëndimit dhe të ngjashme. Në këtë mbrojtje, së pari marrin pjesë proteinat e fijeve kolagjene, elastike dhe retikulare. Është i rëndësishëm indi dhjamor, që ka rrolin e zbutësit (amortizatorit).

2. Pengimi i humbjes së ujit, elektroliteve dhe metabolitëve, në të vërtetë nënkupton mbajtjen e ambientit të brendshëm. Rol të rëndësishëm në këtë ka shtresa e Malpigit të epidermisit, kurse e ndihmon shtresa korneale dhe membrana bazale e epidermisit dhe substanca bazike e dermisit (fig. 31-1).

3. Termorregullacioni arrihet me zgjerimin, apo kontrahimin e rrjetës së enëve të gjakut në shtresën papilare dhe të thellë në shtresën retikulare të dermisit. Në këtë marrin pjesë gjëndrat e djersës, me tajimin e djersës e cila avullohet nga sipërfaqja e lëkurës dhe indi dhjamor që mundëson izolimin termik (fig. 31-1).

4. Ndijimet e prekjes, dhembjes, nxehtësisë dhe kruarjes realizohen me ndërmjetësimin e nervave dhe trupthave receptorë: trupthat e Majsnerit (Meissner), në koriumin e dermisit dhe pllakëzave të Merkelit rreth folikuleve të qimeve (prekja), trupthave të Fater-Paçinit në korium (shtypja), trupthave të Krausit (Krausse) (të ftohtit), trupthave të Rufinit (Ruffini) (të nxehtit). Ndijimi për dhembje vërehet me mbaresat e lira të fijeve jo të mielinizuara nervore, të vendosura në nivel subepidermal dhe intradermal (fig. 31-2).

5. Mbrojtja imunologjike bazohet në takimin e parë me substancat e huaja të cilat arrijnë të depërtojnë në lëkurë në nivel të qelizave të Langerhansit; ato përpunojnë antigjenin dhe për këtë "informojnë"

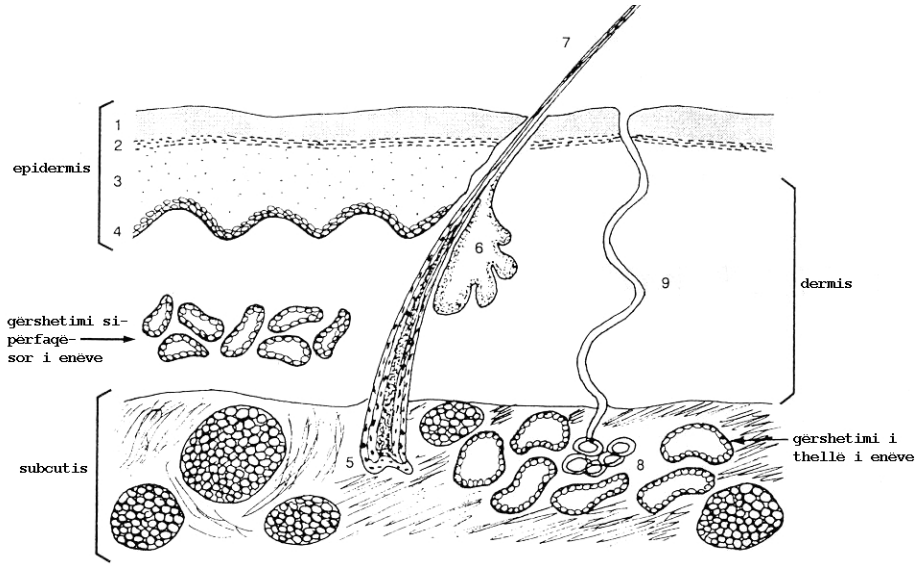


Figura 31-1. *Prezentimi skematik i përbërësve më të rëndësishëm të lëkurës: 1. Shtresa korneale; 2. Shtresa e kokërrizët; 3. Shtresa spinoze; 4. Shtresa bazale; 5. Folikuli i qimes; 6. Gjëndra yndyrore; 7. Qimja; 8. Gjëndra e djersës; 9. Kanali i djersës.*

limfocitet në nyjet limfatike. Reaksioni i limfociteve T me antigjenet ngjanë kryesisht në epidermis, si dhe në shumë reaksione imunologjike e alergjike.

Çrregullimi i secilës nga këto funksione të tilla mbrojtëse, doemos do të shprehet pavolitshëm në tërë organizmin. Kur çrregullimet e tilla janë shumë më të shprehura, kurse veprimet e ndryshme të dëmshme janë mjaft të forta, atëherë manifestohet sëmundja. Pos kësaj, edhe sëmundjet e ndryshme të organeve të brendshme mund të shkaktojnë ndryshime në lëkurë. P.sh. është lehtë të njihet ngjyra e verdhë e lëkurës dhe sklerës për shkak të hiperbilirubinemisë apo purpurës, gjegjësisht hematomet në çrregullimin e koagulimit të gjakut. Kruarja pa ndryshime në lëkurë, mund të jetë shprehje e diabetit apo të ndonjë tumori malinj, p.sh: limfogranulomatozës së Hoçkinit (Hodgkin). Kur në plazmë është rritur koncentrimi i kripërave biliare, ato grumbullohen në lëkurë dhe shkaktojnë kruarje (dukuri e shpeshtë përcjellëse e kolestazës, shih kapit. 30. II. C.). Kruarja mund të jetë e përcjellur me papullat prurigjinoze (seropapullat). Fispatologjia e lëkurës posaçërisht është e ndërlikuar për atë që lëkura për shkak të mundësive të kufizuara biologjike, mund të reagojë ngjashëm apo bile edhe njësoj, në dëmtime të ndryshme.

II. Çrregullimet e funksionit mbrojtës të lëkurës

Lëkura e mbronë organizmin nga ndikimet e rrethit dhe mundëson mbajtjen e kushteve relativisht të përhershme, çfarë janë të nevojshme për ecurinë normale të proceseve biokimike, biologjike dhe fizike në inde (mileu interieur). Për këtë arsye, nuk habitë fakti se dëmtimet e ndryshme të këtyre funksioneve mbrojtëse mund të shkaktojnë çrregullime serioze të organizmit.

A. VEPRIMI SHUMË I FORTË I FAKTORËVE TË JASHTËM

Këtu do të përshkruajmë veprimin e ngacmimeve dhe të dritës në lëkurë. Veprimet e nxehtësisë (djegiet) dhe të ftohtit (mërdhirjet) më hollësisht janë përshkruar në kapitullin e 20-të, II.

1. Ngacmimet kimike

Në lëkurë shumë dëmshëm veprojnë acidet, bazat, oksiduesit, reduktuesit dhe përgjithësisht të gjitha tretjet jonizuese. Veprimi i dëmshëm varet nga koncentrimi i substancës ngacmuese dhe kohëzgjatjes së veprimit në lëkurë, kurse në masë të dukshme edhe nga funksioni i shtresës mbrojtëse lipidike dhe korneale. Pasojat në lëkurë manifestohen si eritemë (skuqje), edemë, mëshikëza, papulla (nyje), lagie, bulla (mëshikëza), erozione dhe nekroza. Dëmtimet akute të lëkurës, më së shpeshti i diagnostifikojmë si *dermatitis toxica*, kurse ato kronike, në të cilat mblidhen veprimet e ngacmimeve të vogla, si *dermatit kumulativ toksik.* Disa substanca mund të depërtojnë nëpër lëkurë dhe të shkaktojnë helmim të tërë organizmit, apo të organeve të veçanta. Këto janë para së gjithash bashkëdyzimet e merkurit, disa tretës organikë dhe helmet luftarake.

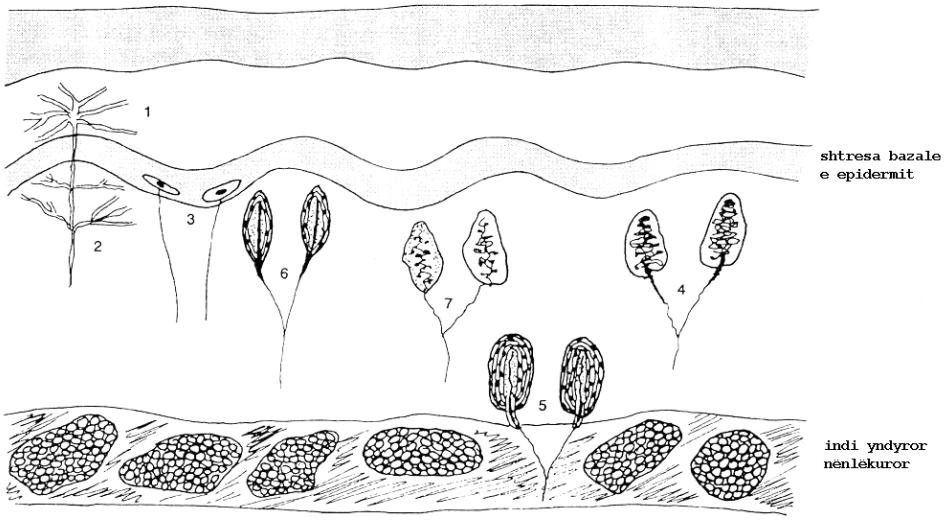


Figura 31-2. *Organet e ndijimit të lëkurës: 1. Mbaresat e lira nervore intraepiteliale (ndijimi i dhëmbjes); 2. Mbaresat e lira nervore intradermale (ndijimi i dhëmbjes); 3. Pllakat e Merkel-Ranvier-it (prekja e lehtë); 4. Trupëzat e Meissner-it (prekja); 5. Trupëzat e Vater-Pacini-t (shtypja); 6. Trupëzat e Krause-it; (të ftohtit); 7. Trupëzat e Ruffini-t (të nxehtit).*

2. Dëmtimet me dritën e diellit

Në lëkurë, veprojnë rrezet ultraviolete me gjatësi valësh 315-400 nm (rrezet A) dhe 280-315nm (rrezet B). Rrezet C, me gjatësi valore më të vogël se 280 nm, nuk arrijnë deri në sipërfaqen e tokës, meqë i absorbon shtresa atmosferike e ozonit, por mund t'i rrezatojnë burimet e ndryshme artificiale (shih kapit. e 20-të, IV. A.). Nëse veprimi i dritës është tepër i fortë, mbrojtja me shtresën korneale dhe melaninë nuk është e mjaftueshme, kështu që shkaktohen dëmtimet akute dhe kronike të lëkurës. Fotobiologët dallojnë gjashtë lloje të ndieshmërisë së lëkurës në dritë. Tipi I i ndieshmërisë haset te njerëzit me tenj theksueshëm të bardhë, me flokë bjonde apo të kuqe. Ata janë tejet të ndieshëm në dritën UV, kurse lëkura e tyre kurrë nuk merr ngjyrë të mbyllët. Tipi VI është karakteristikë e të zinjëve, të cilët janë mjaft të pandieshëm në dritën UV; në mesin e këtyre dy tipeve, ekziston një varg i shkallëve kalimtare.

Lëkura mund të jetë e ndjeshme në rrezet e dritës, apo bëhet e tillë më vonë. Sëmundjet në shkaktimin e të cilëve drita ka rol të rëndësishëm i quajmë *fotodermatoza.*

a) Dermatiti solar (djegia nga dielli)

Shkaktohet me ekspozimin e tepruar në rrezet-B UV të diellit. Në lëkurë paraqiten eritema dhe edema, kurse te dëmtimet më të rënda edhe mëshikëzat. Ndjehet kruarja dhe dhembjet. Shkak i këtyre ndryshimeve është lirimi i prostaglandineve dhe substancave të tjera vazoaktive, të cilat i dilatojnë kapilarët dhe rrisin përshkueshmërinë e tyre (fig. 31-3). Në rastin e djegieve më të forta nga dielli, manifestohen tuga, vjelljet, temperatura, dridhjet dhe kokëdhembja, me shenja të meningjitit seroz, me gjasë po ashtu për shkak të substancave biologjikisht aktive të cilat nga lëkura e dëmtuar hyjnë në qarkullimin e përgjithshëm. Në epidermis shihen keratinocitët e veçantë të dëmtuar (të vakuolizuar) apo nekrotikë, pranë spongiozës së sforcuar. Në korium (në shtresën papilare) shihet vazodilatimi i enëve të vogla, posaçërisht të gërshetimit sipërfaqësor, pranë edemës dhe manifestimit të qelizave të rrumbullakëta inflamatore. Ndryshimet janë më të forta 24 orë pas ekspozimit në diell.

b) Elastosis solaris (dëmtimi kronik me dritë)

Ky është shembull i dëmtimit kronik që shkaktohet vetëm pas ekspozimit shumëvjeçar të lëkurës në rreze të diellit. Lëkura është shpesh e holluar, e rrudhur, e hipopigmentuar apo hiperpigmentuar, me shtresa të ngjyrës së verdhë. Në sipërfaqe shihen zhubrat e thelluara në lëkurë, relievi i sforcuar i lëkurës, kapilarët janë shpesh të zgjeruara (teleangiektazitë), kurse ndonjëherë gjejmë edhe hiperkeratozë. Ndryshimet mikroskopike janë karakteristike: në vend të fijeve të holla kolagjene, në shtresën papilare të dermisit shohim masën amorfe bazofile. Mekanizmat që bëjnë pjesë në dëmtim nuk janë të njohur për së afërmi, por është e qartë se është fjala për dëmtimin e fibroblasteve me rrezet UV. Elastoza solare nuk është e rëndësishme vetëm për shkak të ndryshimeve kozmetike, por edhe ngase në lëkurën e tillë shpesh paraqiten karcinomat bazocelulare, apo spinocelulare.

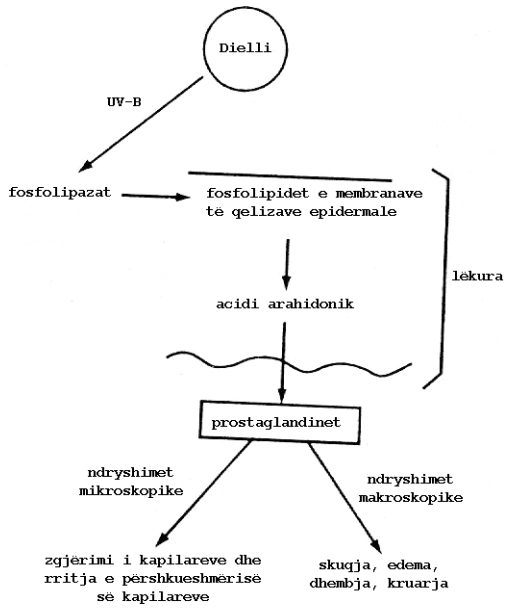


Figura 31-3. *Fispatologjia e djegieve të diellit.*

c) Pelagroidi

Kjo është sëmundje kronike e shkaktuar me ekspozimin rrezeve të diellit. Ndryshimet e lëkurës janë të ngjashme me ato në pelagër (shih kapit. e 6-të, II.), por nuk ka pengesa digjestive e as nervore. Në pjesët e trupit të ekspozuara veprimit të dritës, lëkura është e kuqe dhe pak edematoze, e pastaj qërohet. Shkaqet e pelagroidit janë të njejta si dhe në pellagër: mungesa e amidit të acidit nikotinik, vitamineve tjera të grupit B, si dhe disa proteinave, gjegjësisht aminoacideve (triptofani). Amidi i acidit nikotinik është pjesë përbërëse e NAD dhe NADH, kurse sintetizohet nga triptofani me pjesëmarrjen e enzimeve që përmbajnë piridoksal-5-fosfat (shih kapit. e 6-të, II.A.2 c dhe d.). Mungesa e NAD dhe NADH shkakton pengesa në proceset oksido-reduktuese në qelizat e lëkurës (fig. 31-4) dhe ndieshmëri të shtuar ndaj rrezeve UV.

Shkak i pelagroidit është ushqimi joadekuat i njerëzve të varfër. Në kushtet tona, nga kjo sëmundje lëngojnë alkoolistët kronikë, disa pacientë me absorbim të çrregulluar të zorrëve, si dhe personat të cilët mjekohen për një kohë të gjatë me tuberkulostatikun hidrazidin e acidit izonikotinik, apo me citostatikët azatioprinën dhe merkaptopurinën.

ç) Porfiritë

Këto janë sëmundje, të cilat po ashtu manifestohen me ndryshime në pjesët e trupit të ekspozuara në veprimin e dritës. Shkak i sëmundjes është metabolizmi i çrregulluar i porfirinës (shih kapit. e 6-të, V.), i cili më së shpeshti është i trashëguar, por mund të jetë edhe i fituar. Më e shpeshta është *porfiria kutanea tarda*, e cila manifestohet me ngjyrë të mbyllët (gështenje) të lëkurës, hipertrikozë dhe me paraqitjen e mëshikëzave të imëta të pjesëve të zbuluara të lëkurës.

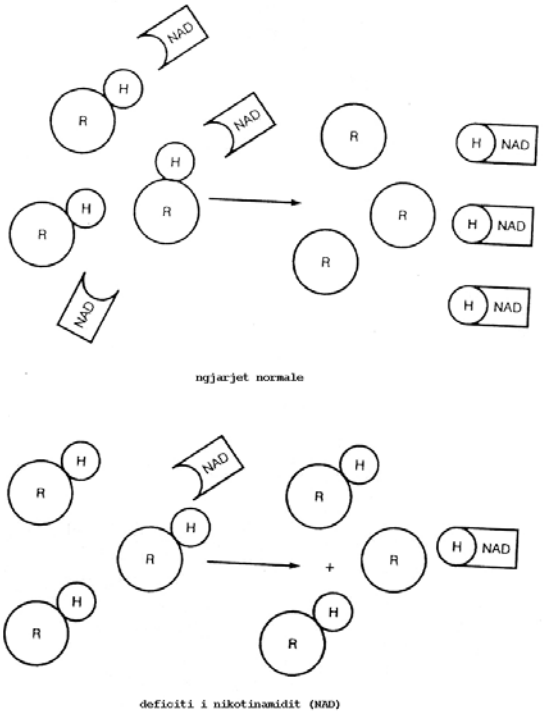


Figura 31-4. *Tejndieshmëria në dritë në mungesën e nikotinamidit (pelagroidi). Për shkak të mungesës së NAD në lëkurë paraqitet substanca e cila shkakton fotosenzibilizimin. RH = supstrati i redukuar; R = substrati i oksiduar.*

Këto ndryshime zënë fill, meqë metabolitët patologjikë, më së shpeshti uroporfirina në sasi shumë të vogla grumbullohen dhe shkaktojnë reaksion fototoksik (shih kapit. e 3-të, III. C.).

Protoporfiria eritropoetike, tek ne është e dyta sipas shpeshtësisë. Pas ekspozimit të shkurtër rrezeve të diellit, manifestohet kruarja, pickimi dhe parestezioni. Lëkura në pjesët e ekspozuara bëhet e kuqe dhe edematoze. Reaksioni fototoksik zë fill kur protoporfirina e grumbulluar në eritrocite në rrjetën kapilare të shtresës papilare të dermisit, rrezatohet me pjesën e spektrit të rrezeve te diellit (të dukshme dhe rrezet UV-A). Dëmtohet kryesisht dermisi, por edhe epidermisi.

B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT MEKANIK TË LËKURËS

Shembull i çrregullimit të trashëguar të funksionit mekanik të lëkurës është *cutis hyperelastica* (sindromi i Ehlers-Danlos-it). Krakteristikat kryesore janë hiperela-

sticiteti i lëkurës, hipermobiliteti i nyjeve, diateza hemorragjike dhe hematomet për shkak të agregimit të zvogëluar të trombociteve, lëkurës së brishtë dhe krijimit të vrragëve. Është e mundur të dallohen tetë lloje të ndryshme të kësaj sëmundjeje, të cilave u është e përbashkët sinteza jo e rregullt e kolagjenit (shih kapit. e 23-të, I).

C. ÇRREGULLIMET E PUNËS SË GJËNDRAVE YNDYRORE

Sëmundja më e rëndësishme e këtij grupi janë *aknet juvenile (acne juvenilis).*

Kjo është sëmundje, e cila paraqitet te shumë njerëz të rinjë në pubertet, por edhe më vonë. Janë karakteristike gjëndrat e rritura dhe hiperaktive yndyrore në lëkurë. Këtë dukuri e përcjell edhe mbyllja e hyrjes së folikuleve me qelizat e shumëta hiperkeratinoze. Yndyrat që i tajojnë gjëndrat yndyrore, kryesisht janë trigliceridet; për shkak të ngecjes së dhjamit në folikule, në këto lipide vendosen *Propionibacterium acnes*, kurse enzimet e tyre i zbërthejnë trigliceridet në acide yndyrore dhe glicerinë. Acidet e lira yndyrore e ngacmojnë shumë indin përreth dhe shkaktojnë papulla karakteristike të kuqe *(acne papulosa).* Gjëndrat yndyrore kanë receptorë për hormonet androgjene, të cilat stimulojnë rritjen dhe tajimin e tyre. Andaj aknet paraqiten në pubertet, kur përnjëherë intensifikohet tajimi i hormoneve seksuale.

III. Lëkura si filluese e sëmundjes

Në këtë grup i kemi klasifikuar sëmundjet të cilat fillojnë në lëkurë, kurse shkaktojnë ndryshime në tërë organizmin. Fillojnë në lëkurë, meqë ajo është organ specifik i cakut për bakteret e caktuara infektive, apo veprimet e ndonjë çrregullimi trupor a gjenetik, apo për arsye se ka ndërtim dhe rol specifik (gjëndrat e djersës).

A. ÇRREGULLIMET E DJERSITJES

Djersitja është e rëndësishme për termorregullacion, meqë vetëm përmes saj mund të jepet nxehtësia në kushtet kur temperatura e ambientit është më e lartë se ajo e trupit.

Çrregullimi më i shpeshtë i punës së gjëndrave të djersës është aktiviteti i shtuar i tyre (hyperhidrosis). Ekzistojnë edhe gjendjet kur tajimi i djersës është i zvogëluar (hypohidrosis), apo mungon fare për shkak të mosekzistimit të gjëndrave të djersës (anhidrosis).

1. Hyperhidrosis

Është e shpeshtë te njerëzit e trashë. Shtresa e trashë e indit yndyrorë nënlëkuror është izolator termik, i cili e zvogëlon bartjen e temperaturës kah sipërfaqja e trupit. Kjo kompensohet me djersitjen e sforcuar, posaçërisht verës, gjatë qëndrimit në lokalet e nxehta dhe gjatë angazhimit fizik. Për shkak të avullimit të shtuar të djersës, trupi ftohet shpejtë, kështu që njerëzit e trashë kanë predispozicion për t'u ftohur.

Gjatë djersitjes intensive (ethet, puna fizike apo në hapësirat shumë të nxehta me përqindje të lartë të lagështisë, gjatë qëndrimit në rajonet tropike), mund të zërë fill mbyllja inflamatore e hyrjes së gjëndrës së djersës. Atëherë lëngu grumbullohet në kanalet dalëse, kështu që në këto vende paraqiten mëshikëzat e imëta, të cilat i quajmë *miliaria* (sudamina). Termorregullimi me djersitje gati plotësisht është ndërprerë, kështu që mund të shkaktohet goditja termike.

Hiperhidroza për shkak të shtimit të aktivitetit simpatik dhe të ndieshmërisë (shih kapit. e 11-të, IV. E.) është simptom i rëndësishëm i aktivitetit të shtuar hormonal të gjëndrës tireoide (shih kapit. e 9-të, VI. A.), pastaj shokut (shih kapit. 16. III. A.) dhe hipoglikemisë (shih kapit. e 5-të, I. B.).

Hiperhidroza lokale e shuplakave dhe shputave është relativisht e shpeshtë te disa njerëz. Kjo është një dukuri e pakëndshme, kurse shkaku i vërtetë është i panjohur. Supozohet se e shkakton aktiviteti joadekuat i sistemit vegjetativ nervor dhe disa lloje të emocioneve.

2. Anhidrosis

Kryesisht është mungesë e trashëguar e gjëndrave të djersës, shpesh e lidhur me hipodontinë (zvogëlimin e numrit të dhëmbëve) dhe hipotrihinë (zvogëlimin e numrit të folikuleve të flokëve). Këtë bashkarisht e quajmë *displazion anhidrotik ektodermal*. Meqë djersitja u është e pamundur, pacientët me anhidrozë verës dhe gjatë aktivitetit fizik kanë temperaturë të lartë. Kjo është e përcjellur me simptomet e vazodilatimit periferik: me puls dhe frymëmarrje të shpejtuar, si dhe me predispozicion për hipotension. Lëkura e personit pa gjëndra të djersës është e thatë dhe e hollë, e mbuluar me luspa të thata. Në fytyrë mund të paraqiten teleangiektazitë. Sëmundja trashëgohet e lidhur për kromozomin X apo në mënyrë autosome dominante. Mungojnë gjëndrat e djersës, kurse numri i gjëndrave apokrine është i zvogëluar.

3. Hypohidrosis

Kjo është gjendje e tajimit të zvogëluar të djersës me lëkurë shumë të thatë. Hipohidroza mund të paraqitet gjatë disa sëmundjeve endokrine. Në sëmundjen e Adisonit (Addisson), zhvillohet për shkak të disbalansit elektrolitik, në miksedemë për shkak të ndryshimeve në lëkurë, kurse në diabetes insipidus për shkak të dehidratimit. Paraqitet edhe në disa sëmundje neurologjike, duke përfshirë polineuritisin e shkaktuar me alkoolizëm dhe me sëmundjen e sheqerit (me gjasë për shkak të dëmtimit të inervimit). Ndonjëherë mund të shkaktohet mbyllja e pjesërishme lokale e kanaleve

dalëse të gjëndrave te djersës, për shkak të parakeratozës apo ndryshimeve inflamatore. Pasojë e kësaj është lëkura e thatë meqë pakësohet tajimi i djersës. Shembuj të hipohidrozës së tillë janë psoriaza dhe neurodermiti.

B. SËMUNDJET NGJITËSE TË LËKURËS

Sëmundjet e lëkurës mund t`i shkaktojnë edhe bakteriet, këpurdhëzat, viruset dhe parazitet e ndryshëm. Te ne këto më së shpeshti janë stafilokoket, streptokoket, këpurdhëzat keratofile (dermatofitet), virusi *Herpes simplex* dhe *Acerus scabiei*.

1. Piodermitë

Këto janë infeksione të lëkurës, të shkaktuara kryesisht me stafilokoke dhe streptokoke. Forma më e shpeshtë është *impetigo contagiosa*. Zanafillën e sëmundjes e favorizon higjiena e dobët dhe ndërrimi i pH të sipërfaqes së lëkurës prej lehtë të thartë në alkalike, meqë mundëson grumbullimin e shkaktarëve në sipërfaqen e lëkurës. Dëmtimi i shtresës korneale, mundëson depërtimin e baktereve dhe vendosjen e tyre në epidermë, prej nga i marrin materiet ushqyese dhe shumëzohen. Helmet e tyre i dëmtojnë qelizat epidermale, kështu që në këto vende grumbullohen leukocitet e segmentuara. Mirëpo, proteinet-M të streptokokeve pengojnë fagocitozën, kështu që më në fund shkaktohet mëshikëza e tejdukshme dhe e qelbëzuar (pustula), erozioni dhe krusta. Infeksionin e shpejton aftësia e zvogëluar e fagocitozës, çrregullimi i imunitetit qelizor dhe veprimit të komplementit.

Impetigo streptokoksik, ndonjëherë mund të shkaktojë glomerulonefrit postinfektoz. Imunokomplekset e krijuara me lidhjen e toksineve streptokoksike dhe kundërtrupave mund të fundërrohen ndërmjet qelizave endoteliale dhe membranës bazale të kapilarëve në glomerule. Kjo ngjanë në fazën e sëmundjes kur ekziston teprica e toksinës (antigjenit), (çrregullim i tipit të sëmundjes së serumit).

2. Dermatomikozat

Këto janë sëmundje të lëkurës, të shkaktuara me këpurdhëza, te ne para së gjithash me dermatofitie: trihofitiet *(genus trihophyton)*, mikrosporiet *(g. microsporum)* dhe epidermofitiet *(epidermophiton floccosum),* si dhe mikozat e shkaktuara me myshqe (kandidozat etj.).

Këpurdhëzat përgjegjëse për patolologjinë e njeriut nuk përmbajnë pigmentet asimiluese, kështu që materiet ushqyese i marrin nga shtresa korneale e lëkurës, thonjëve, flokëve e ndonjëherë edhe të mukozave. Me këtë rast shkaktojnë ndryshime inflamatore. Kruarja (tajimi i histaminës), është simptom i rëndësishëm i dermatomikozave, kurse kur të krijohen ragadat dhe erozionet, manifestohen me dhembje. Në lëkurë mund të vërehet eritema, infiltrimi, luspat, erozioni, krustat e ndonjëherë edhe plasaritjet (rragadat). Këpurdhëzat mund të vërtetohen me shikim mikroskopik dhe me kultivim.

Nëse fokuset e këpurdhëzave ekzistojnë me javë apo edhe me muaj, në lëkurën largë nga fokuset mund të paraqiten ndryshimet inflamatore. Në to nuk mund të vërtetohen këpurdhëzat; i quajmë *mikide*, apo përgjithësisht *reaksionet id*. Mikidet sipas dukjes klinike janë të ndryshme: prej gungave të imëta (papula) deri te fokuset në formë të të hollave të metalta (*dermatitis numularis eczematoides*). Konsiderohet se këto fokuse të largëta, në të cilat nuk ka këpurdhëza shkaktohen me rrugë imunologjike. Nga vatra e këpurdhëzave lirohen antigjenet, të cilat në sistemin rajonal limfatik shkaktojnë përgjigje imunologjike të tipit të hershëm apo të vonshëm. Në vendet në lëkurë në të cilat ka ndodhur reaksioni midis antigjeneve të tilla me limfocitet përkatëse imune apo me kundërtrupa lirohen limfokinet, kurse kjo shkakton reaksion inflamator të lëkurës që klinikisht e shënojmë si mikid (fig. 31-5). Mikidet shpesh përcjellin dermatomikozat e shputës dhe trihofititë e thella në flokë.

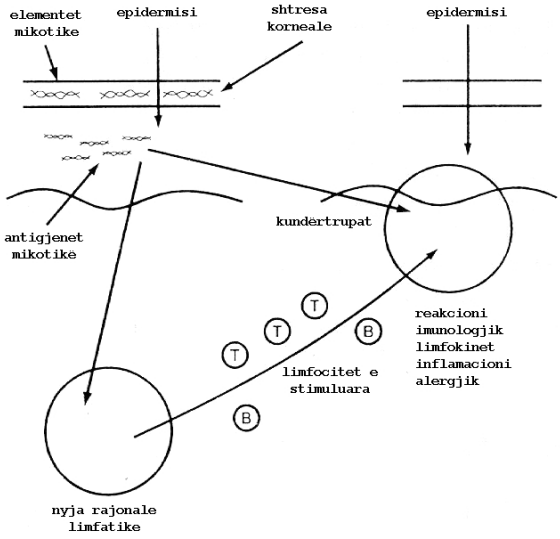


Figura 31-5. *Skema e zanafillës së mikidit, gjegjësisht alergidit në përgjithësi. Në pjesën e lëkurës që është larg prej fokusit paraqiten ndryshimet inflamatore, në të cilat nuk mund të gjenden këpurdhëzat.*

C. DERMATOZAT ERITEMATOZE

Sëmundja më e shpeshtë e këtij grupi është psoriaza (*psoriasis vulgaris*). Kjo është dermatozë eritroskuamoze, meqë shkakton papulla dhe pllaka të kuqe të mbuluara me luspa argjente (lat. *squama*). Vlerësohet se në vendet e zhvilluara të Evropës dhe të Amerikës Veriore më shumë se 1% të banorëve vuan nga psoriaza.

Etiopatogjeneza e psoriazës është shumë e ndërlikuar. Rol të rëndësishëm ka trashëgimi; në disa familje është i shprehur trashëgimi dominant. Mirëpo, në shumë familje të tjera, numri i pacientëve dallon nga vlerat teorike e kjo dëshmon mënyrën poligjenike të trashëgimit. Mendohet në disa parregullësi të sistemit endokrin, para së gjithash raporti hipofiza-gjëndra mbiveshkore; psoriaza jo rrallë paraqitet (gjendja e sëmundjes keqësohet) pas streseve psikike, lëndimeve apo sëmundjeve ngjitëse.

Shkak i drejtpërdrejtë i ndryshimeve të lëkurës në psoriazë është shumimi i shpejtuar i qelizave epidermale dhe shndërrimi i shpejtuar i qelizave të shtresës bazale në atë korneale; kjo normalisht zgjatë gati katër javë, kurse në psoriazë është katër herë më e shpejtë. Shkaku i vërtetë i sintezës së shpejtuar të ADN të qelizave epidermale nuk është i njohur. Ekspozimi i lëkurës së pacientëve me psoriazë rrezeve ultraviolete dëmton ADN dhe frenon sintezën e tij, kështu që aplikohet si njëra nga metodat e rëndomta të mjekimit.

IV. Lëkura si pasqyrë e sëmundjeve sistemike

Shumë sëmundje sistemike manifestohen në lëkurë. Ndryshimet në lëkurë mund të paraqiten njëkohësisht me ndryshimet në organet e brendshme, por edhe pak më vonë. Andaj, dukuria e simptomeve në lëkurë mund të sinjalizon ekzistimin e sëmundjes sistemike. Disa sëmundje sistemike manifestohen në lëkurë, për shkak se ajo është për disa arsye fispatologjike ind i cakut të tyre (urtikaria, disa shenja të autoimunitetit, sëmundjet eritematoze të lëkurës të shkaktuara me çrregullime imunologjike). Në disa sëmundje të tjera, ndryshimet në lëkurë janë vetëm një nga shumë grupe simptomesh (dermatozat paraneoplastike, çrregullimet cirkulatore).

A. SËMUNDJET ALERGJIKE TË LËKURËS

Sëmundjet alergjike të lëkurës te njerëzit janë mjaft të shpeshta. Këtu bëjnë pjesë dermatiti kontakt alergjik, dermatiti atopik (neurodermitis), ekzantemat medikamentoze, edema angioneurotike, reaksioni në therrjen e insekteve, prurigo etj.

Shpesh bëhet pyetja pse reaksionet alergjike më së shpeshti ngjajnë pikërisht në lëkurë, apo çfarë pasoja të rënda do të pasonin sikur reaksionet të cilat i shkaktojnë ekzantemat medikamentoze do të ngjanin p.sh.: në miokard, apo në mbështjellësat e trurit. Në këtë moment, në këtë pyetje nuk ka përgjegje definitive, por mund t`i japim disa fakte të cilat me gjasë i kontribuojnë reaktivitetit të posaçëm të lëkurës. Së pari, në epidermis gjenden qeliza të shumta të Langerhansit, detyrë e të cilave është njohja e antigjeneve që arrijnë në epidermis dhe prezentimi i tyre limfociteve T. Së dyti, në shtresën papilare të dermisit ka shumë bazofile indore, të cilat mund t`i lidhin imunoglobulinet E. Së treti, rrjeta e zhvilluar kapilare në shtresën papilare të dermisit ua mundëson limfociteve T, kundërtrupave dhe substancave biologjikisht aktive hyrjen e shpejtë në lëkurë. Së fundi, me rrugët e shumëta limfatike, antigjenet apo informatat për to mund të arrijnë shpejtë deri te qelizat imunologjike në nyjet limfatike.

1. Dermatiti alergjik kontagioz

Më së shpeshti i përfshinë pjesët e pambuluara të trupit, kurse mund të zhvillohet si akut, subakut dhe kronik. Shkak është sensibilizimi i tipit të vonshëm në haptene (alergjene) të ndryshme nga ambienti. Disa nga haptenet më të shpeshtë në kushtet tona janë kromatet (çimentoja, lëkura, detergjenti), nikeli (procesi i galvanizimit, stolitë, gjërat e metalta), formalina (plastika, letra, shamponët, pastat për dhëmbë, fungicidet, tekstili i përpunuar me preparate të formalinës që të mos ndrydhet), parafenilendiamina (ngjyrat për flokë dhe gzofa, procesi i regjies, procesi i vullkanizimit), prubalzami (preparatet e ndryshme të stomatologjisë, parfumet, sapunet, korja e portokallit). Alergjenet proteinike, të cilat mund të shkaktojnë dermatit (kryesisht te fëmijët e vegjël), janë proteinet të të bardhët e vesë, leshit dhe mëndafshit.

Qelizat më të rëndësishme në procesin e sensibilizimit janë limfocitet T. Në sensibilizim bëjnë pjesë qelizat e Langerhansit, të cilat haptenin ia prezentojnë limfociteve T. Për aktivizimin e limfociteve është e nevojshme edhe pjesëmarrja e interleukinës 2, krijimi i së cilës varet nga prezenca e interleukinës 1; këtë të fundit mund ta tajojnë keratinocitet. Dermatiti fillon kur në epidermis apo në afërsi të kapilarit të shtresës papilare të dermisit mes veti reagojnë antigjenet dhe limfocitet T, të stimuluar në mënyrë specifike. Pas kësaj lirohen limfokinet e edhe më tej grumbullohen limfocitet T specifike; zhvillohet edema e epidermisit (spongioza) dhe shtresës papilare të dermisit (fig. 31-6), shtresat në të cilat vijon reaksioni imunologjik.

2. Urtikaria

Urtikaritë krijohen kur plazma për shkak të përshkueshmërisë së shtuar të kapilarëve në shtresën papilare të dermisit, depërton në indin përreth dhe krijon edemën. Shkak është lirimi i histaminës nga bazofilet indore, të cilat normalisht gjenden në afërsi të kapilarëve dhe adnekseve të lëkurës; mikroskopikisht kjo manifestohet si degranulim i bazofileve. Kruarja që përcjellë urtikarien shkakton lirimin e histaminës. Bazofilet indore pos histaminës përmbajnë edhe substanca të tjera biologjikisht aktive (heparina, serotonina, bradikinina, substanca me veprim të ngadalshëm dhe encimet proteolitike, shih kapit. e 10-të),

që po ashtu mund të marrin pjesë në zhvillimin e urtikaries. Sipas mekanizmave të cilët shkaktojnë lirimin e këtyre mediatorëve kimikë, dallojmë disa lloje të urtikaries.

a) Urtikaria alergjike

Kjo është forma më e shpeshtë e urtikaries. Mund ta shkaktojnë haptenet (medikamentet, aditivat e ushqimit), të cilët në organizëm shëndërrohen në antigjenet e plota apo në antigjenet e vërteta (përbërësit e ushqimit, antigjenet inhalatore apo mikrobiale). Në zhvillimin e urtikaries alergjike vend i rëndësishëm i takon çrregullimeve digjestive (gastriti, hipaciditeti, ahilia, kolitet), të cilat e mundësojnë absorbimin në zorrë të molekulave më të mëdha peptidike.

Bazuar në mekanizmat imunologjike, duhet dalluar tri forma të sëmundjes.

Reaksioni urtikarial i tipit të hershëm, rëndom manifestohet disa minuta pas kontaktit me antigjenin; histamina lirohet pasi që antigjeni ka reaguar me IgE të lidhur për bazofilet indore (tipi I). *Reaksioni urtikarial i tipit të vonshëm* manifestohet pas 8-36 orë; mekanizmi tani për tani nuk është i sqaruar, me gjasë edhe në këto reaksione janë të rëndësishme kundërtrupat e klasës IgE. *Reaksioni i tipit të sëmundjes së serumit* manifestohet 7-11 ditë pas kontaktit me antigjenin; në manifestimin e tij rol të rëndësishëm kanë imunokomplekset (tipi III).

b) Urtikaria medikamentoze joalergjike

Zë fill pas aplikimit të disa medikamenteve (opiateve, acidit acetilsalicilik, disa anestetikëve), shtesave të ushqimit (azo-ngjyrat), apo mjeteve diagnostike (mjetet e kontrastit të rentgenit, p.sh: acidet trijod benzoike). Nuk mund të vërtetohen kundërtrupat specifikë, kështu që konsiderohet se shkaktarë janë mekanizmat joimunologjikë (pseudoalergjia). Supozohet përgjithësisht se bashkëdyzimet e përmendura apo metabolitet e tyre çrregullojnë veprimin normal të disa sistemeve enzimatike. Në konsiderim vjen p.sh: veprimi i acidit acetilsalicilik në trombocite nga të cilat mund të lirohen substancat vazoaktive, apo veprimi i drejtëpërdrejtë i ndonjë medikamenti në mastocite.

Urticaria cholinergica zë fill ndoshta për shkak të çrregullimit të zbërthimit të acetilkolinës, të cilën mund ta arrijmë me injektimin intradermal të acetilkolinë-kloridit. Manifestohet pas angazhimit me djersitje.

Urticaria e calore, zë fill për shkak të kontaktit me ujë të ngrohtë, ajrin e ngrohtë e të ngjashme; ndonjëherë mund të trashëgohet.

Urticaria e frigore është e shpeshtë; pas ekspozimit ajrit apo ujit të ftohtë në vendin e prekjes (tipi i kontaktit), e ndonjëherë edhe në vendet më të largëta (tipi refleksiv), lajmërohen urtikat. Tipi i trashëgimit autosom dominant është i rrallë, më i shpeshtë është tipi i fituar. Mekanizmat patogjenë, nuk janë sqaruar; në disa shembuj është vërtetuar roli i IgG, kurse në të tjerët mendohet në ndieshmërinë e shtuar të nervave të lëkurës në të ftohtë, ndjeshmërinë e shtuar në acetilkolinë, apo ndieshmërinë e shtuar të mastociteve në të ftohtë. Të gjitha këto mund të shkaktojnë lirimin e histaminës, kininës dhe substancave të tjera biologjikisht aktive. Ndonjëherë manifestimi i urtikaries në të ftohtë lidhet me infektet fokale, me infestime, me parazitet e zorrëve (askaris) apo me alergjinë në përbërësit e ushqimit. Këtë lloj të urtikaries, mund ta shkaktojë edhe krioglobulinemia (shih kapit. e 24-të, IV. C2.). (Në +4 ºC sedimentohen proteinat, për të cilat konsiderohen se janë komplekse të antigjeneve dhe kundërtrupave apo vetëm të kundërtrupave). Ndonjëherë shkak i urtikaries në të ftohtë është afiniteti i shtuar për lirimin e histaminës nga mastocitet. Përmenden edhe koncentrimet e zvogëluara të C_1-inkibitorit. Sëmundjen mund ta vërtetojmë në atë mënyrë që pjesët e veçanta të trupit i ekspozojmë 5-20 minuta ujit të akullt, apo duke vendosur për disa sekonda deri në disa minuta akullin prej CO_2 në lëkurë.

Urticaria mechanica, manifestohet në vendin e shtypjes apo goditjes: zhvillohet eritema urtikariale apo urtika. Duket se për shkak të shtypjes mekanike, lirohet histamina dhe substancat tjera biologjikisht aktive.

Urticaria vasculitis mund të jetë shkak i disa urtikarieve kronike; është karakteristikë se ndryshimet e veçanta të lëkurës zgjasin deri 72 orë. Pos këtyre mund të manifestohen edhe dhembja apo të ajurit e nyjeve, dhembjet në bark, apo rritja e nyjeve limfatike. Shkak janë ndryshimet inflamatore të kapilarëve dhe venulave të shkaktuara me imunokomplekse. Në preparatet histologjike në muret e enëve te vogla të gjakut shihet fibrina, leukocitet dhe bërthamat e zbërthyara leukocitare (vaskuliti leukocitoklastik).

B. NDRYSHIMET ERITEMATOZE TË SHKAKTUARA ME FAKTORËT IMUNOLOGJIKË (REAKCIONET-ID)

Nëse në trup për një kohë më të gjatë ekziston një fokus parësor, në lëkurë mund të paraqiten eritemet, më fortë apo më dobët të përshkuar me qelizat inflamatore. Në këto ndryshime të lëkurës, nuk ka shkaktarë të cilët mbajnë fokusin parësor inflamator. Shembull klasik i reakcionit të tillë inflamator janë tuberkulidet (shkurt id-et), të cilat paraqiten krahas ekzistimit të fokusit tuberkular, më së shpeshti në mushkëri apo gjëndra limfatike. Mekanizmat e ndryshimeve të tilla nuk janë plotësisht të sqaruara; konsiderohet se në vatrat parësore krijohen antigjenet, të cilat shkaktojnë përgjigjen imunologjike. Nëse reaksioni i mëvonshëm midis antigjeneve të tilla dhe kundërtrupave apo limfociteve imune ngjanë në lëkurë, atëherë lirohen limfokinet apo substancat tjera të cilat shkaktojnë inflamacion, gjegjësisht reaksion-id (fig. 31-6). Vatër e tillë parësore mund të jenë sinuset, granulomi i dhëmbit, infeksionet me kepurdhëza apo infeksionet me piokoke.

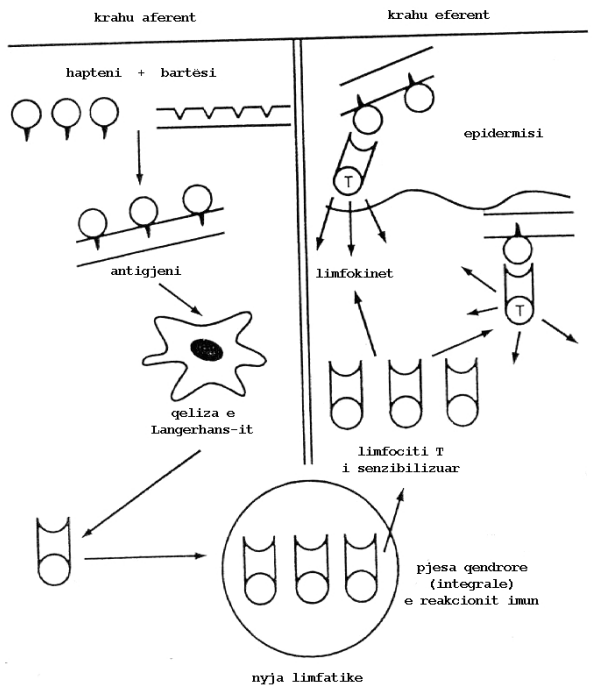


Figura 31-6. *Mekanizmat fispatologjikë të zanafillës së dermatitit alergjik kontagioz. (Për thjeshtim të pasqyrës, nuk është treguar lidhshmëria e njohjes së antigjeneve të huaja dhe antigjeneve të veta të përputhshmërisë indore, shih kapit. e 14-të, I).*

Relativisht shpesh id-reaksionet e lëkurës kanë formën e metelikëve (dermatitis numularis eczematoides), apo të nyjeve të inflamuara në nëngjunj (erythema nodosum).

C. SËMUNDJET AUTOIMUNE TË LËKURËS

Sëmundjet autoimune, të cilat kryesisht manifestohen në lëkurë janë lupus erythemasus sistemik apo diskoid, sclerodermia systhemica, dermatomyositis dhe disa forma të artritit reumatoid. Karakteristika themelore e ngjarjeve autoimune është reagimi i disa imunoglobulineve apo limfociteve imune me përbërësit e indeve të veta. Shumë pyetje mbi etiopatogjenezën e këtyre sëmundjeve tash për tash mbesin akoma të pasqaruara (shih kapit. e 14-të, III. B.).

Në zanafillën e këtyre sëmundjeve, vend të rëndësishëm zë predispozita gjenetike: është e njohur se sëmundjet autoimune më shpesh manifestohen në familjet e caktuara. Me përcaktimin e sistemit antigjenik HLA është treguar se bartësit e antigjeneve DR3 dhe 4, më shpesh lëngojnë nga lupus erythematosus (LES). Në patogjenezën e LES janë të rëndësishme ngacmimet e shpeshta me disa antigjene (virusët, streptokoket, medikamentet e ndryshme), si dhe predispozita e shtuar e pacientëve për krijimin e imunoglobulineve dhe imunokomplekseve, të cilët deponohen midis membranës bazale dhe qelizave endoteliale të kapilarëve në glomerulet e veshkëve dhe lëkurë. Imunokomplekset inaktivizojnë sistemin e komplementit dhe leukocitet polimorfonukleare; enzimet nga leukocitet e segmentuara veprojnë në imunokomplekse, ndryshojnë strukturën e tyre kimike dhe kështu fillojnë ngjarjet autoimune. Rol të rëndësishëm kanë rrezet-UV, të cilat mund të denatyrojnë ADN ashtu që ky të fitojë veti antigjenike dhe të shkaktojë krijimin e autokundërtrupave. Disa mendojnë se veprimi i dëmshëm i dritës-UV konsiston në zbulimin e antigjeneve të ndara në rajonin e membranës bazale, që mund të shkaktojë krijimin e autokundërtrupave.

Shkak i drejtëpërdrejtë i dëmtimeve të lëkurës është deponimi i imunokomplekseve në membranën bazale të epidermisit dhe në muret e kapilarëve të lëkurës. Kapilarët dilatohen dhe bëhen më të përshkueshme për plazmën, eritrocitet dhe leukocitet. Kjo shkakton simptomet e njohura në lëkurë.

Ç. DERMATOZAT PARANEOPLASTIKE

Me dermatozat paraneoplastike (shih kapit. e 19-të, IV. E.) kuptojmë ndryshimet në lëkurën e pacientëve, pranë tumorit ekzistues malinj në organizëm, kurse vet ato nuk janë malinje. Nocioni dermatozat paraneoplastike bazohet para së gjithash në vështrimet klinike, kurse mekanizmat të cilat i shkaktojnë nuk janë akoma të studiuar sa duhet. Përmendet veprimi toksik i qelizave tumorale, mekanizmat autoimunë të filluar me paraqitjen e antigjeneve të ndryshuara në sipërfaqen e qelizave tumorale, krijimi i substancave tromboplastike (prokoagulative) dhe veprimi i imunokomplekseve. Mekanizëm i mundshëm është edhe tajimi ektopik i hormoneve apo polipeptideve, të cilët veprojnë sikur hormonet. Në të vërtetë, tumorët malinjë mund të tajojnë substanca, të cilat sipas veprimit të tyre janë të ngjashme me ACTH, MSH, gonadotropinet apo PTH (shih kapit. e 9-të, I. A.2.). Në pacientët, në të cilët procesi malinj ka çrregulluar mekanizmat imunologjikë janë të shpeshta infeksionet me agjenset biologjike: me myshqe, viruse dhe me disa baktere. Mirëpo, shumica e autorëve këto sëmundje ngjitëse nuk i klasifikojnë në dermatoza paraneoplastike.

Ndryshimet e lëkurës, të cilat i shënojmë si dermatoza paraneoplastike janë shumë të ndryshme dhe nuk janë specifike as për nga dukja, as për nga tumori, pranë të cilit zhvillohen. Më të rëndësishmet janë: 1. Çrregullimet e keratinizimit (acanthosis nigricans, ihtioza e fituar); 2. Sëmundjet alergjike të lëkurës (prurigo subacuta, urticaria); 3. Sëmundjet autoimune të lëkurës (dermatomyositis); 4. Dermatozat bulloze (pemphigoid bullosus) dhe 5. Kruarja, e cila është simptom relativisht i shpeshtë, posaçërisht pranë limfogranulomit të Hoçkinit (Hodgkin) dhe disa karcinomave.

D. NDRYSHIMET NË LËKURË QË SHKAKTOHEN ME ÇRREGULLIMIN E QARKULLIMIT TË GJAKUT

Ndryshimet në lëkurë mund të shkaktohen me çrregullimin e qarkullimit të gjakut në arterie, vena dhe kapilarë.

Qarkullimi arterial mund të zvogëlohet për shkak të kontrahimit të sforcuar të arterieve apo arterioleve, si dhe për shkak të proceseve patologjike në muret e tyre. Klinikisht këto ndryshime manifestohen në formë të eritemeve të ndryshme (skuqje, p.sh: lëkura e marmorizuar ka lara të kuqe), zbehjeve të lëkurës, ulcerimeve dhe gangrenave.

Çrregullimet më të shpeshta të qarkullimit venoz janë venat e zgjeruara. Këto janë variceset. Manifestohen atëherë kur dështojnë faktorët e funksionimit normal të qarkullimit venoz të ekstremiteteve të poshtme: kontraksionet e muskujve të nëngjurit (pompa muskulare), forca shtytëse e zemrës, forca thithëse (ndryshimet e shtypjes abdominale dhe intratorakale), veprimi i drejtë i valvulave dhe sistemit të ligamenteve të shputës (p.sh.: forma e rregullt e shputës). Varikset nuk shkaktojë ndryshime inflamatore të lëkurës, derisa nuk zë fill ngecja e gjakut në mikroqarkullim.

Shkak mjaft i shpeshtë i çrregullimeve të qarkullimit që shkaktojnë ndryshime në lëkurë janë inflamacionet e enëve të imëta të gjakut, arterioleve, kapilarëve dhe venulave. I quajmë vaskulite. Mund të jenë të shkaktuara me helme, me imunokomplekse, me mekanizma të ndryshëm imunologjikë, me çrregullim të koagulimit etj. Ndryshimet mund të jenë kryesisht akute në formë të vaskulitit leukocitoklastik, apo kryesisht kronike në formë të granulomave. Pasojat e ngjarjeve inflamatore në lëkurë manifestohen me ekzantemë, eritemë (skuqje), purpurë (njollat për shkak të ekstravazimit të eritrociteve), granulomat e ndryshme (nyjet) apo madje edhe me nekrozë.

V. Baza fispatologjike e testeve të lëkurës

Gjendjen funksionale të lëkurës, gjegjësisht natyrën e ndryshimeve patologjike mund ta vlerësojmë me testet e ndryshme. Për shkak të ndërtimit të ndërlikuar dhe tash për tash proceseve biologjike vështirë të matshme në lëkurën e sëmurë, testet e lëkurës kryesisht janë më pak të sakta se sa p.sh.: testet biokimike të serumit të gjakut.

A. TESTET MEKANIKE TË LËKURËS

Funksionet mekanike të lëkurës, vështirë maten në lëkurën e njeriut të gjallë, kështu që matjet e tilla kryesisht janë bërë në lëkurën e të vdekurve. Është matur p.sh. fortësia e lëkurës; ajo ndryshon varësisht nga mosha prej 0,25 – 0,30 kp/mm^2 (foshnja tremujore) deri në 1,61 kp/mm^2 (të rrituri prej 50 vjetësh). Moduli i elasticitetit po ashtu ndryshon varësisht nga mosha prej 2,9 te foshnjet, 6,7 te njerëzit e rinj e deri në 8,1 te personat më të vjetër se 50 vjet (gjegjësisht, elasticiteti i lëkurës me moshë zvogëlohet).

B. TESTET IMUNOLOGJIKE TË LËKURËS

Në diagnostikën e sëmundjeve të lëkurës përdoret përcaktimi kuantitativ i imunoglobulineve G, M dhe A, përcaktimi i imunoglobulineve të gjithëmbarshme dhe specifike, testi i degranulimit të bazofileve, testi i transformimit limfoblastik dhe testet tjera in vitro. Të gjithë ekzekutohen me përbërësit e gjakut, meqë tash për tash në diagnostikën imunologjike nuk përdoren testet in vitro me përbërësit e lëkurës.

1. Testet imunologjike in vitro

Kundërtrupat antinukleare i gjejmë në plazmën e pacientëve me sëmundje autoimune. Për përcaktim, e përdorim aftësinë e tyre të lidhjes për bërthamat e indeve të ndryshme. Me përdorimin e kundërserumeve të shënuara me ngjyra fluoreshente, mund të bëhen të dukshme. Është e mundur të përcaktohet titri i tyre në serum.

Testi i qelizave lupus erythematosus (LE) (fig. 31-7), në mënyrë indirekte e vërteton praninë e faktorit-LE (kundërtrupit antinuklear) në gjak. Testi pozitiv i qelizave LE është mjaft karakteristik për lupusin eritematoz sistemik.

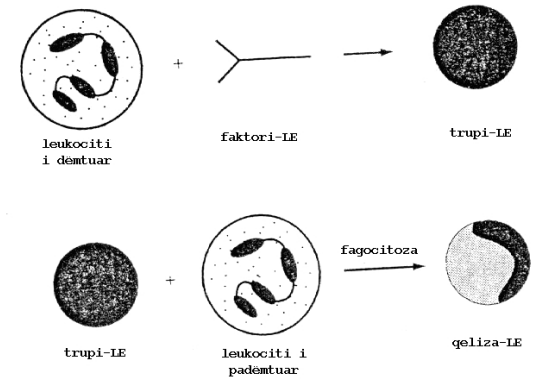


Figura 31-7. *Krijimi i qelizave LE. Kjo është leukociti i gjallë, i cili i ka fagocituar të ashtuquajturat trupëzat LE. Këto trupëza krijohen ashtu që me qëndrimin e gjakut në temperaturën e dhomës dëmtohen leukocitet, të cilat pastaj i ekspozohen gjakut të të sëmurit, i cili përmbanë faktorin LE (kundërtrupin kundërnuklear). Ky faktor hyn në leukocitin e dëmtuar ku sulmon bërthamën dhe krijohet trupëza LE të cilën e fagocitojnë leukocitet e pacientit.*

Kundërtrupat kundër ADN përcaktohen nga serumi i gjakut. Në test shfrytëzohet aftësia e tyre për t'u lidhur për organelen e protozoes Crithidia lucilliae, me ç'rast prezencën e tyre e vërtetojmë me metodën imunoflu-oreshenete.

2. Testet imunologjike in vivo (testet e lëkurës)

Testi me leckë (testi epikutan), është njëra nga procedurat më të vjetra diagnostike, dermatologjike për vërtetimin e tejndieshmërisë alergjike të tipit të vonshëm (dermatiti kontakt alergjik). Në lëkurën e pandryshuar vendosim sasinë e vogël të alergjenit (haptenit). Është me rëndësi që koncentrimet e këtyre substancave të jenë aq të vogla sa të mos veprojë në mënyrë toksike, por që megjithatë të mjaftojnë që në personat e sensibilizuar të shkaktojnë reaksionin alergjik të tipit të vonshëm (rëndom 1-2% në bazament vazelinik apo tjetër). Në të vërtetë me testin epikutan artificialisht shkaktojmë dermatitin e lehtë dhe lokal kontagioz alergjik. Intensiteti i reaksionit pozitiv të lëkurës vlerësohet sipas intensitetit të eritemës, papullës apo papullovezikulës lokale pas 48 deri 72 orëve. Në praktikën klinike, rëndom nuk përdoren testet e veçanta, por vargu i testeve. Vargu standard përfshinë 15 deri 25 substanca, të cilat më shpesh shkaktojnë sensibilizimin e punëtorëve në profesione të veçanta apo në degët ekonomike (profesioni frizero-kozmetik, profesioni makino-mekanik, industria e gomës, industria e drurit).

Testet intradermale më së shumëti vërtetojnë tejndieshmërinë e tipit të hershëm. Me reaksionin e lëkurës në injektimin intradermal të sasive të vogla të pluhurit të shtëpisë, qimeve të kafshëve, puplave, polenit dhe substancave të tjera, vërtetojmë prezencën e kundërtrupave specifikë IgE. Testi pozitiv intradermal manifestohet me urtikë dhe eritemë, manifestohen në vendin e injektimit rendomë pas 20 minutave.

Testi me therrje (prick test) dhe *testi me gërvishtje* (testi i skarifikimit), po ashtu shërbejnë për vërtetimin e tejndieshmërisë së tipit të hershëm. Përdoren kryesisht për fëmijë, por edhe për të rritur, po qe se ekziston frika se me testimin intradermal do të shkaktonim reaksion të përgjithshëm.

C. TESTET BIOKIMIKE TË LËKURËS

Testi i rezistencës alkaline bëhet në atë mënyrë që në sipërfaqen e lëkurës vihen pikat e NaOH 0,5 M në distancë kohore prej 10 min. Nëse aftësia puferike e sipërfaqes së lëkurës është normale, pas tri pikimeve nuk paraqitet reaksioni inflamator. Testi nuk është i sigurt, kështu që përdoret rrallë herë .

Lipidet e gjithëmbarshme në sipërfaqen e lëkurës mund të përcaktohen relativisht thjeshtë kolorimetrikisht. Sasia e lipideve të tilla në sëmundjet seboroike të lëkurës dhe në disa sëmundje neurologjike janë të rritura, kurse në dermatitet kronike të zvogëluara.

Testet biokimike me lëkurë dhe përbërësit e saj sot përdoren shumë rrallë. Mirëpo, në të ardhmen me gjasë do të përdoret më shumë, posaçërisht për shkak të dallimit të genodermatozave (sëmundje të lëkurës, të kushtëzuara gjenetikisht). Shembull është aktiviteti i zvogëluar i arilsulfatazës C dhe sulfatazës steroide në kulturat e fibroblasteve dhe qelizave epidermale të pacientëve me sëmundjen e trashëguar të lëkurës ichtyosis vulgaris.

Ç. TESTET HISTOPATOLOGJIKE

Shikimi i lëkurës së ndryshuar me mikroskopin me dritë është procedurë e shpeshtë diagnostike. Pos ngjyrosjes rutinore me hematoksilinë dhe eozinë, mund të aplikohen ngjyrosjet e veçanta dhe procedurat histokimike. Për vlerësime më të sakta përdoren prerjet gjysmë të holla dhe teknika elektronomikroskopike.

Imunofluoreshenca e drejtpërdrejtë e lëkurës bëhet në atë mënyrë që pjesa e prerë e lëkurës ngrihet dhe prehet me histokriotom. Me kundërserum të shënuar (ngjyrat fluoreshente), mund të vërtetohen shtresat e imunoglobulineve në rajonin e membranës bazale të epidermisit, në rrjetat e kapilarëve dhe muret e kapilarëve.

D. DIAGNOSTIKA CITOLOGJIKE

Ekazaminohen qelizat e epidermisit, si dhe qelizat inflamatore të lëkurës. Me shikimin e strishove të fiksuara dhe të ngjyrosura nga fundi i mëshikëzave, mund të vërtetohen grumbujt e qelizave të ndara epidermale (qelizat akantolitike), karakteristikë për pemfigus (sëmundje e rëndë e lëkurës në të cilën në lëkurë krijohen mëshikëzat tipike). Në strishot e mëshikëzave të shkaktuara me viruse, mund të gjenden qelizat me bërthama të mëdha jo të rregullta, qeliza me më shumë bërthama, e ndonjëherë edhe qeliza me inkluzione. Prej infiltrateve të lëkurës me qeliza limfatike mund të ndahen qelizat karakteristike, e kjo ndihmon në përcaktimin e diagnozës.

32

Çrregullimet e funksionit motorik dhe senzorik të sistemit nervor

Përmbajtja

I. Fispatologjia e transmetimit nervor (Z. Llackoviq) 860
A. ÇRREGULLIMET E PËRÇUARJES NERVORE 860
B. ÇRREGULLIMET E NEUROTRANSMITORËVE 860
C. ÇRREGULLIMET E RECEPTORËVE 861
1. Ndryshimet e receptorëve për shkak të krijimit të kundërtrupave kundër molekulave të receptorëve 862
2. Ndryshimet jatrogjene të receptorëve 862
a) Diskinezia e vonshme (tardive) 862
b) Varshmëritë 863
c) Çrregullimet e receptorëve dhe sëmundjet psikike 863
II. Çrregullimet neuromuskulare (A. Jushiq) 863
A. ÇRREGULLIMET E PUNËS SË NJËSISË MOTORIKE 863
1. Çrregullimet e motoneuronit periferik 864
a) Prerja e nervit 865
b) Shkatërrimi i qelizave ganglionale 865
c) Demijelinizimi 865
2. Çrregullimet e lidhëses neuromuskulare 866
3. Çrregullimet e qelizës muskulare 867
B. ÇRREGULLIMET E INERVIMIT SENZORIK TË MUSKULIT DHE TË ORGANIZIMIT TË LËVIZJES 867
III. Çrregullimet motorike nervore (M. Relja) 868
A. RRUGA KORTIKOSPINALE DHE ÇRREGULLIMET E SAJA 868
B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË GANGLIONEVE BAZALE 869
1. Sindromi akineto-rigjid 870
2. Koreatozat dhe diskinezitë 870
C. ÇRREGULLIMET E KONTROLLIT CEREBRAL 871
IV. Fispatologjia e epilepsisë (F. Hajnshek) 871
A. FAKTORËT EPILEPTOGJENË 871
B. BAZA FIZIOLOGJIKE E EPILEPTOGJENEZËS 872
C. NDRYSHIMET JONIKE EPILEPTOGJENE 873
V. Çrregullimet ndiesore nervore (N. Zurak) 874
A. ÇRREGULLIMET PERIFERIKE NDIESORE 874
1. Shkaqet fizike të çrregullimeve periferike ndiesore 874
a) Shkallët e dëmtimit mekanik të nervit 874
b) Shpërndarja e rënieve ndiesore periferike 874
2. Neuropatitë dhe polineuropatitë 875
B. ÇRREGULLIMET QENDRORE NDIESORE 876
1. Dëmtimet e palcës kurrizore 876
2. Sindromi talamik 877
3. Senzacionet fantome 878
C. ÇRREGULLIMET E SISTEMEVE SPECIALE SENZORIKE 878
1. Të pamurit 878
a) Çrregullimet e funksionit të nervit optik 878
b) Çrregullimet e funksionit të hiazmës optike, traktusit dhe radiacionit 878
c) Çrregullimet e funksionit të kores optike 879
2. Të dëgjuarit 880
a) Sëmundja e nervit të dëgjimit 880
b) Sëmundjet e rrugës qendrore të dëgjimit 880
3. Ndiesia e drejtpeshimit 881
a) Sëmundjet e nervit vestibular 882
b) Sëmundjet e rrugëve qendrore vestibulare 882
VI. Baza fispatologjike e testeve të funksioneve motorike dhe senzorike të sistemit nervor qendror (Z. Mubrin) 882
A. DUKURITË FISPATOLOGJIKE NEUROLOGJIKE 883
B. TESTET PËR VLERËSIMIN E GJENDJES FUNKSIONALE 884
1. Sistemi motorik 884
a) Ekzaminimi i tonusit muskular 884
b) Forca muskulare 886
c) Harmonizimi, të ecurit dhe mbajtja e drejtëpeshimit 886
ç) Lëvizjet e pavullnetshme 888
2. Sistemi senzorik 888
a) Testimi i ndiesive 888
b) Baza fispatologjike e shenjave të dëmtimit të sistemit ndiesor 888

Çrregullimet e strukturës dhe integritetit fizik të sistemit nervor (kryesisht çrregullimet fizike), janë sëmundjet më të shpeshta të sistemit nervor dhe me gjasë shkaqet më të shpeshta të invaliditetit dhe vdekjes. Fispatologjia e tyre dhe pasqyra klinike, para së gjithash varen nga lokalizimi, gjegjësisht nga funksioni i pjesës së përfshirë të sistemit nervor. Sipas zanafillës së tyre, dëmtimet fizike të sistemit nervor nuk dallojnë dukshëm nga dëmtimet e indeve apo organeve të tjera. Çrregullimet e tilla në mënyrë ngusht specifike, mund të përfshijnë vetëm një pjesë të sistemit nervor dhe të kenë simptome relativisht të thjeshta. Për shembull, në sëmundjen e Hirschprung-ut (megakolloni aganglional), në pleksusin e Meissner-it dhe Auerbach-ut nuk ka qeliza ganglionale vetëm në një pjesë të kollonit; në sëmundjen relativisht të rrallë që trashëgohet në mënyrë autosome recesive, disautonominë familjare (sindromi i Riley-Day-it), është i dëmtuar sistemi nervor vegjetativ, në të cilin mbizotëron çrregullimi i zhvillimit të neuroneve adrenergjike; në sëmundjen e Parkinsonit, është e

dëmtuar para së gjithash substantia nigra etj. Përkundër këtyre lokalizimeve jospecifike, tumoret, lëndimet, çrregullimet vaskulare, sëmundjet demilijenizuese e të ngjashme, mund të kenë lokalizime shumë të ndryshme dhe, varësisht nga vendosja e madhësia, mund t`i dëmtojnë funksionalisht pjesët e ndryshme të sistemit nervor.

Çrregullimet molekulo-biokimike të sistemit nervor, shpesh janë jospecifike për këtë sistem, gjegjësisht zënë fill si pasojë e ndonjë çrregullimi të gjeneralizuar në organizëm. Çdo ndryshim më i dukshëm i ambientit të brendshëm, shprehet edhe në funksionin e sistemit nervor qendror. Marrja e sasive të tepruara edhe të ujit të rëndomt, mund të shkaktojë edemën e trurit. Sëmundjet e shumëta deficitare (hipovitaminozat) dhe metabolike, do të shkaktojnë çrregullime të sistemit nervor, natyrisht ndonjëri prej këtyre çrregullimeve mund të mbizotërojnë, për shembull retardimi psikik në fenilketonuri, sëmundja e Hartnup-it, galaktozemia, fruktozuria, gargoilizmi, pelagra etj. apo ataqet epileptike në rastin e çrregullimit të metabolizmit të karbamideve. Grupin posaçërisht të madh të çrregullimeve metabolike e përbëjnë lipidozat.

I. Fispatologjia e transmetimit nervor

Dëmtimet më të rëndësishme të transmetimit nervor, janë dëmtimet e atyre proceseve të cilat janë funksionalisht specifike për qelizat nervore. Këto janë proceset e *bartjes* (me potencial akcional), *dhënies* (me neurotransmitor) dhe *marrjes* (me receptor) të informatës.

A. ÇRREGULLIMET E PËRÇUARJES NERVORE

Është e kuptueshme se ndryshimet e mëdha të përqëndrimit të Na^+ dhe K^+ në organizëm, mund të çrregullojnë ngacmueshmërinë e membranës qelizore. Në këtë grup të çrregullimeve, bënë pjesë dobësimi muskular në hiperaldosteronizëm, në paralizën hipokaliemike dhe hiperkaliemike e të ngjashme.

Nëpër membranën qelizore, jonet barten nëpër kanalet speciale jonike. Disa kanale jonike janë të lidhur për receptorët neurotransmitorë dhe ngacmohen në mënyrë parësore me rrugë kimike, ndërsa të tjerët janë të rregulluar me vet tensionin (potencialin) e membranës qelizore. Konsiderohet se kanalet jonike janë të ndërtuara prej proteinave dhe se në vete përmbajnë pore, madhësia e të cilave mund të ndryshohet me ndryshimin e konformacionit të asaj proteine. Për shembull, kanali jonik për kalciumin është glukoproteinë e cila në ndërtimin e vet përmbanë edhe jone metalike (vlerësohet se masa molekulare është rreth 140.000). Në këto kanale, në mënyrë specifike lidhen antagonistët e kalciumit (bashkëdyzimet, të cilat pengojnë hyrjen e tij në qelizë: verapamilli, nifedipina, nimodipina). Ekzistojnë disa barëra, gjegjësisht helme, të cilat lidhen për kanalet tjera jonike. Në disa vende, rëndësi medicinale kanë helmimet me *saksitoksinë* dhe *tetrodotoksinë*, substanca të cilat në mënyrë specifike bllokojnë kanalet e Na^+ dhe K^+. Helmimet me saksitoksinë, të cilat janë të rënda e shpesh edhe vdekjeprurëse, shkaktohen me marrjen e llojeve të ndryshme të guacave, atëherë kur ato janë ushqyer me planktonën e veçantë (*dinoflagelate Gonyaulaks*). Helmimi shpesh paraqitet në epidemi të vogla, të cilat janë vështirë të parashikueshme, meqë helmi nga planktonet paraqitet në guacat e freskëta, që përndryshe përdoren për ushqim. Helmimi me tetrodotoksinë zë fill pas marrjes së një lloj peshku (angl. puffer fish), barku i të cilit përmbanë këtë helm. Përkundër kësaj, ky lloj peshku në Japoni konsiderohet si ëmbëlsirë. Bllokimi i kanaleve jonike Na^+ dhe K^+ me saksitoksinë, apo me tetrodotoksinë e bënë të pamundshëm ngacmimin e membranave qelizore.

Çrregullimet më të shpeshta të përçueshmërisë nervore janë pasojë e dëmtimit të zgjatimeve nervore. Fjala është për dëmtimet specifike të mbështjellësve mijelinikë (sëmundjet demijelinizuese), dëmtimet jospecifike për shkak të shtypjes (tumoret, deformitetet) apo lëndimet. Fispatologjia dhe pasqyra klinike e dëmtimeve të tilla janë kushtëzuar me lokalizimin e tyre.

B. ÇRREGULLIMET E NEUROTRANSMITORËVE

Sistemet neurotransmitore mund të jenë hipoaktive apo hiperaktive, gjegjësisht mund të ekzistojë teprica apo mungesa e neurotransmitorit të veçantë. Sistemin nervor e karakterizon lidhshmëria e shumëfishtë dhe e ndërlikuar e neuroneve të veçanta, të cilët mes veti stimulohen apo inkibohen. Në këtë kuptim, gati që nuk ka çrregullime të izoluara të vetëm një sistemi neurotransmitor. Më së miri është hulumtuar *parkinsonizmi,* i cili zë fill për shkak të hipofunksionit të sistemit nigrostriat dopaminergjik. Meqë neuronet dopaminergjike inkibojnë neuronet kolinergjike në striatum, në rastin e parkinsonizmit hipofunksioni i sistemit dopaminergjik është i përcjellë me funksionin e sforcuar të neuroneve kolinergjike. Në këtë, edhe konsiston mjekimi i parkinsonizmit: tentohet që të sforcohet funksioni i neuroneve dopaminergjike (p.sh. me L-dopa) apo të dobësohet funksioni i neuroneve kolinergjike (me medikamente antikolinergjike, p.sh. biperideni).

Mesveprimi i sistemeve neurotransmitorë ka edhe rëndësi teorike, posaçërisht në situatat kur me përdorimin e medikamenteve specifike, tentohet të njihet fispatologjia e sëmundjeve të veçanta të sistemit nervor. Për shembull, të gjithë neuroleptikët (antipsikotikët, gjegjësisht medikamentet e dedikuara për mjekimin parësisht të psikozave shizofrenike), i bllokojnë receptorët dopaminergjikë, gjë që tregon se psikozat shizofrene janë të shkaktuara me hipofunksionin e

Tabela 32-1. *Disa çrregullime të vërtetuara apo të supozuara të neurotransmitorëve*

NEUROTRANSMITORI	SËMUNDJA	ÇRREGULLIMET E VËRTETUARA APO TË SUPOZUARA
dopamina	sëmundja e Parkinsonit	shkatërrimi i neuroneve dopaminergjike nigrostriate
	psikoza shizofrene	hiperfunksioni i supozuar
	edema idiopatike	çrregullimet e supozuara dopaminergjike periferike
	disfunksionet minimale të trurit	çrregullimi i supozuar i baraspeshës së neurotransmitorëve
acetilkolina	demencioni i Alzheimerit	shkatërrimi i neuroneve kolinergjike në n. basalis (Maynert) dhe projeksioneve të tyre kortikale
noradrenalina	disautonomia familjare	çrregullimi i krijimit të kateholaminës në nervat simpatike
	psikozat maniako-depresive	hipofunksioni dhe hiperfunksioni i supozuar
acidi gama-amino-butirik (GABA)	horea e Huntingtonit	shkatërrimi i neuroneve GABA-ergjike në ganglionet bazale shtimi i numrit të receptorëve GABA dhe benzo-diazepirikë në tru
	encefalopatia hepatike	
serotonina	mioklonusi	padrejtëpeshim (disa forma mjekohen me aplikimin e paraardhësit të serotoninës)
	migrena	padrejtëpeshimi i supozuar
	çrregullimi i gjumit	padrejtëpeshimi i supozuar
	sëmundja e Hirshprungut	mungesa e neuroneve serotoninergjike (dhe të tjerëve) në pjesët e zorrës së trashë

sistemit dopaminergjik. Disa lidhshmëri të vërtetuara apo të supozuara të çrregullimeve neurotransmitore me sëmundjet e sistemit nervor, janë dhënë në tab. 32-1.

C. ÇRREGULLIMET E RECEPTORËVE

Receptorët për neurotransmitorë, janë proteine apo komplekse proteinike të vendosura në membranën qelizore (për dallim nga kjo, receptorët hormonalë mund të jenë të vendosur edhe në citoplazmë).

Receptorët e veçantë membranorë janë shumë të ndërlikuar dhe përbëhen nga disa proteine membranore: vendi i lidhjes, G-proteinës dhe enzimit (fig. 32-1). Funksioni i receptorëve të tillë të ndërlikuar është sforcimi i sinjalit biologjik përmes një vargu enzimesh. Ky do të ishte shembull tipik i receptorit metabotrop (i cili e ndryshon metabolizmin e qelizës postsinaptike) (fig. 32-1), që mund të ekzistojë edhe në format tjera biokimike, por të gjithëve detyrë kryesore u është që informatën e neurotransmitorit në mënyrë kimike ta përcjellin në brendi të qelizës. Në anën tjetër, ngacmimi i receptorëve inotropë, parësisht shkakton ndryshime në polaritetin e membranës qelizore (fig. 32-2).

Receptorët mund të dëmtohen me kundërtrupa specifike të receptorëve; në disa shembuj sinteza dhe zbërthimi i receptorëve të veçantë mund të ndryshohet për shkak të ngacmimit të tepruar për kohë të gjatë, të pamjaftuar, apo për shkak të çrregullimeve të përgjithshme endokrinologjike. Çrregullimet potenciale

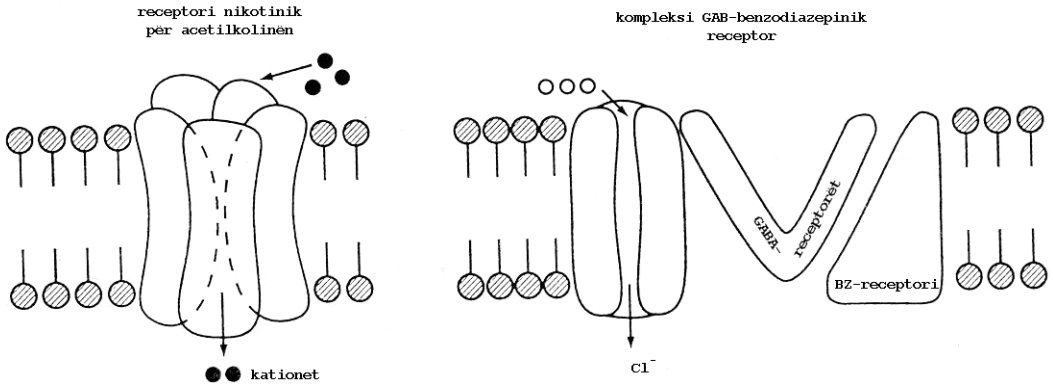


Figura 32-1. *Skema e receptorëve të ndryshëm jonotropikë. Receptori nikotinik është polipeptid pentamerik. GABA-receptori përbëhet nga kanali i kloridеve, proteinës për të cilën lidhet GABA dhe proteinës për të cilën lidhen medikamentet benzodiazepinike (psh. diazepami: Apaurini^{R}). Përmes kësaj proteine (BZ-receptori) benzodiazepini, intensifikon veprimin e transmitorit inkibitor GABA, kështu që bëhet fjalë për strukturën receptorike GABA-benzodiazepinike.*

të receptorëve neurotransmitorë përmenden gjithnjë e më shpesh në etiopatogjenezën e sëmundjeve psikike, edhe pse shkaku i vërtetë i çrregullimeve të tilla ende nuk dihet.

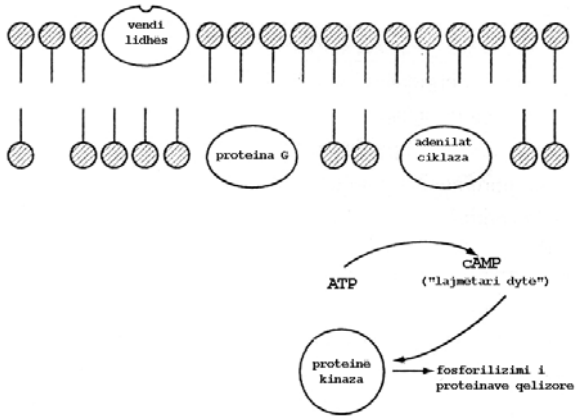


Figura 32-2. *Skema e strukturës receptorike metabotrope të lidhur për adenilat-ciklazën dhe cAMP si "lajmëtari i dytë", i cili bartë informatat nga membrana qelizore në brendinë e qelizës. Duhet vërejtur prezencën e dy enzimeve (kaskada-enzimeve), të cilët e mundësojnë intensifikimin e informatës. Pos cAMP-it si "lajmëtar i dytë" mund të veprojnë kalciumi, diacilgliceroli dhe të ngjashëm.*

1. Ndryshimet e receptorëve për shkak të krijimit të kundërtrupave kundër molekulave të receptorëve

Miastenia gravis është sëmundje autoimune e cila përfshinë bartjen neuro-muskulare.

Pasojë e interakcionit të kundërtrupave dhe receptorëve kolinergjikë është frenimi i receptorit, pas të cilit pason shkatërrimi i kompleksit receptor-kundërtrup. Shkatërrimi normal i receptorëve kolinergjikë është 4% në orë, ndërsa aplikimi i imunoglobulineve të pacientit në miastenia gravis e nxiton shkatërrimin trefish.

2. Ndryshimet jatrogjene të receptorëve

Ndryshimet e numrit të receptorëve zënë fill edhe me rastin e përdorimit të gjatë të medikamenteve të veçanta (agonistëve dhe antagonistëve të receptorëve). Ndërprerja e përnjëhershme e dhënies së medikamentit (sipas kërkesave të gjendjes së sëmundjes apo varshmërisë), mund të shkaktojë shumë çrregullime. Për shembull, me rastin e ndërprerjes së mjekimit me propranolol (bllokator i receptorëve βa-adrenergjik), shtohet ngacmueshmëria e zemrës, mund të ngjajnë ataqet angjinoze, bile edhe infarkti i miokardit. Duket se në rastin e përdorimit të gjatë të propranololit rritet numri i receptorëve β_2-adrenergjikë dhe nëse përnjëherë humbet antagonisti farmakologjik, shtohet përgjigja e organizmit në agonistët natyrorë (kateholamine). Me gjasë, mekanizmi është i ngjashëm me mekanizmin e zanafillës së varshmërisë, diskinezive të vonshme, etj. Zanafilla e tejndieshmërisë së receptorëve është treguar në fig. 32-3.

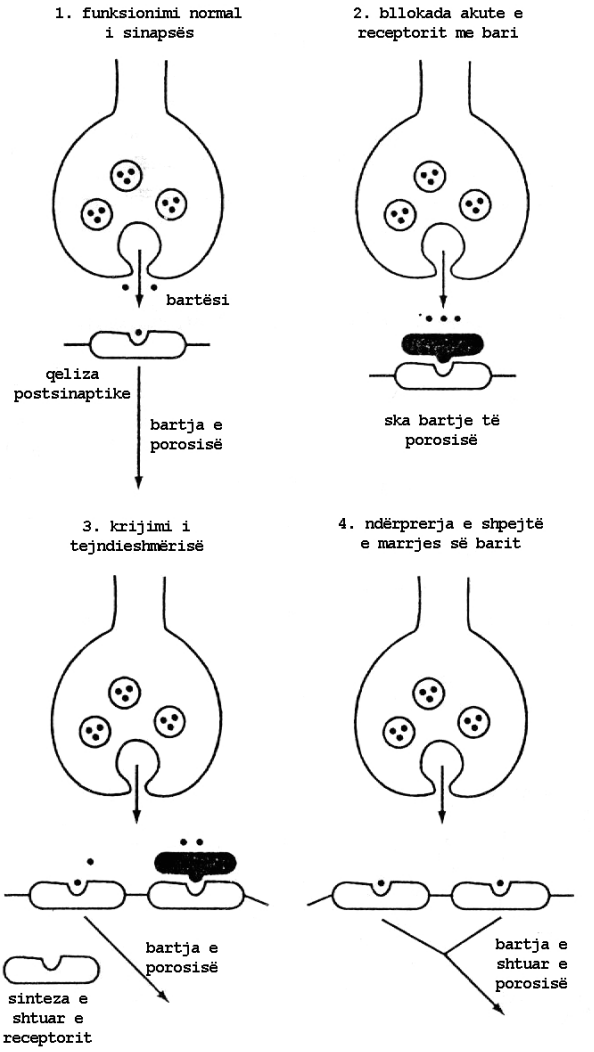


Figura 32-3. *Skema e zanafillës së tejndieshmërisë së receptorëve dhe çrregullimeve përkatëse të bartjes së impulsit nervor. Ndërprerja e qarkullimit normal të informatave, gradualisht shkakton rritjen e numrit të receptorëve. Ndërprerja mund të jetë farmakologjike, si në figurë, apo tjetër, p.sh. kirurgjike, andaj bëhet fjalë për tejndieshmërinë denervative.*

a) Diskinezia e vonshme (tardive)

Shënon çrregullimet diskinetike, të cilat paraqiten si dukuri të vonshme përcjellëse në mjekimin me neuroleptik (antipsikotikët, psh. haloperidoli, gjegjësisht psikofarmakët para së gjithash të dedikuar për mjekimin e psikozave shizofrene), apo bile edhe pas ndërprerjes së mjekimit.

Antipsikotikët shkaktojnë veprimin e tyre klinik me frenimin e receptorëve dopaminergjik në sistemin nervor qendror. Andaj, dukuritë e hershme përcjellëse të aplikimit të tyre janë të njëjta me sindromin e Parkinsonit, ku për shkak të degjenerimit të neuroneve dopaminergjike në receptorët dopaminergjik nuk vjen sasia e mjaftueshme e dopaminës.

Aplikimi i gjatë i neuroleptikëve, gjegjësisht bllokada e gjatë e receptorëve dopaminergjik, shkakton në të vërtetë zhvillimin e tejndieshmërisë denervuese, dukuri e mirënjohur në sistemin nervor periferik. Bazën e saj e përbën aftësia e qelizave, që varësisht nga kushtet e jashtme e ndryshojnë numrin e receptorëve të vet membranorë. Ekziston një si rregull, sipas të cilës, kur receptorët janë tepër të ngacmuar, qelizat do të tentojnë të zvogëlojnë numrin e tyre dhe anasjelltas, kur ngacmimi është më i vogël, qeliza e shton numrin e receptorëve. Andaj, tejndieshmëria e receptorëve në striatumin e pacientëve të mjekuar me neuroleptikë është shprehje e shumëfishimit të numrit të receptorëve dopaminergjikë. Numri më i madh i receptorëve dopaminergjikë jep përgjigje të sforcuar në aplikimin e agonistëve, kurse klinikisht kjo gjendje manifestohet me lëvizje të pakontrolluara koreaforme (diskinezia tardive, fig. 32-3).

b) Varshmëritë

Sindromi apstinencial gjatë varshmërisë po ashtu është shembull i çrregullimit në të cilin me gjasë shkaktohet ndryshimi i receptorëve, për shkak të përdorimit të gjatë të medikamenteve (droga, mjetet e varshmërisë). Për shembull, duket se në rastin e përdorimit të gjatë të opiateve shkaktohet aktiviteti i shtuar i adenilat-ciklazës.

Përshtatshmëria e organizmit të njeriut në medikamente të ndryshme është aq e madhe, sa që çrregullimet me rastin e ndërprerjes së përnjëhershme të mjekimit me gjasë janë shumë më të shpeshta, sesa që rëndom mendohet dhe dihet. Nuk duhet habitur nëse me kohë zbulohet se shumë çrregullime sot "esenciale" apo "idiopatike" janë të shkaktuara në mënyrë jatrogjene. Në anën tjetër, farmakologëve klinikë u shkon për dore me sukses t`i shfrytëzojnë ndryshimet jatrogjene të receptorëve. Për shembull, në pacientët me sëmundjen e Parkinsonit, te të cilët mjekimi ka pushuar së vepruari, në vend të dozës së rritur, gjë kjo e cila nuk është e rekomandueshme për shkak të dukurive përcjellëse, tentohet përdorimi i pushimeve terapeutike (në kushtet klinikisht të kontrolluara), për t'u kthyer reaktiviteti i pacientëve në gjendje normale.

c) Çrregullimet e receptorëve dhe sëmundjet psikike

Shumica e hulumtuesve të sotëm, patogjenezën e psikozave shizofrene e lidhë me ndryshimet e sistemit dopaminergjikë në tru dhe atë para së gjithash me tejndieshmërinë e receptorëve dopaminergjikë. Medikamentet që stimulojnë receptorët dopaminergjikë në pacientët në remision, shkaktojnë gufimin e simptomeve të psikozës. Mirëpo, janë të nevojshme dozat shumë më të mëdha që të shkaktojnë gjendje paranoide në vullnetarët e shëndoshë, gjë kjo e cila tregon se pacientët shizofren, me gjasë kanë ndieshmëri të ndryshuar (të rritur) të receptorëve dopaminergjikë. Përkundër veprimit të këtillë të medikamenteve që i stimulojnë receptorët dopaminergjikë, karakteristikë e përbashkët e të gjithë antipsikotikëve (neuroleptikëve) është aftësia e frenimit të receptorëve dopaminergjikë.

Konsiderohet se në pacientët maniako-depresivë, aktiviteti i sistemit kateholaminergjik është i zvogëluar në fazën depresive, kurse i shtuar në mani. Mirëpo, ende është kundërthënëse ajo që është shkaku themelor i çrregullimit. Të pakontestueshme janë megjithatë të dhënat farmakologjike: gati të gjithë antidepresivët e njohur në përdorimin akut shtojnë bartjen monoaminergjike nervore. Përkundër kësaj, përdorimi i gjatë i gati të gjithë antidepresivëve, vërtetë e zvogëlon numrin e receptorëve β_2-adrenergjikë dhe adenilat ciklazës.

II. Çrregullimet neuromuskulare

A. ÇRREGULLIMET E PUNËS SË NJËSISË MOTORIKE

Elementi themelor i sistemit neuromuskular është njësia motorike (fig. 32-4). Pjesët e veçanta të njësisë motorike ndikojnë në njëra-tjetrën, duke tajuar substanca të ndryshme trofike ekscitative apo inhibitore. Me akson kah periferia, rrjedhin jo vetëm sinjalet të cilat bartin informata, por edhe proteinat, enzimet dhe ribozomet të cilat "e ushqejnë" periferinë. Kur ardhja e tyre ngadalësohet apo ndërpritet, atëherë periferia shkatërrohet. Mirëpo, periferia, gjegjësisht pjesa muskulare mund të dëmtohet edhe në mënyrë parësore.

Çrregullimet e funksionit dhe ndërtimit të njësisë motorike i përbëjnë *sëmundjet neuromuskulare.* Për shkak të këtyre çrregullimeve, muskujt e pacientit bëhen atrofikë (gjegjësisht masa e tyre humb), kurse akcioni i tyre bëhet i kufizuar dhe zhvillohet paraliza e përcjellur me hipotoni muskulare. Sëmundjet që kanë për substrat shkatërrimin e qelizës nervore diagnostikohen si "neuropati", kurse ato në të cilat shkatërrohen qelizat muskulare si "miopati". Edhe neuropatitë, edhe miopatitë mund të zënë fill në organizmin e shëndoshë si sëmundje parësore; mirëpo, shumë më të shpeshta janë sëmundjet e trashëguara shumësistemëshe (p.sh. dystrophia myotonica), apo si sëmundje dytësore si p.sh. pas çrregullimit të funksionit të tireoidesë apo alkoolizmit.

Në kushte normale njësia motorike sillet sipas principit "krejt apo asgjë". Kjo do të thotë se një impuls në fijen nervore motorike shkakton kontrakcion sinkron

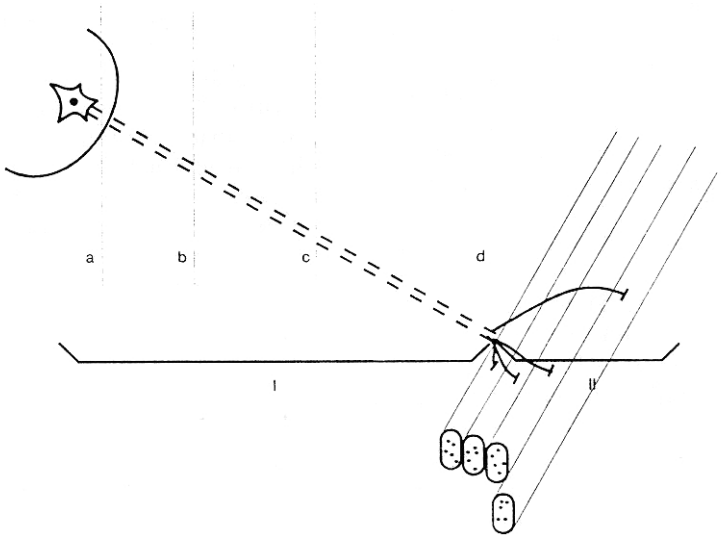


Figura 32-4. *Njësia motorike, elementi themelor i sistemit neuromuskular. I. Neuropatia - sëmundje e pjesës nervore të njësisë motorike. II. Miopatia - sëmundje e pjesës muskulare; a) Amiotrofitë spinale për shkak të shkatërrimit të qelizave ganglionale; b) Radiculopathia; c) Plexopathia; polyneuropathia apo mononeuropathia.*

të të gjitha fijeve muskulare, të cilat ky i inervon. Secila fije muskulare tërthorovijore, një herë përgjigjet në impuls, i cili vjen me nervin motorik. Pasojë e kontrakcionit të njësisë motorike për këtë arsye është shuma e përgjigjeve mekanike e fijeve muskulare, të cilat ajo i përfshinë. Në sëmundjet, vetëm fijet e veçanta muskulare, të cilat i inervojnë fijet e veçanta përfundimtare nervore, përgjigjen në impulsin nervor.

Kontrakcionet e njësive të ndryshme motorike janë asinkrone, gjë që është bazë e kontinuitetit dhe lëmueshmërisë së lëvizjes. Në tremor, ngërçe dhe hiperkinezitë tjera, shkaktohet sinkronizimi patologjik i kontrakcionit të njësive të veçanta motorike.

Rajoni të cilin e përfshinë një njësi motorike ndryshon në sëmundje: në neuropati, e posaçërisht në amiotrofitë spinale rritet, ndërsa në miopati zvogëlohet. Në *neuropati,* motoneuronet e mbijetuara lëshojnë kolaterale, të cilat i riinervojnë fijet e denervuara muskulare të njësive të shkatërruara motorike, duke i përfshirë ato në rajonin e vet (fig. 32-5). Kjo rritje e rajonit inervues mund të jetë 40 deri 140%. Me këtë rast, do të humbet figura e "pllakës së shahut", në të cilën gërshetohen fijet muskulare të inervuara me njësitë e ndryshme motorike. Me bashkangjitjen e fijeve fqinje muskulare në rajonin e njësisë së mbetur motorike, do të krijohet grupi i fijeve të njëllojshme muskulare. Në *miopati* (fig. 32-6), në mënyrë parësore shkatërrohen fijet muskulare, Normalisht, dendësia e tyre është më e madhe në qendër të njësisë motorike, kështu që me përfshirje të njëtrajtshme të pjesëve periferike dhe qendrore, më parë pëson periferia. Në stadin e përparuar shkatërrohet njësia e tërë motorike.

Forca e kontrakcionit shtohet normalisht me inkuadrimin e njësive të reja motorike në kontrakcion (sumimi hapësinor). Në neuropati, ku numri i njësive motorike është zvogëluar, fuqia do të rritet me shpërthimin e shpejtë (50 - 70 Hz) të njësisë së mbetur motorike (sumimi kohor). Në miopati edhe në lëvizjen më të vogël, aktivohet numri më i madh i njësive motorike, meqë ato janë të zvogëluara për shkak të sëmundjes.

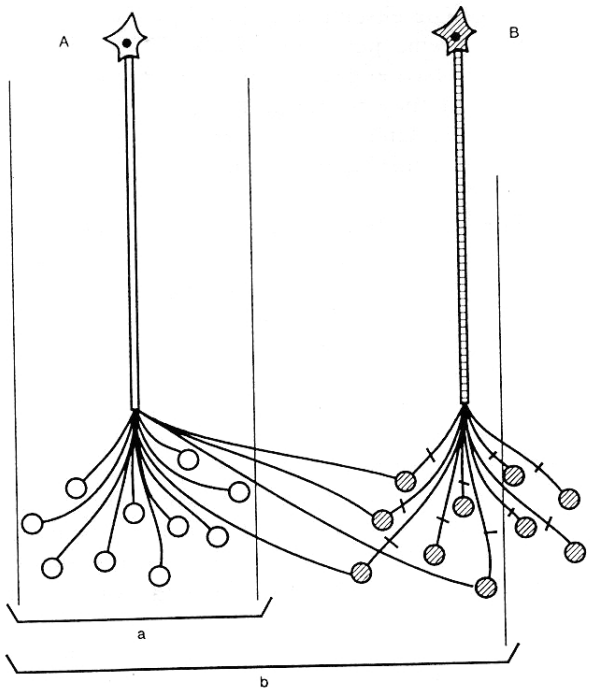


Figura 32-5. *(A) Njësia e mbijetuar motorike; (B) Njësia e shkatërruar motorike; a) Diametri fillestar i rajonit të njësisë motorike; b) Rajoni i zgjeruar për shkak të riinervimit kolateral të fijeve të denervuara muskulare të njësisë B.*

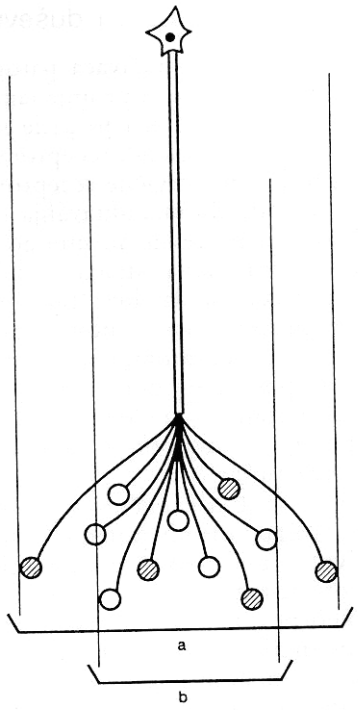


Figura 32-6. *Zvogëlimi i rajonit të njësisë motorike, për shkak të shkatërrimit parësor të fijeve muskulare në miopati (a > b).*

Ndryshimet elektrike të cilat e përcjellin aktivitetin e vullnetshëm të njësisë motorike i shënon *elektro miografia.* Në muskul ngulet elektroda, kurse sinjali me përforcues përcillet në tabelë. Njësitë e vogla motorike në miopati japin potenciale të ulëta dhe të ngushta pranë toneve të larta, si drithi kur bie në llamarinë. Njësitë e rritura motorike tregohen me potenciale të larta dhe të gjera, e pastaj me tone të thella, si të daulles.

Kontrahimi i fijeve të veçanta të denervuara muskulare, do të paraqiten spontanisht në qetësi, si *potenciali fubrilues apo pozitiv denervues.* Në sëmundjet shumë kronike neuromuskulare, aktiviteti spontan do të paraqitet edhe në seritë me frekuencë të lartë, posaçërisht shpesh në grupin e miopative miotonike.

1. Çrregullimet e motoneuronit periferik

Motoneuroni periferik (spinal), është pjesë fillestare e njësisë motorike. Me neuronin e parë senzorik, ai bënë pjesë në grupin e qelizave më të mëdha në trup. Perikarioni është rajon në rrethin e afërt të bërthamës; në të sintetizohen proteinat të cilat pastaj nga citroni, gjegjësisht nga trupi i qelizës ganglionale barten në akson, deri në periferinë e fundme. Kjo bartje, nuk është rezultat i lëvizjeve citoplazmatike, gjegjësisht lëvizjes në vet qelizën, por të pjesëve specifike të brendshme të qelizës *neurotubuleve dhe neurofilamenteve.* Këto struktura, kalojnë përgjatë aksoplazmës të lidhura me rrjetën aksoplazmatike dhe mundësojnë bartjen e proteinave.

Mund të dallohet rrjedha e ngadalshme e proteinave prej 1 deri 5 mm në ditë, më e shpejtë se 400 mm në ditë dhe bartja shumë e shpejtë prej 2.000 mm në ditë. Mekanizmat bartës mund të ndalen me inkibitorët mitotikë, kolhicinën dhe vinblastinën dhe me ndryshime të temperaturës. Është përshkruar edhe transporti retrograd aksional. Mendohet se toksina e tetanusit dhe virusi i rabiesit me këtë rrugë arrijnë në sistemin nervor qendror.

a) Prerja e nervit

Gati të gjitha proteinat aksonale në njeriun sintetizohen në citron. Për këtë arsye, pas prerjes aksoni përjeton *degjenerimin e Waler-it,* që karakterizohet me shkatërrimin e aksonit dhe mbështjellëses së tij distalisht nga vendi i dëmtimit (çrregullimit të transportit aksonal është bazë e degjenerimeve distale). Pjesët e aksonit, të cilat janë më së largu nga citroni pësojnë më së pari dhe më së shumëti. Kështu zënë fill të ashtuquajturat *neuropatitë e vdekjes së prapsët* (angl. dying back).

b) Shkatërrimi i qelizave ganglionale

Në amiotrofitë spinale shkatërrohen qelizat ganglionale në brirët e përparmë të substancës së përhimtë të palcës kurrizore. Shkaqet janë pjesërisht të panjohura, kurse pjesërisht të njohura: virusi i poliomielitit, virusi me veprim të ngadalshëm, plumbi, sarkoidoza, çrregullimet e funksionit të pankreasit, etj.

Shkatërrimi përkatës i qelizave ganglionale, në bërthamat motorike të nervave të trurit, në rajonin e palcës së zgjatur dhe ponsit shkakton paralizën bulbare. Pacienti gëlltitë, përtypë dhe flet vështirë, derisa në fund këto funksione nuk i humb plotësisht. Pranë dëmtimit të njëkohshëm spinal, zënë fill atrofitë dhe paralizat në shuplaka, apo në muskujt e rajonit të krahut. Kur është e përfshirë intumescencia lumbosakrale e substancës së përhimtë të palcës kurrizore, zënë fill paralizat deri diku simetrike në këmbë.

c) Demijelinizimi

Në dalje nga substanca e përhimtë, aksonet e qelizave ganglionale të brirëve të përparmë fitojnë mbështjellëse mijelinike. Veç tjerash, këto mbështjellëse kanë edhe funksionin e izolatorit. Ky izolator është i ndërprerë me ngushtimet e Ranvieit (Ranvier), ku mbi aksolemë nuk ka mijelinë. Distanca prej njërit deri në ngushtimin e dytë i përgjigjet rajonit të një qelize të Shvanit (Schwan) (lloj i qelizës satelitore). Rrymat elektrike përhapen në mënyrë elektrotonike në rrathë, duke "kërcyer" izolatorin (fig. 32-7). Përçuarja aktive shkaktohet vetëm në rajonin e ngushtimit. Për këtë arsye, ky lloj i përçuarjes quhet *saltator.* Në pjesët e nervave në të cilat ngushtimet janë më të dëmtuara (si në nervat në zhvillim, apo në regjenerim pas dëmtimit, ku mijelinizimi është jo i plotë), shpejtësia e përçuarjes së impulsit është më e vogël. Neuropatitë demijelinizuese e ngadalësojnë shumë

përçuarjen. Më së shpeshti kemi të bëjmë me polineuropatinë, apo me poliradikulitin. Pacienti ka pengesa simetrike, kryesisht distale, si dhe pengesa të ndijimit dhe motorike. Dëmtimet i shkaktojnë reakcionet autoimune, por edhe ndryshimet metabolike (uremia, sëmundja e sheqerit), helmet (alkooli, vinkristina), apo çrregullimet e trashëguara enzimatike (mb. Refsum). Me gjasë më shumë sesa në cilëndo pjesë tjetër të sistemit nervor, këtu vie në shprehje rregulla - reakcionet shumë të ngjashme me shkaqe shumë të ndryshme. Demijelinizimi i lokalizuar i një nervi, më së shpeshti është shkaktuar me shtypje lokale siç është psh. trashja e mbështjellësve të tetivave të fleksorëve të gjatë apo ligamentit transferzal në sindromin e tunelit karpal. Këto dëmtime, diagnostikohen si motoneuropati.

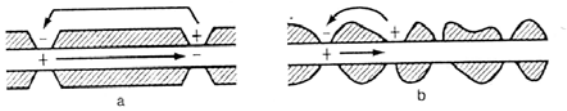


Figura 32-7. *(a) Përhapja elektrotonike e rrymës nga njëra ngushticë e Ranvier-it në tjetrën. (b) Rajoni i përhapjes elektrotonike të rrymës është ngushtuar për shkak të demijelinizimit, mbizotëron përçuarja aktive për aksolemën, kurse shpejtësia e përçuarjes së ngacmimit zvogëlohet.*

Elektroneurografia është metodë e cila jep të dhëna të dobishme mbi gjendjen e fijeve të mijelinizuara motorike dhe senzorike. Nervi ngacmohet me rrugë elektrike dhe shkaktohet potenciali muskular apo nervor. Latencat e këtyre potencialeve dhe largësia e pikave stimulative, janë faktorë me ndihmën e të cilëve llogaritet shpejtësia e përçuarjes së fijeve. Saktësisht mund të përcaktohet shkalla e zgjerimit të dëmtimit, kurse në analizat kontrolluese përcaktohet se a përparon procesi apo tërhiqet.

2. Çrregullimet e lidhëses neuromuskulare

E përbëjnë pjesa përfundimtare e motoneuronit dhe pjesa posaçërisht e diferencuar e membranës muskulare, në mes të cilëve gjendet hapësira virtuale, e ashtuquajtura e çarrë subsinaptike. Pjesët terminale të qelizave të Schwann-it nuk hyjnë në këtë hapsirë. Midis rrafsheve kontagiale aksono-aplazmatiko-sarkoplazmatike, gjenden mukopolisaharidet dhe glikoproteinat, të cilat i lidhin kationet. Në shtresën e jashtme të sarkolemës gjendet kolinesteraza.

Në pjesët përfundimtare neurale janë të vendosura shumë vakuola të mbushura me molekula të acetilkolinës. Këto, në praninë e kalciumit me ekzocitozë zbrazen në të çarrën subsinaptike. Në qetësi shkaktohen zbrazjet e veçanta spontane, kurse në rastin e stimulimit, zbrazjet të cilat tejkalojnë minimumin e nevojshëm për transmetimin e ngacmimit. Një kuant acetilkolinë i përgjigjet përmbajtjes së një vakuole dhe përmbanë rreth 10.000 molekula acetilkolinë. Acetilkolina lidhet me receptorin proteinik acetilkolinik të membranës postsinaptike. Me këtë, receptori ndryshon konformacionin dhe shkaktohet hapja e kanaleve të saja jonike dhe natriumi hyn në qelizë. Pjesa e mbetur e acetilkolinës difundon në hapësirën subsinaptike, apo zbërthehet me kolinesterazë në kolinë dhe ujë. Në pjesën terminale neurale, acetilkolina pastaj resintetizohet me ndërmjetësimin e acetilkolinë-transferazës.

Në fijen normale muskulare, receptorët acetilkolinergjikë gjenden vetëm në pllakëzën neuromuskulare; në denervim mund të gjendet edhe jashtë këtij rajoni.

Në sëmundjen autoimune *miastenia gravis,* dëmtohet pjesa postsinaptike e lidhëses neuromuskulare, kështu që nuk mund të lidhet acetilkolina për receptorin e vet. Në receptorët acetilkolinergjikë ngjiten auto-kundërtrupat IgG (fig. 32-8), kështu që i "urëzojnë" dy molekulat fqinje receptorike (fig. 32-9). Kjo lidhje krijon agregate, të cilat zbërthehen shpejtë dhe tërhiqen në qelizë. Kundërtrupat njëkohësisht aktivojnë komplementin (fig. 32-8), i cili zbërthen membranën postsinaptike. Në miastenia gravis neonatale shkaktohet kalimi transplacentar i kundërtrupave të nënës.

Kur të shkaktohet frenimi i numrit të madh të receptorëve acetilkolinikë, kalohet "kufiri i sigurisë", kështu që zë fill paraliza. Për dallim nga paralizat që shkaktohen me neuropati apo me miopati të tjera, kjo paralizë pas pushimit të shkurtër, do të përmirësohet. Koha e nevojshme për përmirësim do të zgjatet, kur më nuk kemi të bëjmë me ndryshimet reversibile, por me shkatërrime më të gjëra.

Kaherë është vërejtur lidhja midis miastenia gravis dhe timusit, me atë që abnormaliteti i timusit mund të vërtetohet në 75% të të sëmurëve. Timektomia mund ta zvogëlojë paralizën. Mekanizmi i lidhjes së timusit dhe miastenia gravis, nuk është i qartë, meqë miastenia për të parën herë mund të paraqitet në personat në të cilët për shkak të ndonjë indikacioni tjetër është bërë timektomia. Timektomia nuk mund t`i përmirësojë sëmundjet tjera autoimune.

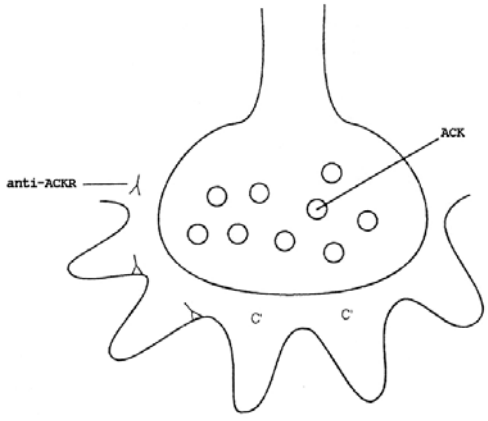


Figura 32-8. *Sinapsa neuromuskulare. Në membranën postsinaptike, e cila krijon të ashtuquajturën strukturë subneurale në formë të shportëzës, janë të dukshëm kundërtrupat, të cilët i bllokojnë receptorët acetilkolinikë (ACKR) dhe aktivojnë komplementin (C).*

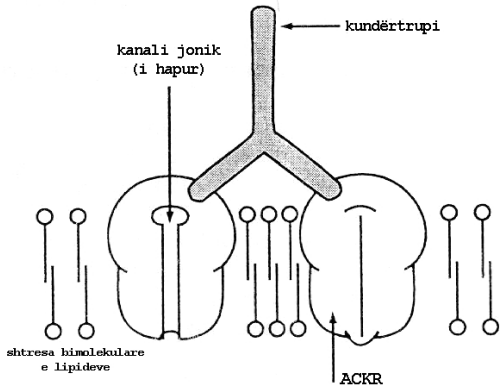


Figura 32-9. *Bllokada imunologjike e receptorëve acetilkolinikë (ACKR). Midis receptorëve gjendet shtresa bimolekulare e lipideve membranoze, kurse receptorët në mes kanë kanalin jonik. Kundërtrupi i lidhë dy receptorët acetilkolinikë.*

Në miastenia gravis në timus është rritur numri i limfociteve B, që është në lidhje me hiperplazionin e timusit dhe me krijimin e qendrave gjerminative.

Receptorëve acetilkolinike të qelizave mioide të timusit i përshkruhen vetitë antigjenike. Këto antigjene, mund ta fillojnë sintezën e kundërtrupave, të cilat pastaj në mënyrë të kryqëzuar do të reagojnë me receptorët acetilinikë të muskujve të skeletit. Për zhvillimin e paralizës janë përgjegjës kundërtrupat për epitopet e caktuara të proteines së receptorit. Është shënuar edhe selektiviteti në kuptimin e grupeve të muskujve: miastenia okulare mund të ketë titër të lartë të kundërtrupave, vetëm për receptorët e muskujve okularë. Në anën tjetër, miastenia e gjeneralizuar mund të ketë titër të lartë të kundërtrupave për receptorët e muskujve skeletorë, kurse të ulët për receptorët e muskujve të syve. Herë-herë, edhe titri i lartë i auto-kundërtrupave kundër receptorëve acetilinikë, nuk është e domosdoshme të shkaktojë paralizë klinikisht të dukshme.

Miastenia gravis nuk është sëmundje trashëguese, por trashëgohet predispozicioni për të. Trashëguese janë vetëm disa forma të miastenisë së lindur dhe rinore, të cilat zhvillohen për shkak të çrregullimit të risintezës së acetilkolinës për shkak të mungesës së acetilkolinë-transferazës, apo për shkak të hapjes jo të plotë të kanalit jonik të receptorëve acetilinikë. Në këto forma është e zvogëluar pjesa parasinaptike e lidhëses neuromuskulare.

3. Çrregullimet e qelizës muskulare

Muskuli përbëhet prej tufave të fijeve muskulare. Fija muskulare është qelizë e veçantë me më shumë bërthama, e cila në zhvillimin fetal krijohet me bashkimin e mioblasteve në miotubus. Miotubusi ende i ka bërthamat e vendosura në qendër, kurse qeliza e plakur muskulare bërthamat i ka të vendosura në pjesën subsarkoleme. Në disa miopati të lindura, miotubusi mund të gjendet edhe në njeriun e rritur. Qelizat muskulare me bërthamën e vendosur në qendër janë më të shpeshta në distrofinë muskulare.

Gjatësia e qelizës muskulare (fijes) i përgjigjet gjatësisë së muskulit prej njërës në tetivën tjetër. Po ashtu, gjatë tërë gjatësisë së qelizës, në sarkoplazmë vijojnë miofibrilet tërthoro-vijore, rreth njëqind në një fije muskulare. Janë të përbëra prej miofilamenteve, molekuleve proteinike miozinës dhe aktinës. Në miopati miofibrilet shkatërrohen.

Potenciali akcional, i cili shpërndahet përgjatë membranës muskulare hyn në brendi të fijes me sistemin tubular dhe shpërndahet elektrotonikisht deri në cisternën e trijadës. Prej këtu, kalciumi lëvizë në sarkoplazmë dhe fillon rëshqitja reciproke e miozinës dhe aktinës. Relaksimi zë fill kur të zvogëlohet sasia e kalciumit në sarkoplazmë. Kur kalciumi nuk "pumpohet", prapa në triadë të rrjetës sarkoplazmatike, kontrakcioni nuk mund të ndërpritet (rigori i vdekjes). Ndërprerja e aktivimit të proteinave kontraktile me potencialin e aksionit konsiderohet si shkak i disa miopative.

Në miopatitë metabolike dhe të lindura, në muskuj vërehen mitohondriet e mëdha dhe të deformuara, grumbullimi i trigliceridеve, kokërzave të glikogjenit, etj.

Fijet muskulare sipas një vargu të vetive të veta mund të dallohen si fijet e kuqe, tonike dhe fijet e bardha fazike. Në fijet e kuqe mbizotërojnë proceset aerobe; ato janë të kuqe, meqë përmbajnë mioglobinë, kanë shumë mitohondrie, begati të enzimeve oksiduese dhe janë të iriguara mirë. Në fijet e bardha mbizotërojnë proceset anaerobe. Ato përmbajnë enzime glikogjenolizine dhe shumë glikogjen. Kanë më shumë rrjetë sarkoplazmatike dhe T-sistem. Dallimi i fijeve muskulare sipas tipeve të përmendura varet nga funksioni i fijes; p.sh. pas transplantimit të tetivës, apo pas riinervimit me motoneuron të tipit tjetër do të ndryshojë edhe tipi i fijeve muskulare. Miopatitë e ndryshme me intensitet të ndryshëm, do të përfshijnë fijet e kuqe apo të bardha.

Në polimiozitin autoimun, procesi para së gjithash vijon në hapësirat perivaskulare në të cilat gjenden enët e gjakut dhe indi lidhor, kurse vetëm në mënyrën dytësore shkatërrohen fijet muskulare, si duket me veprimin citotoksik të limfociteve T. Në murin e enëve të gjakut mund të deponohen IgG. Në pasqyrën klinike do të dominojë dobësia dhe atrofia muskulare, e cila këtu do të jetë difuze dhe e dhembshme. Polimioziti i shkaktuar me parazite rëndom është akut. Manifestohet me simptome të infektit, me eozinofili dhe me dhembje.

B. ÇRREGULLIMET E INERVIMIT SENZORIK TË MUSKUJVE DHE ORGANIZIMIT TË LËVIZJEVE

Në ekzekutimin e lëvizjes, rol të rëndësishëm kanë informatat senzorike, të cilat fillojnë prej receptorëve në muskul dhe në afërsin e tij të ngushtë. (Rreth 40% të të gjitha fijeve të degës nervore për muskul janë senzibile). Ky inervim senzorik niset prej boshtit muskular, organeve të Golgit të tetivave dhe mbaresave të lira nervore. Pranë tyre në degën nervore muskulare gjenden fijet simpatike, fijet-α motorike të muskulaturës punuese dhe fijet e holla-γ motorike, të cilat inervojnë miofibrilet në polet e qelizave të boshteve muskulare.

Tonusi muskular është veti e muskulit, e cila varet nga tërësia e harkut refleksiv spinal, i cili fillon me boshtin muskular, kurse përfundon në fijen muskulare. Përshtatja e tonusit muskular gjatë mbajtjes së pozitës apo të lëvizjes është refleksive. Ndërprerja e harkut refleksiv elementar spinal në pjesën e tij aferente sensibile apo eferente motorike shkakton humbjen e tonusit muskular, hipotoninë apo atoninë. Rritja e tonusit muskular zhvillohet në kuadër të të ashtuquajturave dëmtime piramidale apo ekstrapiramidale, por edhe me rastin e hiperaktivitetit të neuroneve periferike, siç është *neuromiotonia.*

Kontrolli spinal i lëvizjes është i rëndësishëm, mirëpo më i rëndësishëm është ai supraspinal, cerebral: megjithëse me madhësi të zvogëluar, lëvizja është e mundur edhe pas këputjes së harkut elementar refleksiv. Lëvizjet automatike, e posaçërisht ato të vullnetshme janë të programuara në pjesën supraspinale, kështu që aktivimi i muskulit antagonist shkaktohet edhe para se të fillojë aktivimi i muskulit, i cili e ekzekuton lëvizjen. Përveç kësaj, praktikisht nuk ekziston kontrakcion plotësisht i izoluar muskular; edhe lëvizja më e thjeshtë (p.sh. abdukcioni në nyjën e krahut) përcillet me lëvizjen dhe kontrahimin e muskujve, të cilët sigurojnë drejtpeshimin e trupit në hapësirë (kontrakcioni i muskujve të kyçit legeno-kofshor kontralateral etj), e për këtë është i nevojshëm programimi i gjerë.

III. Çrregullimet motorike nervore

Aktivitetin motorik të sistemit nervor qendror e mbikëqyrë komunikimi i ndërsjellë i kores së trurit, trurit të vogël dhe ganglioneve bazale. Kora e trurit në periferi ndikon drejtpërdrejtë përmes sistemit piramidal (rruga kortikospinale dhe kortikobulbare), apo në mënyrë të tërthortë, përmes rrugëve polisinaptike ekstrapiramidale (kortikoretikulospinale, kortikorubrospinale etj.). Gangli-onet bazale dhe truri i vogël e rregullojnë motorikën në pjesën më të madhe me ndikim në koren motorike. Kuptimi tradicional i kontrollit motorik përfshinë neuronin e lartë motorik, aksonet e të cilit zbresin nëpër pjesën e pasme të kapsula interna, pedunkulen e trurit dhe rrugën piramidale. Pas kryqëzimit në palcën e zgjatur, aksonet në mënyrë të drejtpërdrejtë apo të tërtho-rtë takohen me qelizat e bririt të përparmë të palcës kurri-zore, gjegësisht neuronit të poshtëm motorik (fig. 32-10).

Shumë rrugë motorike descendente e kontrollojnë aktivitetin e neuronit të poshtëm motorik, për shembull: rruga kortikospinale, kortikobulbare, retikoluspinale, vestibulospinale dhe rubrospinale. Burimi më i rëndësishëm i kontrolleve më të larta të motorikës së njeriut janë rruga kortikospinale dhe kortikobulbare.

Përveç rrugëve të përmendura, sistemi nervor qendror motorik e realizon mbikëqyrjen edhe përmes dy siste-meve suprasegmentale moduluese: trurit të vogël dhe ganglioneve bazale. Është interesant që asnjëra nga këto rrugë nuk komunikon drejtpërdrejtë me bërthamat moto-rike të nervave kraniale apo spinale. Ganglionet bazale po ashtu nuk pranojnë informata të drejtpërdrejta senzorike nga periferia.

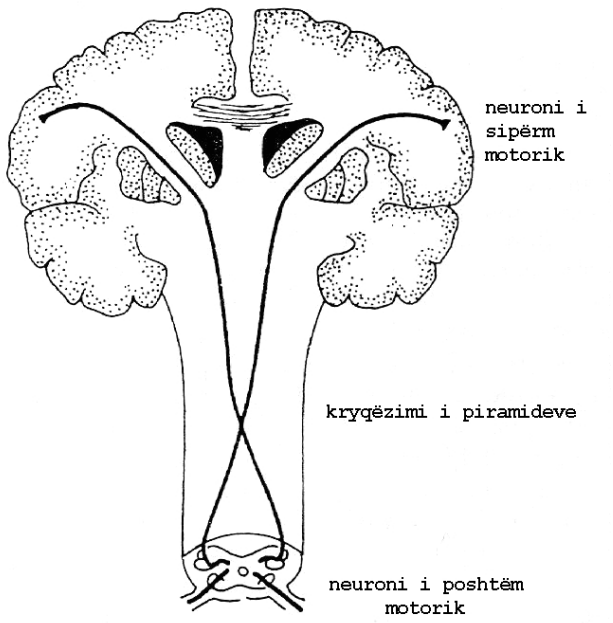


Figura 32-10. *Neuroni i sipërm motorik dhe lidhja e tij me neuronin e poshtëm motorik.*

A. RRUGA KORTIKOSPINALE DHE ÇRREGULLIMET E SAJA

Vetëm 3-4% të aksoneve kortikospinale dalin nga qelizat piramidale të Betz-it, të vendosura në shtresën V të kores së trurit në girusin precentral; shumica del nga korja piramidale e trurit (girusi precentral apo fusha 4), pastaj fusha 6, si dhe lobi parietal (fusha 3, 1, 2 të girusit postcentral). Aksonet e rrugës kortikospinale zbresin nëpër pjesën e pasme të kapsulës interne dhe pedunkulit të trurit, duke krijuar piramida në medulë. Në pjesën e poshtme të palcës së zgjatur, rruga kortikospinale kryqëzohet, duke kaluar në anën e kundërt, dhe vazhdon si rruga kortikospinale laterale, të zbres nëpër pjesën e pasme të funikuleve piramidale (tufave të palcës kurrizore). Pjesa më e vogël e fijeve (10%) të rrugës kortikospinale zbret e pakryqëzuar si traktusi i përparmë kortikospinal në tufat e përparme të medulës, duke kaluar në anën e kundërt pikërisht para lidhjes me qelizat ganglionale.

Të gjitha fijet e rrugës kortikospinale (të kryqëzuara dhe të pakryqëzuara), veprojnë në qelizat e mëdha në brirët e përparmë të palcës kurrizore. Lidhja me neuronet motorike mund të jetë e drejtpërdrejtë (20-30%) apo e tërthortë, përmes interneuroneve. Rreth 70-90% të fijeve të rrugëve kortikospinale përfundon në pjesën e qafës (55%) dhe gjoksit (20%) të palcës kurrizore, kurse rreth 25% në rajonin beloro-kërbishtor. Rruga kortikobulbare përfshinë aksone, të cilët përfundojnë në trungun trunor (tegmentum), pons dhe medullë. Këto rrugë i mbikëqyrin lëvizjet precize, të shkathta, të vullnetshme të muskujve distal të ekstremiteteve (posaçërisht të shputës dhe shuplakës). Pos kësaj, numri i vogël i aksoneve të tyre ndikon në rrugët ascendente senzorike, që do të thotë se ato mund ta kontrollojnë jo vetëm daljen motorike, por edhe hyrjen senzorike në sistemin nervor qendror.

Rrugët tjera descendente polisinaptike, të cilat shpesh quhen ekstrapiramidale apo jopiramidale, kontrollojnë kryesisht lëvizjet automatike (retikulospinale, vestibulospinale, rubrospinale). Pos kësaj, e mbikëqyrin tonusin e muskujve skeletorë dhe mbajnë reflekset posturale. Supozohet se janë të inkuadruara në marrjen dhe përtëritjen e funksionit pas dëmtimit të rrugës kortikospinale.

Dëmtimet e rrugës kortikospinale mbi kryqëzimin në piramide drejtpërdrejtë shkaktojnë paralizë të anës së kundërt të trupit (hemiplegjia) me hipotoni të muskujve dhe dobësim të reflekseve vetanake. Dëmtimi nën kryqëzim jep pasqyrë të njëjtë në anën ipsilaterale të trupit. Muskulatura e fytyrës, shpesh është e përfshirë vetëm në pjesën e poshtme për shkak të inervimit të dyanshëm të pjesës së sipërme të muskulaturës së fytyrës. Dëmtimi njëanësor i trungut trunor shpesh është i përcjellë me ndryshime të anës së njëjtë të nervave kranialë dhe dobësi kontralaterale të ekstremiteteve.

Në periudhën kohore prej disa ditë deri disa javë pas dëmtimit, tonusi muskular bëhet i sforcuar (spastik), si edhe reflekset vetanake (zhvillimi i klonusit) (shih pjesën V. A). Në të vërtetë, pas ndërprerjes së lidhjes së neuronit të sipërm dhe atij të poshtëm motorik paraqitet tejndieshmëria e fijeve γ, të cilat e rrisin ndieshmërinë e boshtit muskular, kurse motoneuronet α reagojnë në mënyrë të sforcuar në ngacmimet proprioceptive. Atëherë klinikisht gjejmë simptomet e njohura të paralizës, spasticitetit dhe hiperrefleksisë. Këto simptome pjesërisht zënë fill edhe për shkak të dëmtimit të rrugëve të tjera descendente, kurse manifestimi i shenjës së Babinskit është pasojë ekskluzive e dëmtimit të rrugës kortikospinale. Shenja e Babinskit manifestohet si fleksion dorzal i gishtit të madh të këmbës pranë mbledhjes së njëkohshme të gishtërinjëve të tjerë pas ngacmimit të shputës. Refleksi i Babinskit është pjesë e refleksit të ndërlikuar primitiv spinal fleksor, ndërsa është dukuri fiziologjike vetëm në vitin e parë, por edhe të dytë të jetës. Pas kësaj moshe, mund të gjendet vetëm në personat me dëmtim të rrugës kortikospinale, që shkakton "lirimin" e këtij refleksi primitiv spinal. Në rastin e dëmtimit të sistemit piramidal reflekset sipërfaqësorë, posaçërisht ai abdominal dhe kremasterik, dobësohen apo humbin (shih pjesën VI. B1a).

Paraliza e këmbës dhe dorës së njërës anë të trupit quhet *hemiplegji,* kurse zë fill për shkak të dëmtimit të neuronit të sipërm motorik kontralateral. *Paraplegjia* është paralizë e të dyja këmbëve (kurse zë fill pas prerjes së tërthortë të palcës kurrizore që i ndanë të dy neuronet e sipërme motorike). Paraliza e një ekstremiteti quhet *monoplegjia,* kurse që të katër ekstremiteteve *kuadriplegjia.* Paraliza e shkallës më të dobët quhet *pareza.*

B. ÇRREGULLIMET E FUNKSIONIT TË GANGLIONEVE BAZALE

Në praktikën klinike, sistemi i ganglioneve bazale dhe bërthamat me to të ngjashme supkortikale, rëndom quhet sistemi ekstrapiramidal. Shpjegimi i emërtimit dhe raportit të ndërlikuar të ganglioneve bazale është mëse i nevojshëm për kuptimin e funksionit të tyre (tab. 32.-2).

Tabela 32-2. *Ganglionet bazale dhe çrregullimet e tyre*

EMËRI	STRUKTURA	ÇRREGULLIMI
striatum (neo -striatum)	kaudatusi dhe putameni	korea atetoza
palidum (paleostriatum)	globus palidus	
nukleus lentikularis	putamen dhe globus palidus	
korpus striatum	kaudatus, putamen dhe globus palidus	korea atetoza
bërthamat subtalamike		hemibalizmi (lëvizja e anësive me amplituda të mëdha)
supstancia nigra	pjesa kompakte dhe retikulare	sëmundja e Parkinsonit (tremori, rigji- diteti, akinezia)

Pjesën e rëndësishme të ganglioneve bazale e përbën kompleksi striatopalid, gjegjësisht nukleus kaudatus dhe putamen (striatum), si dhe globus palidus. Me nocionin *neostriatum* përfshihen kaudatus dhe putamen, kurse paleostriatum paraqet globus palidus. Që të tri formacionet e përbëjnë korpus striatum, apo trupin e vijëzuar. Substantia nigra dhe bërthamat subtalamike nuk janë pjesë morfologjike e ganglioneve bazale, por funksionalisht janë pandashëm të lidhura, kështu që rëndom konsiderohen si pjesë përbërëse e tyre. Ganglionet bazale marrin informata prej gati të gjitha pjesëve të kores së trurit, e kjo ua bënë të mundshme ndikimin në punën e shumicës së pjesëve të trurit. Aksonet e nervave të korteksit parësor motorik (fusha 4) dhe senzorik (3, 2, 1) projektohen në putamen, kurse pjesët asociative të lobit frontal, parietal, okcipital dhe temporal bashkohen në nukleus kaudatus. Prej striatumit, aksoni drejtpërdrejtë kalon në pjesët anësore dhe qendrore të globus palidusit dhe pjesën retikulare të substancia nigra (fig. 32-11). Rrugët kryesore dalëse të ganglioneve vijojnë nga globus palidus, i cili në mënyrë reciproke është i lidhur me bërthamën subtalamike, kurse pjesa e brendshme projektohet në talamus. Lidhja tjetër reciproke brenda ganglioneve bazale është rruga e cila shkon prej qelizave të pigmentuara të pjesës kompakte të substancia nigra në striatum dhe anasjelltas. Është e qartë pra se pjesët përbërëse të ganglioneve bazale janë të lidhura me një varg të rrathëve nervorë, me të cilët përmes talamusit, trungut trunor dhe kompleksit striatopalid ndikojnë në koren motorike, trungun trunor dhe sistemin motorik të palcës kurrizore.

Përparim të madh në kuptimin e fispatologjisë së ganglioneve bazale ka sjellur zbulimi (njëherësh edhe i pari i tillë në neurologji) se abnormaliteti i njërës rrugë neurotransmitore shkakton sëmundje specifike. Është vërtetuar se neuronet nigrostriate përmbajnë dopaminë si neurotransmitor themelor. Për shkak të pamjaftueshmërisë së dopaminës zë fill sëmundja e Parkinsonit, e njohur për çrregullimet e shprehura motorike. Sot, në rrathët e veçanta nervore të ganglioneve bazale janë vërtetuar shumë neurotransmitorë.

Rruga e përmendur dopaminergjike nigrostriate i frenon interneuronet kolinergjike në striatum. Rrugët kryesore dalëse prej striatumit të cilat shkojnë në globus

palidum dhe substancia nigra shfrytëzojnë neurotransmitorin inkibitor acidin γ-aminobutirik (GABA) i cili në mënyrë kthyese e mbikëqyrë sistemin dopaminergjik nigrostriat. Ekzistojnë rrugët peptidergjike striatonigrale dhe striatopalide, të cilat si transmitor përmbajnë substancën P dhe met-encefalinën, por roli i tyre nuk është shpjeguar plotësisht. Rrugët më të mëdha dalëse të globus palidus dhe pjesët retikulare të substancia nigra ndaj talamusit dhe trungut trunor po ashtu janë GABA-ergjike. Rrugët kortikostriate si transmitor e përdorin glutaminën, ndërsa projekcionet talamostriate janë kolinergjike, kurse të dyjat veprojnë ekscitueshëm. Brenda striatumit, më së shumëti ka interneurone kolinergjike.

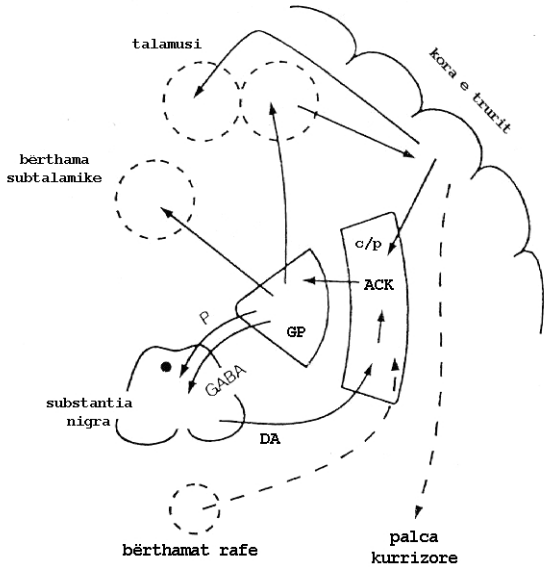


Figura 32-11. *Anatomia neurokimike e ganglioneve bazale. GP - globus palidus, c/p - kaudatus dhe putamen, P - substanca P, DA - dopamina, ACK - acetilkolina, 5-HT serotonina.*

Sëmundjet e ganglioneve bazale manifestohen si çrregullime të lëvizjes, dhe atë në dy forma themelore: si varfëri e lëvizjeve (sindromi akineto-rigjid) dhe si shumë lëvizje të pavullnetshme (koreatetozat dhe diskinezitë). Themel i funksionit të ganglioneve bazale është baraspesha e sistemeve transmitore dopaminergjike dhe acetilkolinergjike. Hipofunksioni i dopaminës dhe hiperfunksioni pasues i acetilkolinës shkaktojnë formën akineto-rigjide të sëmundjes, kurse hiperfunksioni i dopaminës me hipofunksion vijues të acetilkolinës shkaktojnë pengesa koreale.

1. Sindromi akineto-rigjid

Sëmundja e Parkinsonit është shembull më i mirë i sindromit akineto-rigjid, gjegësisht varfërisë së lëvizjeve. Manifestohet si tremor, rigjiditet dhe akinezi. Akinezia shprehet si mosmundësi e fillimit dhe ekzekutimit të lëvizjeve të rëndomta të vullnetshme në jetën e përditshme (ngritja, të ecurit, të shkruarit etj.). Fytyra e pacientit ka dukjen e maskës, pa reakcione spontane ndjenjësore. Rigjiditet quhet hipertonia e muskujve, gjegjësisht rezistenca e njëtrajtshme gjatë lëvizjes pasive; ai më fortë përfshinë grupin antigravitacional të muskujve. Reflekset vetanake nuk janë të sforcuara. Tremori në sëmundjen e Parkinsonit është i rregullt, ritmik, frekuencat 5 - 7 Hz, kurse paraqitet edhe në qetësi. Bazë fispatologjike e sëmundjes është degjenerimi i pjesës kompakte të substancia nigra, që ka për pasojë hipofunksionin e nervave dopaminergjikë nigrostriat dhe zvogëlimin e aktivitetit të dopaminës në striatum. Dobësimi i inkibimit dopaminergjik, shkakton mbizotërimin dhe hiperfunksionin e acetilkolinës në interneuronet e striatumit. Bazamenti kështu i njohur biokimik e mundëson edhe mjekimin racional që përbëhet prej aplikimit të paraardhësit biokimik të dopaminës (L-dopa), me qëllim të kompensimit të funksionit të nervave dopaminergjikë, apo prej aplikimit të bllokatorëve të receptorëve kolinergjikë për zmbrapsjen e hiperfunksionit të acetilkolinës.

2. Koreoatetoza dhe diskinezitë

Shembulli i kundërt i sëmundjes së Parkinsonit është *korea,* si shembull më i theksuar i paraqitjes së lëvizjeve të shumëta të pavullnetshme. Shembull tipik i këtij grupi të sëmundjeve është sëmundja e Hutington-it. Pos demencionit dhe hipotonisë së muskujve, ekziston një bollëk i lëvizjeve të shpeshta, të pavullnetshme, të papërshtatshme, sikur dridhje e njëhershme. Lëvizjet njëra pas tjetrës paraqiten në pjesët e ndryshme të trupit, por nuk janë ritmike. Gërshetohen me lëvizjet e vullnetshme dhe i pengojnë ato. Morfologjikisht gjendet humbje e shprehur e neuroneve në striatum dhe në lobet frontale dhe parietale. Bazën fispatologjike të sëmundjes e përbën përqëndrimi i zvogëluar i GABA dhe acetilkolinës në striatum. Zvogëlimi i ndikimit inkibitor të neuroneve striatonigrale GABA-ergjike në nervat dopaminergjike në substancia nigra shkakton hiperfunksionin e tyre dhe inkibimin e sforcuar në rrugën kolinergjike të striatumit. Kjo e shpjegon pasqyrën vërtetë të kundërt klinike prej asaj në sëmundjen e Parkinsonit. Trajtimi terapeutik konsiston në aplikimin e bllokatorëve specifikë të receptorëve dopaminergjikë (neuroleptikët).

Shembuj të tjerë të sindromit hiperkinetik janë *atetozat,* gjegjësisht shumë lëvizje joritmike, të ngadalshme (të cilat janë dukshëm më të ngadalshme në krahasim me korenë). Paraqiten në pjesët distale të ekstremiteteve, në fytyrë dhe gjuhë. Distonia përfshinë muskujt e trupit dhe pjesët proksimale të ekstremiteteve. *Hemibalizmi* kupton dridhje të përnjëhershme, me amplituda të mëdha të ekstremiteteve të njërës anë të trupit. Konsiderohet se patogjeneza e sëmundjes qëndron

në dëmtimin e bërthamës subtalamike të anës së kundërt. Në mjekim aplikohen bllokatorët e sistemit dopaminergjikë, si te korea.

C. ÇRREGULLIMET E KONTROLLIT CEREBELAR

Nga aspekti klinik, truri i vogël ndahet në vargje të zonave sagitale. Në pajtim me këtë, shenjat klinike të çrregullimeve të tyre ndahen në ato që kanë zënë fill për shkak të patologjisë së zonës së mesme, apo në ato për shkak të dëmtimit të pjesëve anësore.

Zona e mesme përbëhet prej vermisit të përparmë dhe të pasëm, lobit flokulonodular dhe n. fastigii të vendosur në thellësi. Në lobin flokulonodular vjen projeksioni nga bërthama vestibulare (rruga vestibulocerebelare), me ndihmën e të cilave mbahet pozita e trupit në hapësirë. Projekcionet më të rëndësishme nga n. fastigi shkojnë në bërthamat vestibulare të palcës së zgjatuar. Për këtë arsye, edhe çrregullimet e zonës së mesme manifestohen si parregullsi e të vendosurit të trupit dhe kokës, si dhe çrregullimet e motorikës së syrit. Shenja më e shpeshtë e dëmtimit është nistagmusi - lëvizjet ritmike osciluese të njërit apo të të dy syve.

Çrregullimet e hemisferave të trurit të vogël manifestohen me *hipotoni* (rezistencë të zvogëluar gjatë lëvizjes pasive të ekstremiteteve), dizartri (të folurit e ngadalësuar, fjalët shqiptohen parregullt apo në mënyrë eksplozive), *dizmetri* (mosqëllim i cakut), *adiadohokinezi* (pamundësi e lidhjes së lëvizjeve të shpejta) dhe *ataksi* (çrregullimet e harmonizimit). Pavarësisht nga dobësia motorike, çrregullimet e koordinimit ndryshojnë kahjen dhe madhësinë e lëvizjeve të vullnetshme, që quajmë ataksi kinetike. Është i mundshëm edhe dëmtimi i kontrakcionit të vullnetshëm dhe refleksiv të muskujve, që është i nevojshëm për mbajtjen e pozitës dhe drejtëpeshimit të trupit, kështu që zhvillohet ataksia statike posturale. Dëmtimet e hemisferave cerebelare shkaktojnë edhe *tremor intencial* (i cili zë fill në lëvizje, kurse shprehet para cakut), si dhe çrregullim të motorikës së syve (nistagmus).

Çrregullimet e përmendura pjesërisht mund të shpjegohen me lidhjet e lobit të përparm me atë të pasëm të trurit të vogël. Në të vërtetë, lobi i përparm merr një pjesë të rrugëve spinocerebelare duke i përpunuar në këtë mënyrë informatat mbi gjendjen e muskujve, nyjeve dhe tetivave, si dhe ndodhitë eksteroceptive. Kjo pjesë e korës së trurit të vogël, përmbanë një pjesë të aksoneve nga formacioni retikular në të cilin dërgon edhe një pjesë të informatave, duke i kontribuar në këtë mënyrë kontrollit qendror të tonusit muskular.

Për aktivitetin e vet, truri i vogël i jep të dhëna shumicës së pjesëve të trurit prej të cilave ka marrë informata. Aksonet ascendente i lidhin hemisferat e trurit të vogël me nukleus ruber, talamusin dhe me koren e trurit të anës së kundërt (rruga dentatorubrotalamokortikale). Për shkak të kryqëzimit tashmë të përmendur të rrugës kortikospinale, ndikimi i trurit të vogël në sistemin motorik është njëanësor.

Qelizat e Purkinie-it kanë ndikim inkibitor në bërthamat e thella cerebelare dhe vestibulare. Këto i kanë vërtetuar edhe hulumtimet neurokimike, me të cilat është vërtetuar se në mbaresat nervore të qelizave tajohet acidi gama-aminobutirik (GABA), neurotransmitori inkibitor. Inkibimi i tyre në bërthamat e thella ekscituese me gjasë është burimi kryesor i fispatologjisë së trurit të vogël. Në të vërtetë, interakcioni i bërthamave të thella dhe kores së trurit të vogël ka rol udhëheqës në korrigjimin dhe ekzekutimin e lëvizjes: këto lëvizje të vullnetshme mund të ekzekutohen pa pjesëmarrjen e trurit të vogël, por atëherë janë jo të shkathëta, të vrazhda dhe të paorganizuara.

IV. Fispatologjia e epilepsisë

Epilepsia është gjendje neuropatologjike e karakterizuar me dukurinë e periodave paroksizmale të funksionit të çrregulluar të sistemit nervor qendror. Ataqet janë të kufizuara në kohëzgjatje dhe rëndom janë reversibile. Çrregullimet mund të zënë fill edhe për shkak të sforcimit apo deficitit të funksioneve dhe mund të përfshijnë cilindo tip të aktivitetit nervor apo psikik, megjithëse janë më së shpeshti me karakter motorik. Njëra nga vetitë e trurit të primatit është i ashtuquajturi reaktiviteti epileptik. Ngacmimi i tejkaluar i modalitetit më të ndryshëm, i aplikuar drejtpërdrejtë apo në mënyrë të tërthortë në trurin e njeriut, gjithëherë jep përgjigje të njëjtë: shtangimet toniko-klonike, gjegjësisht ataqe të mëdha epileptike.

A. FAKTORËT EPILEPTOGJENË

Elementet kryesore në zhvillimin e epileptogjenezës janë: a) Fakti se membranat e disa neuroneve kanë veti të shpërthimit vetëvetishëm ekscesiv; b) Dukuria e dezinkibimit, gjegjësisht humbja e mekanizmit kontrollues postsinaptik inkibitor dhe c) Shkalla përkatëse e lidhjes sinaptike ekscituese me pjesëtarët tjerë të popullatës së neuroneve. Sinkronizimi i popullatës së neuroneve është faktor më se i nevojshëm i zhvillimit të shpërthimit fokal.

Proceset themelore fiziologjike dhe patologjike përgjegjës për dukuritë epileptike mund të merren se janë: 1) Faktorët sistemikë; 2) Epileptogjeneza në nivelin qelizor; 3) Dukuritë fiziologjike, të cilat zënë fill si pasojë e atakut epileptik dhe 4) Ndryshimet patologjike në tru, përgjegjëse për atakun epileptik. Me aplikimin e mikroelektrodave është gjetur depolarizimi i membranës qelizore si ndryshimi fillestar në zhvillimin e atakut. Çrregullimet e përqëndrimit të elektroliteve në hapësirën qelizore dhe jashtëqelizore, posaçërisht kaliumit, natriumit dhe kalciumit e çrregullojnë potencialin membranor. Kështu, sasia e shtuar e joneve të kaliumit në hapësirën jashtqelizore shkakton depolarizimin e membranës, kurse depolarizimi shkakton atakun epileptik. Simptomet klinike, natyrisht varen nga lokalizimi në korteks të çrregullimit të përmendur.

Tabela 32-3. *Ndryshimet e përbërjes së plazmës dhe aktiviteti epileptik*

PARAMETRI	VLERAT NORMALE	VLERAT EKSTREME	EPILEPTOGJENITETI[a]		ATAKU NË KAFSHË
			Pa Epi[b]	Epileptikët	
PO_2 arterial	10 – 13,4 kPa	4 kPa	+ gm ++ ts	+ pm	++
		300 kPa	+		+
PCO_2	4,65 – 6,10 kPa	4 kPa	0	++ pm	
		32 kPa	0		+
glukoza	3,75 – 6,0 mmol/L	1,2 mmol/L	+++ mi + gm	+	
		40 mmol/L	+		+
natriumi	135 – 150 mmol/L	125 mmol	+		+++
		150 mmol/L	+	+	
kalciumi	2,25 – 2,75 mmol/L	1,7 mmol	++ mi apo ts + gm		+++
magnezi	0.75 – 1,20 mmol/L	0,6 mmol/L	+		+
karbamidi	3,0 – 8,0 mmol/L	25 mmol/L	+		+
amoniaku	10 – 40 µmol/L	500 µmol/L	+		+
përqëndrimi	285 – 295 mmol/L	340 mmol/L	+		+

[a] Epileptogjeniteti definohet si dukuri e shenjave elektrike të sëmundjes në EEG. Një plus do të thotë se ajo gjendet në 0 - 33% të të ekzaminuarëve, dy plusa se është në 34-66%, kurse tre plusa se mund të vërtetohet në 67-100% të të ekzaminuarëve. Kur është e mundur të vlerësohet, dukja e saj specifike është definuar si pm (petit mal) - kompleksi thepi-vala, të cilët te njeriu janë shumë të rregullt dhe paraqiten përafërsisht në çdo tre sekonda; gm (grand mal) - shpërthime toniko-klonike, kur ato tonike janë të paraqitura me thepa hipersinkrone të larta edhe 200-300 mV, kurse klonike me shpërthime ritmike, gjithnjë e më të ngadalshme të cilat rrallohen deri në vizën e rrafshët; mi (mioklonusi) - kompleksi thepi -vala, por jo të rregullt sikur në petit mal, por të shumëfishtë (2 - 3) apo bifazik (ku një fazë është pozitive, kurse tjetra negative), (spazmi tonik) - seri e thepave hipersinkrone. Kur aktiviteti elektrik në EEG vetëm sugjeron në epilepsi, por nuk jep mundësi të definicionit të formës së saj klinike, janë vendosur vetëm plusat.

[b] Personat të cilët kanë shenjat elektrike (EEG) të sëmundjes, por ajo nuk manifestohet klinikisht.

Kohëve të fundit, shpesh përmendet roli i cAMP i cili është përgjegjës për veprimin e neurohormonit në receptorët qelizorë. Edhe në kushte fiziologjike, pjesa amplifikuese e receptorëve membranorë (adenilat-ciklaza) shndërron një numër të caktuar të molekulave të ATP në cAMP. Në neuronin epileptik, me gjasë ky rol amplifikues i adenilat-ciklazës është edhe më i shprehur, që ka për pasojë krijimin e më shumë cAMP. Kjo intensifikon përgjigjen qelizore, gjegjësisht ngacmueshmërinë.

Posaçërisht duket i rëndësishëm roli i astroglisë në eliminimin e sasisë së shtuar të përqëndrimit të joneve të kaliumit, i cili lirohet gjatë aktivitetit nervor. Në atak, sasia e joneve të kaliumit në lëngun intersticial është e rritur shumëfish. Astrocitet mbledhin jonet e kaliumit bashkë me lëngun dhe kjo e shkakton edemën perifokale.

B. BAZA FIZIOLOGJIKE E EPILEPTOGJENEZËS

Në neurofiziologji, si të rëndësishëm për kuptimin e mekanizmit të zanafillës së epilepsisë duhet theksuar tri grupe faktorësh (tab. 32-3).

a) Faktorët e përgjithshëm apo metabolik, të cilët e shkaktojnë lëkundjen e potencialit membranor. Janë pasojë e ndryshimeve të përgjithshme në furnizimin e qelizave. Për shembull, anoksia relative i zvogëlon potencialet qelizore, kurse zvogëlimi i temperaturës apo ndonjë proces metabolik, mund të shkaktojnë ndryshime të ngjashme. Kjo vlenë për të gjitha qelizat nervore e jo vetëm për neuronet.

b) Ngacmimi i membranës qelizore është i kushtëzuar me ngacmimin supraminimal. Potenciali membranor zvogëlohet përnjëherë, kështu që shkaktohet kthimi i tij (brendia e neuronit bëhet pozitive, 60 deri 65 mV, në krahasim me sipërfaqën). Këto ndryshime, janë të përnjëhershme dhe të shkurtëra në kohëzgjatje (ms), kurse pasojë e depolarizimit të membranës qelizore është periudha e ashtuquajtur e pangacmueshmërisë (refraktaritetit), kohë kur qeliza nuk është e aftë të reagojë njësoj si përpara (fig. 32-12).

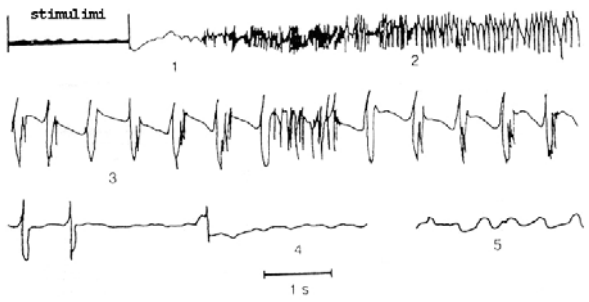


Figura 32-12. *Elektrokortikogrami tregon stadet e ndryshme të shpërthimit plotësues elektrik. Stadi i parë (1) karakterizon shpërthimin asinkron pas të cilit pason shpërthimi ritmik sinkron (faza e 2-të tonike). Faza klonike është treguar në stadin e 3-të, pas së cilit pason gjendja e raskapitjes (stadi i 4-të), si dhe në fund stadi i 5-të me shenjat e përmirësimit.*

c) Faktorët më të rëndësishëm janë kontaktet në sinapsa. Me veprimin e neurotransmitorëve krijohen të ashtuquajturat potenciale postsinaptike (PPS). Për dallim prej potencialeve akcionale, këto kanë tension më të ulët, zgjasin më gjatë, pas tyre pason periudha e refraktaritetit dhe janë të nënshtruara sumacionit kohor dhe hapësinor. PPS mund të shkaktojë zvogëlimin e potencialit membranor, që ka për pasojë depolarizimin e membranës. Kur impulsi i tillë kalon kufirin kritik, shkakton paraqitjen e potencialit akcional, andaj edhe quhet potenciali ekscitues postsinaptik (EPSP). Në rastin tjetër, PPS mund të shkaktojë rritje të potencialit membranor, gjegjësisht repolarizimin apo hiperpolarizimin. Për shkak të zvogëlimit të ngacmueshmërisë së membranës, potenciali i tillë quhet potenciali inkibitor postsinaptik (PIPS). Neuroni epileptik tregon aftësi të shpërthimit plotësues që mund të konsiderohet si element i rëndësishëm i atakut epileptik. Karakteristikat e shpërthimit plotësues të shkaktuar me ngacmimin elektrik, dallohet në bazë të strukturave që ngacmohen. Ky dallim është posaçërisht i dukshëm midis strukturave neokorteksale dhe alokorteksale (fig. 32-13).

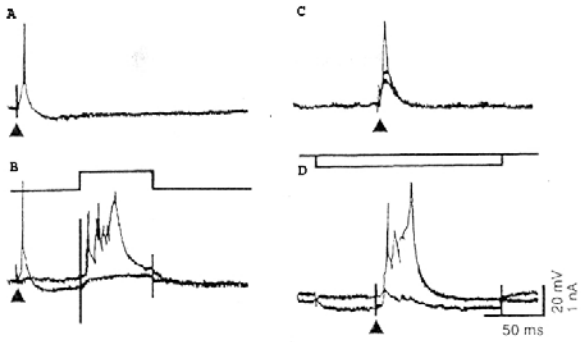


Figura 32-13. *Dezinkibimi i dendriteve piramidale. (A) dhe (C) ngacmimet ortodrome shkaktojnë dukurinë e potencialeve ekscitativo-inkibuese (EPSP-IPSP). (B) Depolarizimi i drejtpërdrejtë i dendriteve (A) shkakton shpërthimin e një varg valëve të shpejta dhe të ngadalshme. (D) Perfuzioni me penicilinë me rastin e ngacmimit ortodromal (shigjeta), shkakton shpërthimin paroksizmal në dendritin tjetër. Kurba e superponuar e poshtme tregon EPSP të zgjatur që shërben si fillues i shpërthimit spontan.*

Mostra elektrografike e neuronit epileptik është thepi, që më së miri shihet në fazën tonike të atakute më rrallë me rastin e shpërthimeve sipërfaqësore korteksale kur nuk ka ataqe (fig. 32-14).

C. NDRYSHIMET JONIKE EPILEPTOGJENE

Veprimet e ndryshimeve jonike gjatë epileptogjenezës, mund të përmbledhen si vijon:

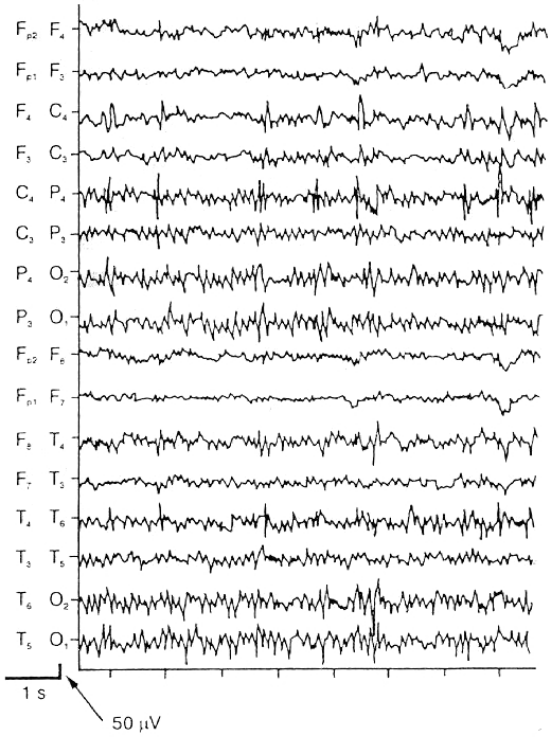


Figura 32-14. *Shpërthimet fokale të valëve të theposura mbi rajonin e djathtë precentral (elektrodat e mbikokës).*

a) Gjatë shpërthimit të tepruar, neuroni epileptogjen përmbanë përqëndrim të rritur të joneve të kaliumit e klorideve dhe përqëndrim të zvogëluar të joneve të natriumit dhe kalciumit.

b) Zvogëlimi i përqëndrimit të joneve të kalciumit në lëngun jashtëqelizor shpesh i paraprinë fillimit të aktivitetit spontan epileptiform. Ky zvogëlim i përqëndrimit është më i madh sesa në koren normale të trurit dhe mund të lajmërohet në vendet atipike. Kjo sugjeron se roli i kalciumit mund të jetë karakteristikë e përbashkët e epileptogjenezës, pa marrë parasysh shkakun e saj parësor.

c) Rritja e përqëndrimit të kaliumit dhe zvogëlimi i përqëndrimit të kalciumit në nivelin e membranës qelizore dhe hyrja e klorideve në qelizë, favorizon zhvillimin e aktivitetit epileptik.

ç) Zgjerimi i aktivitetit epileptogjen nga fokusi parësor lehtësohet me shpërndarjen e pandërprerë të joneve të kaliumit në lëngun jashtëqelizor.

d) Grumbullimi i joneve të natriumit në qelizë dhe joneve të kaliumit jashtë qelizës, i stimulon ato procese elektrofiziologjike të qelizës, të cilat kontribuojnë në frenimin dhe përfundimin e aktivitetit epileptik.

Neuronet epileptike të cilat janë të vendosura brenda popullatës së qelizave normale mund të veprojnë si paraprijës (përforcues), të cilët sinkronizojnë dhe rekrutojnë gjithnjë e më shumë qeliza përreth, që të shpërthejnë në mënyrë jo të rregullt dhe të sforcuar.

V. Çrregullimet ndiesore nervore

A. ÇRREGULLIMET PERIFERIKE NDIESORE

Pengesat periferike ndiesore janë të shkaktuara me veprimin e faktorëve patologjikë fizikë, kimikë, inflamatorë, degjenerativë dhe metabolikë në nervat e trurit dhe të palcës, rrënjët e palcës dhe pleksuset nervore. Këto dëmtime mund të jenë të shkaktuara edhe me çrregullime cirkulatore, gjendjet e mungesës së substancave dhe me malnutricion, si shkaqe parësore apo shoqëruese. Kualiteti dhe kuantiteti i pengesave ndiesore janë të caktuar me vendosjen dhe specificitetin e etiopatogjenezës së dëmtimit. Të gjitha fijet nervore nuk janë njësoj të ndieshme në noksat e ndryshme. Fijet e trasha të mijelinizuara-A janë më të ndieshme në zëniet mekanike, fijet-B në anoksi, kurse fijet-C në anestetikët lokal.

Pa marrë parasysh se cila pjesë e sistemit ndiesor është dëmtuar, çrregullimet e shkaktuara të funksionit në princip mund të ndahen në *ngacmuese* apo *irituese* (hiperfunksioni) dhe *deficitare* (hipofunksioni). Dukuritë ngacmuese ndiesore përbëhen nga parestezionet dhe dhembjet spontane apo të provokuara.

Parestezionet janë ndiesi subjektive e mizërimit të trupit, mpirjes, drunjëzimit, shtrëngimit, të trashurit, si dhe të ftohtit apo të nxehtit në ndonjë rajon ndiesor. Pengesat zënë fill spontanisht, e ndonjëherë janë paroksizmale. Mund të jenë të përcjellura me ndiesinë e pakëndshmërisë, kurse nëse janë më të forta, është vështirë të dallohen nga dhembja. Janë pasojë e uljes së pragut të ngacmueshmërisë në sistemin nervor ndiesor dhe dëmtimit të mekanizmit të inkibimit lateral. Në këtë mënyrë edhe ngacmimet subliminale bëhen të dukshme, por përjetohen si "zhurmë", e jo si modalitet i qartë. Parestezionet më së shpeshti paraqiten në fazat fillestare të dëmtimit.

Simptomet e *deficitit ndiesor* janë shprehje e hipofunksionit të sistemit nervor ndiesor. Rëndom godasin ndiesinë sipërfaqësore (të prekjes, dhembjes dhe të temperaturës). Ndiesia e zvogëluar në ndonjë modalitet quhet *hipestezion,* kurse për *anestezion* bëhet fjalë kur kemi të bëjmë me pandieshmërinë e plotë (p.sh. anestezioni taktil, termoanestezioni). Hipestezioni është shpesh i lidhur me disestezion, i cili e kupton vlerësimin e ndryshuar të kualitetit të ngacmimit të aplikuar.

1. Shkaqet fizike të çrregullimeve periferike ndiesore

Më së shpeshti kemi të bëjmë me shkaqe mekanike: lëndime apo zënie pick; më të rralla janë dëmtimet termike, apo dëmtimet me rrezatim.

Dëmtimet e shkaktuara me forcat mekanike mund të jenë akute dhe njëherëshe, apo kronike dhe të përsëritura. Sipas shpeshtësisë, mekanizmat dëmtues janë: shtypja, ndrydhja, tërheqja, plagët therëse, prerëse dhe me armët me flakë dhe këputja e nervave. Në pëlkime dhe fraktura, nervi senzitiv mund të dëmtohet parësisht me lëndim apo shenjat e dëmtimit paraqiten pas një latence (me javë, muaj) për shkak të shtypjes me kallus, indin e vrragës, apo për shkak të lidhjes së papërkryer anatomike të nervit të këputur.

Dëmtimet kronike mekanike të nervave ndiesore dhe të përzier, relativisht shpesh zënë fill si pjesë të të ashtuquajturave *ngushtica anatomike* (sulcus ulnaris, tuneli karpal dhe tarzal). Duket se në këto sindrome, rol të dukshëm patogjenik kanë edhe dëmtimet përcjellëse jokompresive të nervave apo rrënjëve (degjenerative, vaskulare, infektive, toksike, metabolike).

a) Shkallët e dëmtimit mekanik të nervave

Neuropraksia është shkalla më e lehtë e dëmtimit. Klinikisht karakterizohet me reverzibilitetin e plotë të çrregullimit, i cili zgjatë vetëm disa ditë. Patoanatomikisht, kemi të bëjmë me dëmtimin e pjesërishëm apo të plotë (segmental) të mbështjellëses mijeline.

Aksonotmeza është emër për ndërprerjen e fijes nervore pranë mbështjellëses së ruajtur nervore. Pasojë është degjenerimi i Waller-it i pjesëve distale të fijeve. Meqë është i ruajtur gypi endoneural, procesit të regjenerimit i shkon përdore që plotësisht të rikonstruojë vijueshmërinë e nervit. Së pari ekziston rënia e plotë e funksionit ndiesor të nervit të goditur, e pastaj fillon përmirësimi i cili vijon prej rajonit proksimal kah ai distal i inervimit. Shembujt e këtij tipi të dëmtimit janë sindromet e përmendura të ngushticave dhe rëniet radikulare të shkaktuara me prolapsin e diskut intervertebral.

Neurotmeza është gjendje e këputjes së plotë të fijeve nervore dhe mbështjellësve të tyre. Ky është përfundim më i shpeshtë i dëmtimit mekanik të nervave periferikë, rrënjëve dhe pleksuseve. Përmirësimi spontan kurrë nuk është i plotë. Pos formave të pastërta, ekzistojnë edhe kombinimet në të cilat pranë demijelinizimit segmentar, janë prezent edhe dëmtimet e pjesërishme aksone. Ndonjëherë, në pjesët e ndryshme të nervit të njëjtë mund të gjenden rajonet e demijelinizimit segmentar dhe dëmtimit aksonal (p.sh. në dëmtimin e nervit me injekcion perineural).

b) Shpërndarja e rënieve ndiesore periferike

Dallojmë rëniet *segmentare* apo *radikulare* dhe rëniet sipas tipit të *shpërndarjes së nervave periferikë.* Kufijt e rënies radikulare ndiesore janë më të paqarta, kurse rëniet e algjezionit përfshijnë rajone më të gjëra sesa rëniet e ndiesisë taktile. Përkundrazi, në rastin e ndërprerjes së plotë të nervit periferik, zona analgjezike rëndom është më e vogël sesa zona taktile e anestezionit. Në dëmtimet monoradikulare, më së shpeshti gjendet shiriti i ngushtë i hipoalgjezisë apo analgjezionit, meqë për modalitetet e

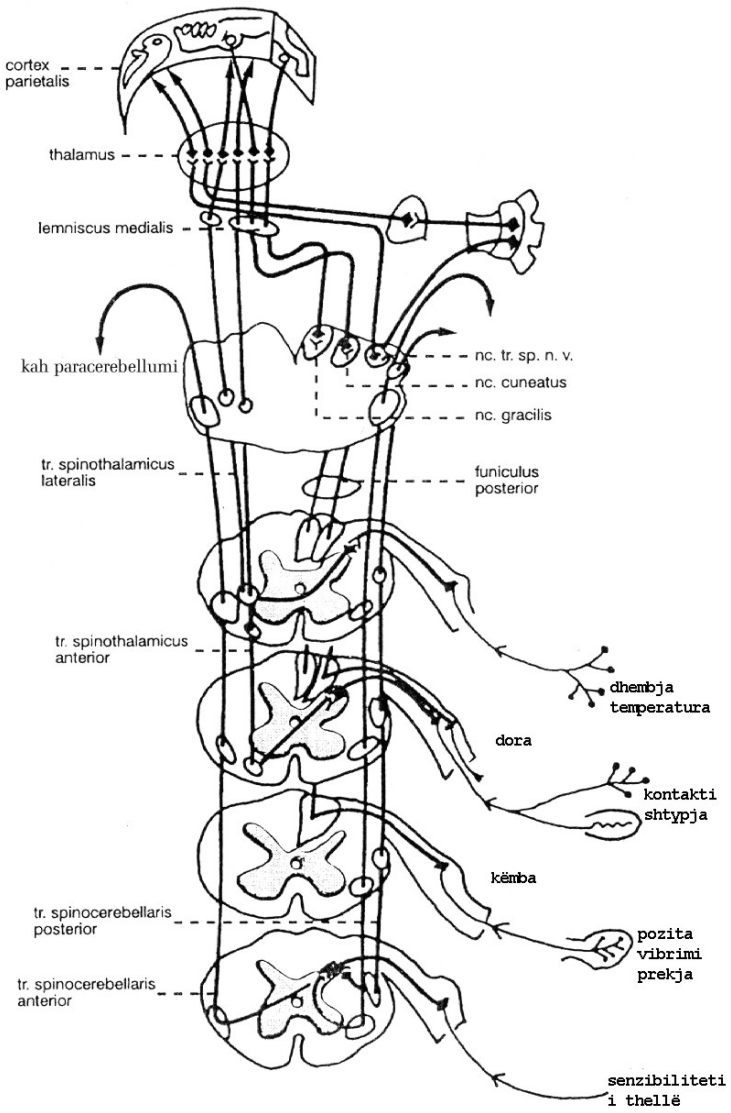


Figura 32-15. *Substrati neuroanatomik i rrugëve ndiesore. Janë treguar disa prerje transferzale të palcës kurrizore në lartësi të ndryshme, si dhe niveli talamik dhe kortikal i sistemit ndiesor. Është me rëndësi të vërehet se rruga e vetëdishme për cilësitë më të ndieshme të ndiesisë (të ashtuquajturat ndiesitë epikritike), nuk kryqëzohen në palcën kurrizore. Rruga spinotalamike e cila përçon të ashtuquajturën ndiesi protopatike (para së gjithash informatën nocioceptive), pas ecurisë së shkurtër nëpër njërën gjysmë të palcës kurrizore, kryqëzohet dhe kalon në anën tjetër.*

veçanta ndiesore ekziston shkallë e ndryshme e mbulimit të rajoneve fqinje dermatomale. Kriteri tjetër i rëndësishëm i dallimit është prania e rajoneve anhidrotike apo rënia e piloerekcionit, të cilat hasen vetëm në rastin e prerjes totale apo subtotale të nervave periferike.

2. Neuropatitë dhe polineuropatitë

Dëmtimet jotraumatike dhe jokompresive të nervave periferike dhe kraniale, përfshihen me nocionet *neuritis* dhe *neuropatia* (polineuritis dhe polineuropatia). Inflamacionet e nervave në kuptimin e ngushtë dukshëm janë më të rralla, kurse dukshëm më të shpeshta janë shkaqet toksike, metabolike, vaskulare dhe deficitare. Ato e dëmtojnë metabolizmin e qelizave nervore apo të Schwanit. Helmet dhe gjendjet deficitare veprojnë para së gjithash në metabolizmin e perikarionit. Meqë në perikarion sintetizohen proteinet dhe me rrymën e aksoplazmës lëvizin kah pjesët distale të nervit, klinikisht më të dukshmet do të jenë pengesat në pjesët distale të nervit të përfshirë. Polineuropatia është sindromi i cili më së shpeshti i godet fijet më të gjata nervore. Patoanatomikisht gjendet degjenerimi i fijeve të fillimit distal, shpesh i përcjellë me demijelinizimin e parakohshëm të pjesëve të ndara të nervave proksimalë.

Shpesh me këtë rast janë të goditura fijet ndiesore. Si arsye për këtë, merren disa specificitete të barierës hematoneurale në rajonin e ganglioneve spinale. Këtë barierë e përbëjnë një pleksus venoz me zgjerim ampular, për dallim nga endoteli endoneuronal kapilar në vendet tjera të sistemit nervor. Kjo është arsya e përshkueshmërisë së tepruar të barierës në rajonin e ganglioneve spinale, para së gjithash për proteine (proteinet e huaja, kundërtrupat). Njësoj vlen edhe për migracionin leukocitar, që ka rol të rëndësishëm në proceset inflamatore.

Degjenerimin neuronal dhe aksonal, më së shpeshti e shkaktojnë helmimet me metale të rënda dhe medikamente, si dhe sëmundjet deficitare. Disa helme në mënyrë selektive e dëmtojnë metabolizmin e qelizave të Schwanit me demijelinizimin parësor vijues, derisa cilindri aksonal është kryesisht intakt. Çrregullimet metabolike rëndom shkaktojnë ndryshime degjenerative aksonale dhe mijelinike.

Iskemia e strukturave nervore periferike po ashtu mund të shkaktojë rënie ndiesore. Kjo ka të bëjë me mbylljen apo stenozën më të fortë të trungjeve më të mëdha arteriale, apo të arterieve më të vogla (vasa nervorum).

Për polineuropatitë dhe polineuritet është e përbashkët se rëniet ndiesore shpesh janë vendosur distalisht dhe janë simetrike (në formë të dorëzave dhe çorapëve). Rëndom këmbët janë të përfshira më shpesh dhe më intensivisht sesa duart. Në fillim nuk janë të rralla dhembjet e rajoneve të përfshira. Me përparimin e sëmundjes, shkaktohet zgjerimi i rënieve ndiesore dhe dukurive ngacmuese kah pjesa proksimale. Në dëmtimet e nervave kranial ndiesorë, çrregullimet ndiesore më së shpeshti paraqiten në rajonin e inervimit të degës së dytë të nervit të pestë.

B. ÇRREGULLIMET QENDRORE NDIESORE

Principi etiopatogjenik topik është i shprehur qartë edhe në çrregullimet ndiesore qendrore.

1. Dëmtimet e palcës kurrizore

Dëmtimet e funikuleve të pasme të palcës kurrizore, mund të shkaktojnë çrregullime të ngacmueshmërisë në formë të parestezionit . Ndiesia taktile shpesh është e dëmtuar, kurse lokalizimi i saj është i pasigurtë (anestezioni). Njëkohësisht është dëmtuar dallimi taktil, kurse ndiesia e vibracionit është e shkurtuar apo e fikur. Është e pranishme edhe simptomatika e ataksisë senzorike (çrregullimi i harmonizimit të lëvizjeve motorike, i cili manifestohet me mbylljen e syve, (fig. 32-15). Shpesh në këto raste ekzistojnë edhe hiperpatia, rritja e ndiesisë taktile deri në pakëndshmëri apo dhembje, që shpjegohet me mungesën e ndikimit inkibitor të fijeve të dëmtuara, të cilat përçojnë ndiesi epikritike (fijet e trasha të mijelinizuara A) në nivelin integrativ të palcës kurrizore (në kuptimin e teorisë së mbikqyrjes së hyrjes së informatave, kapit. i 12-të). Sindromi i përshkruar bartë emrin e *tabesit të tipit disociativ,* gjegjësisht *sindromi i funikuleve të pasme.* Ky përfshinë sëmundjen tabes dorzalis dhe dëmtimin funikular në avitaminozën B_{12}.

Rëniet e disocuara të ndiesisë, zënë fill edhe me rastin e dëmtimit të rrugës spinotalamike. Gjejmë pasqyrën klinike të analgjezisë dhe termoanalgjezisë së pjesëve kontralaterale të sipërfaqes së trupit dhe ekstremiteteve nën nivelin e dëmtimit (në rastin e dëmtimit të njëanshëm). Të sëmurit, ngacmimet e dhembshme dhe termike i përjetojnë si prekje. Ky lloj i disociacionit quhet *siringomieli.* Haset në siringomieli (çarje e lindur e palcës kurrizore) dhe në tumoret intramedulare (fig. 32-15). Meqë siringomialia është shpesh e lokalizuar në palcën e poshtme kurrizore të qafës, rëniet ndiesore paraqiten në rajonin e shuplakës. Dëmtime të izoluara të rrugëve spinocerebelare praktikisht nuk gjejmë kurrë, megjithatë këto rrugë bashkë me rrugët tjera ndiesore, shpesh janë të dëmtuara në sëmundjet e palcës kurrizore.

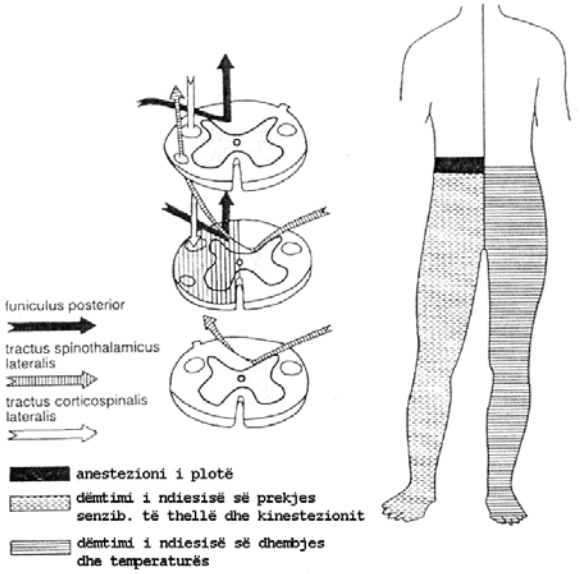


Figura 32-16. *Sindromi i Brown-Sequardit. Zë fill me rastin e dëmtimeve të plota njëanësore të palcës kurrizore. Sipërfaqet e vijëzuara tregojnë rajonet e rënieve ndiesore të cilësisë së caktuar. Pos rënieve të treguara ndiesore, në anën e dëmtimit ekzistojnë rëniet spastike apo të qullta motorike, varësisht nga lartësia e dëmtimit (dëmtimi në rajonin e intumescencieve jep parezë të qullët).*

Ndërprerja e plotë (transekcioni) i palcës kurrizore shkakton rënien e të gjitha cilësive të ndiesisë (anesetezioni i plotë) nën nivelin përkatës. Tipi i tillë i dëmtimit mund të shkaktohet me lëndim, me tumor, me

gjakderdhje e më rrallë me inflamacion (mieliti transferzal). Shkaqet e ngjashme mund të shkaktojnë hemidisekcion të palcës kurrizore dhe sindromin klinik të quajtur sipas Brown-Sequardit (fig. 32-16). Ky sindrom, përbëhet nga anestezioni ipsilateral (i anës së njëjtë) për modalitetet epikrite të ndiesisë, vibracionit dhe kinestezionit (rrugët ndiesore të funikuleve të pasme), si dhe prej analgjezisë dhe termoanestezionit kontralateral (modalitete protopatike ndiesore, të cilat barten me sistemin e rrugës spinotalamike). Në lartësinë e dëmtimit ekziston regjioni me anestezion të plotë për të gjitha kualitetet ndiesore në anën e dëmtimit.

Lezionet e plota transferzale të rajoneve të *epikonuseve dhe konusit medular,* shkaktojnë sindrome klinike me emër të njëjtë. Më së shpeshti i shkaktojnë tumoret, lëdimet dhe herniet e diskuseve intervertebrale. Në sindromin e epikonusit, janë të pranishme rëniet ndiesore në dermatomet prej L4 deri S2, kurse në sindromin e konusit gjejmë rënien e segmenteve të poshtme sakrale (S3 - S5) dhe kokcigeale (fig. 32-17). Pasqyra klinike e rënieve klinike në sindromin e konusit i përgjigjet të ashtuquajturit anestezion perianogjenital. Në të dyja sindromet ekzistojnë edhe pengesa të funksionit urinar dhe të defekimit. Mirëpo, derisa sindromi i konusit përbëhet ekskluzivisht prej rënieve ndiesore, në sindromin e epikonusit ekzistojnë edhe rëniet përkatëse motorike (parezat e ekstenzionit dhe rotacionit të jashtëm të mbigjurit, fleksionit të nëngjurit, pareza e shputës dhe gishtërinjëve, mungon refleksi i triceps sure).

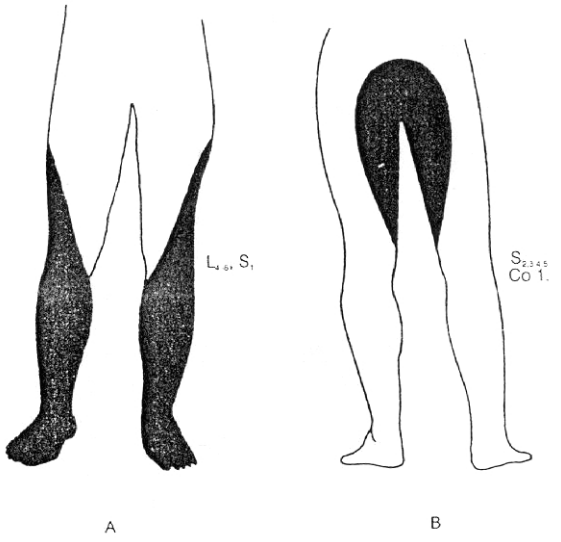


Figura 32-17. *(A) Rëniet ndiesore në sindromin e epikonusit; (B) rëniet ndiesore në sindromin e konusit.*

Pengesat e disocuara të ndiesisë së dhembjes dhe temperaturës në regjionin e fytyrës, mund të zënë fill me rastin e dëmtimit në pjesën qendrore të *palcës së lartë kurrizore cervikale* apo në *palcën e zgjatuar* (fig. 32-18). Kjo është kështu për arsye se nucleus tractus spinalis n. trigemini është i vendosur në pjesët e poshtme të trungut trunor, kurse pjesërisht edhe në palcën kurrizore cervikale. Rëniet shpesh janë të dyanshme. Nga figura 32-18, mund të vërehet për çka proceset e larta patologjike cervikale në palcën kurrizore, me tendenca të përhapjes në palcën e zgjatuar, shkaktojnë së pari rënie në rajonin e zverkut, kurse proceset patologjike në palcën e zgjatuar dëmtojnë ndiesinë e pjesëve të përparme të fytyrës. Kur ndryshimet janë të dyanshme, rëniet ndiesore në fytyrë, do të radhiten në formë të rrathëve koncentrikë, si shtresat e qepës.

Rëniet disociative në rajonin e fytyrës, më së shpeshti i shkaktojnë proceset e larta cervikale siringomijelinike, siringobulbia, impresioni bazilar, gliomet e trungut trunor, e rrallë edhe çrregullimet cerebrovaskulare. Dëmtimet e palcës së zgjatur (më së shpeshti encefalomalacioni), mund të shkaktojnë rënie njëanësore kontralaterale të disocuara ndiesore distalisht nga segmentet më kraniale të segmenteve cervikale (pjesë e sindromit të Wallenbergut pranë rënieve ipsilaterale motorike të nervave kraniale, ataksisë, nistagmusitit dhe dëmtimit të sistemit nervor simpatik). Simptomatikën e dëmtimit të trungut trunor të niveleve të ndryshme e përbënë kombinimi i rënieve të nervave përkatëse kraniale, të cilët janë ipsilateral me dëmtimin (varësisht nga lartësia e dëmtimit edhe mezencefaloni, ponsi, medula oblongata) dhe dëmtimi kontralateral motorik dhe senzorik i ekstremiteteve dhe trupit.

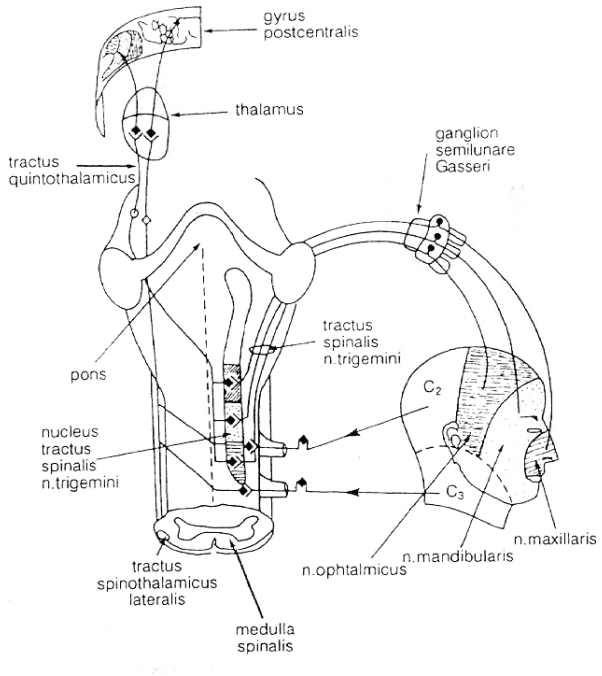


Figura 32-18. *Skema e inervimit ndiesor të lëkurës së kokës dhe qafës.*

2. Sindromi talamik

Sindromi talamik më së shpeshti shkaktohet me infarcerimin e rajonit irigues të arteries talamostriate. Pos hiperpatisë, zë fill rënia kontralaterale e sensibilitetit të thellë, ndiesisë së diskriminimit hapësinor e kohor dhe ndiesisë taktile. Dëmtimet e rajonit projektues sensibil në dredhën postcentrale, gjegjësisht dëmtimet e rrugës talamoparietale, shkaktojnë rënie kontralaterale ndiesore. Varësisht nga përhapja dhe vendosja e dëmtimit, mund të

zënë fill hemisindromet e plota, apo rëniet janë të kufizuara në sipërfaqe më të vogla (një ekstremitet apo pjesa e tij). Ndiesia e vibrimit është e ruajtur, kurse ekzistojnë çrregullime në diskreditimin kohor dhe hapësinor, e ndonjëherë edhe anestezioni. Dhëmbje nuk ka.

Simptomet ngacmuese në dëmtimet e këtij rajoni, mund të paraqiten në formën e ataqeve epileptike senzitive të Jacksonit.

3. Senzacionet fantome

Senzacionet fantome po ashtu bëjnë pjesë në pengesat ndiesore, para së gjithash me gjenezë qendrore. Pacientët ndiejnë ekstremitetin e humbur apo të amputuar, ose ndonjë pjesë tjetër të trupit (gjiri, penisi, syri, etj.). Pos në modalitete të ndiesisë sipërfaqësore, përjetimi fantom mund të jetë edhe ndiesi e lëvizjes së pjesës së humbur me karakter të thjeshtë apo të ndërlikuar, bile edhe deri te iluzioni i ndeshjes me pengesë. Rëndom, në rastin e humbjes së tërë dorës apo këmbës, në mënyrë fantomike përjetohet segmenti distal. Me kohë, intensiteti i ndiesisë fantome dobësohet dhe zbehet, pranë "shkurtimit" të njëkohësishëm të fantomit, deri te humbja në patërljkun e amputacionit (kjo quhet teleskopi). Janë mjaft të shpeshtë ndiesitë fantomike në modalitetin e dhembjes.

Mendohet se shkak i dukurive të ndiesive fantome është tejngacmueshmëria e neuroneve të denervuar supraspinalë. Kjo tejngacmueshmëri, gjithësesi ka të bëjë edhe me aspektin neurotransmitor dhe bioelektrik të funksionit të neuronit. Ka edhe mendime të cilat flasin për prejardhjen periferike, pra edhe spinale të këtyre dukurive.

Dukuritë e ngjashme me ndiesitë fantome mund të paraqiten në pacientët me paraplegji dhe dëmtime të rënda të palcës kurrizore, si dhe në rastin e ndërprerjes së plotë të pleksusit brahial.

C. ÇRREGULLIMET E SISTEMEVE SPECIALE SENZORIKE

1. Të pamurit

Pengesat e ndiesisë së të pamurit, mund të jenë pasojë e proceseve patologjike të nervit optik, kiazmës, traktusit optik, corpus geniculatum laterale dhe radiacionit optik, si dhe rajoneve parësore e dytësore optike kortikale. Dëmtimet e ndiesisë optike të shkaktuara me sëmundjet e retinës bëjnë pjesë në lëminë e oftalmologjisë.

a) Çrregullimet e funksionit të nervit optik

Më i shpeshti është inflamacioni i nervit optik, që mund të godas vet papillën apo pjesën e saj retrobulbare. *Papilitis* vërtetohet me të dhënën oftalmologjike të hiperemisë së papillës së nervit optik, eksudateve radiale dhe gjakderdhjes, si dhe zgjerimi i arterieve dhe venave. Përkundër kësaj, në neuritin retrobulbar, statusi i papillës së nervit optik, është normal, por me perimetri mund të gjenden skotomet qendrore. Dëmtimi i nervit optik mund të zë fill për shkak të lëndimit apo çrregullimit vaskular. Shtypja e nervit dhe rrethit të tij (posaçërisht tumoret) mund të shkaktojë ndërprerjen e plotë të nervit. Në pasqyrën klinike atëherë do të ekzistojë amauroza (verbimi) në atë anë, mungesa e reakcionit të bebëzës në dritë, kurse reakcioni i ruajtur konsenzual në ndriçimin e syrit tjetër. Shkaku konsiston në atë se pjesa efektore e harkut të refleksit pupillomotorik, edhe në rastin e ngacmimit të njëanshëm gjithëherë vepron dyanshëm. Andaj, ndriçimi i syrit të verbër nuk mund të fillojë refleksin pupillomotorik, kurse ndriçimi i syrit të shëndoshë shkakton kontrahimin e sfinkterit të bebëzës edhe në syrin e verbër (fig. 32-19).

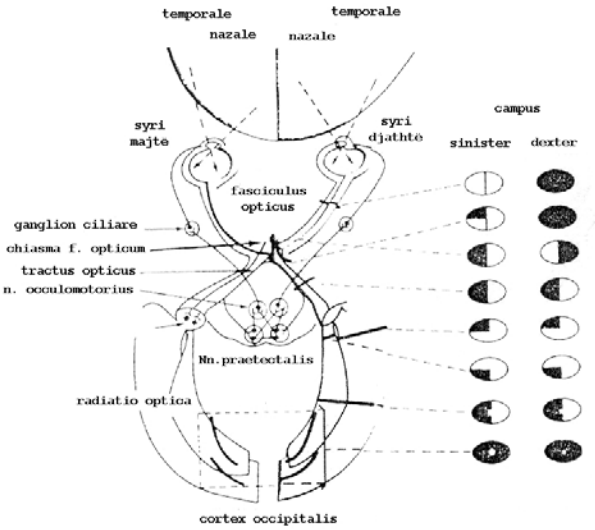


Figura 32-19. *Neuroanatomia e rrugës optike dhe pasojat e ndërprerjes saj. Rëniet e vizusit optik janë shembuj tipik të principit topik, fispatologjik e specifik për sistemin ndiesor. Për zanafillën e rënies së cakut është me rëndësi vendi e jo cilësia e dëmtimit. Në anën e majtë të figurës janë dhënë vendet e dëmtimit, kurse djathtas rëniet përkatëse të vizusit optik.*

b) Çrregullimet e funksionit të kiazmës optike, traktusit dhe radiacionit optik

Dëmtimet e këtyre pjesëve të rrugës optike japin rënie topikisht patognomike klinike, të cilat i quajmë *hemianopsi* dhe *kuadrantopsi* (fig. 32-19). Bazë fispato-logjike e këtyre çrregullimeve është arkitektura neuroa-natomike e radhitjes hapësinore të fijeve nervore dhe kryqëzimit të tyre të pjesërishëm. Në figurën 32-19, duhet veneruar se ngacmimet nga gjysmat temporale të fushave optike merren në pjesët nazale të retinës, dhe anasjelltas. Në rajonin e kiazmës fijet nga gjysmat nazale të retinës (gjysmës temporale të fushës optike), kryqëzohen dhe kalojnë në anën tjetër të tractus opticus-it). Për këtë arsye, tractus opticus dhe radiacioni optik në anën e majtë bartin informatat nga gjysma e djathtë e fushave optike dhe

anasjelltas. Përveç kësaj, informatat optike nga pjesët e sipërme të fushës optike projektohen në pjesët e poshtme të rrugës optike. Në fig. 32-19 shihet se në rajonin e radiacionit optik, bëhet shpërndarja e dukshme e fijeve të rrugës optike dhe torzioni i tyre, kështu që fijet, të cilat përçojnë informatat nga pjesët e sipërme të fushës optike më lateralisht, kurse fijet nga gjysma e poshtme janë të vendosura më medialisht. Andaj dukuria e rënieve hemianopsike dhe kuadranto-psike gjatë proceseve patologjike në afërsinë e rrugës optike ka vlerë të jashtëzakonshme topike. *Hemianopsia homonime* sugjeron në dëmtimin e traktusit optik apo radiacionit optik. Reakcioni i ruajtur pupillomotorik në dritë, në këtë rast sugjeron në dëmtimin e radiacionit optik, kurse mosekzistimi i saj në dëmtimin e traktusit optik (fig. 32-19). Në të vërtetë, me rastin e dëmtimit të traktusit, më së shpeshti shkatërrohen fijëzat aferente të harkut refleksiv pupillomotorik.

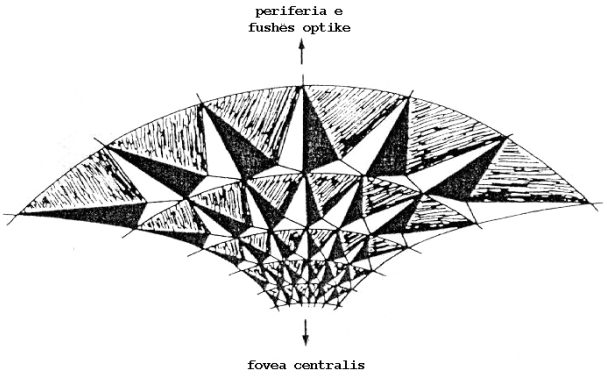


Figura 32-20. *Prerja e strukturës hipotetike hapësinore të rrjetës funksionale neuronike, si ilustrim i madhësisë së ndryshme të fushave të veçanta të retinës dhe reprezentimeve të tyre kortikale.*

Dëmtimi i rajonit qendror të kiazmës (adenomi i hipofizës), kraniofaringeomi, meningeomi i shalës turke, dermoidi, etj.), do të shkaktojë hemianopsinë bitempo-rale, kurse më rrallë proceset patologjike perikiazmatike, do të shkaktojnë hemianopsinë binazale (hemianopsitë bitemporale dhe binazale quhen heteronime).

c) Çrregullimet e funksionit të korrës optike

Dëmtimet e korres optike mund të shkaktojnë rënie hemianopsike të fushës vizive, por më tipike janë dukuritë ngacmuese. Kur këto dukuri janë me rëndësi elementare, në formë të xixave të shëndritshme, yjeve, shigjetave apo figurave të tjera të thjeshta gjeometrike, i quajmë *fotopsia.* Në numër të dukshëm, këto forma gjeometrike shprehin organizimin funksional të kores optike okcipitale, në të cilën janë të vendosura. Bazën histologjike të organizimit të tillë funksional e përbën ndërtimi shtresor dhe shtyllor i këtij rajoni. Ngacmimi me dritë, duhet të ketë kahje të caktuar të zgjerimit që të mund t`i ngacmojë neuronet e caktuara. Për këtë arsye, aktiviteti i këtyre neuroneve të ngacmuara me procesin patologjik, do të shkaktojnë lloj të njëjtë të vështrimit, sikur ngacmimi të ishte shkaktuar fiziologjikisht (fig. 32-20). Fotopsitë mund të shkaktohen me ngacmimet patologjike të cilitdo nivel gjatë bartjes së informatave optike prej retinës deri në kore, por ato më së shpeshti janë me prejardhje kortikale (në rajonin parësor strial, fusha e Brodmanit 17). Andaj, nga aspekti psikopatologjik, fotopsitë janë gënjim elementar optik. Gënjimet e ndërlikuara, *komplekse,* ndiesore optike apo vizionet janë shprehje e hiperfunksionit të rajoneve asociative të kores optike (fusha e Brodmanit 18 dhe 19) dhe rajonit temporal. Pacientët shohin objekte të ndërlikuara, pamje, persona etj. Fotopsitë dhe halucinacionet e ndërlikuara optike, mund të jenë pjesë e atakut apo aurës epileptike. Që të dyja mund të zënë fill në rëniet hemianoptike të fushës vizive si shprehje e shpërthimit spontan të neuro-neve kortikale, të cilët kanë mbetur pa ngacmim (angl.

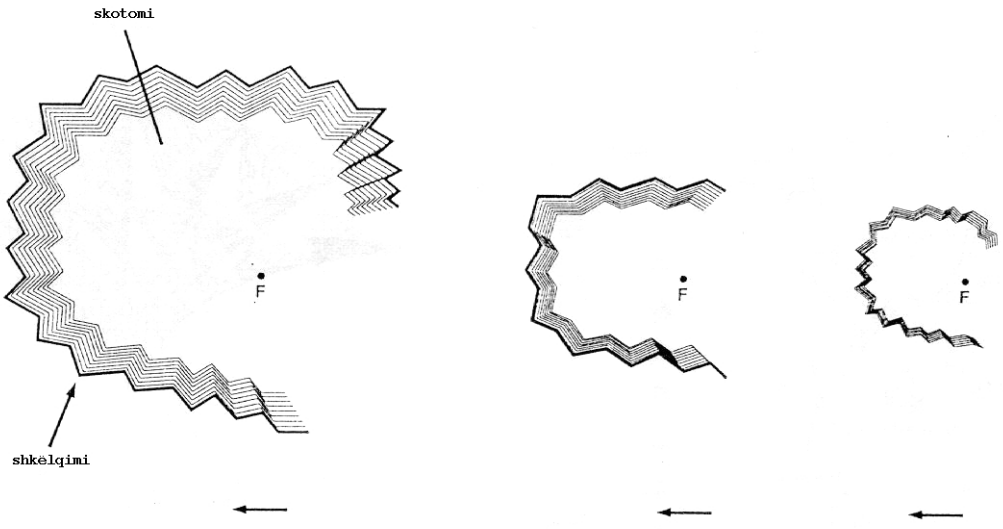


Figura 32-21. *Skotomi scincilativ, është dukuri patognomonike për atakun e migrenës klasike. Përbëhet nga vizat e ndritshme, të thyera, apo shkëlqimeve të cilat janë të lidhura mes veti në formë të murit apo valës dhe lëvizin gradualisht prej qendrës kah periferia. Njëkohësisht shtohet shpejtësia e shpërndarjes dhe madhësia e shkëlqimeve. I përcjell rajoni me ndiesi të zvogëluar optike (skotomi hemianopsik). F është pika e fiksimit në fushën optike.*

sensory deprivation). Mund të jenë me ngjyra apo zi-bardhë; duket se për këtë nuk vendosë pozita e procesit patologjik, por cilësia apo sasia e sumacionit hapësinor dhe kohor të shpërthimit të neuroneve të ngacmuara.

Kombinimi i dukurive optike ngacmuese dhe simptomeve të dobësimit të funksionit optik, haset si sindrom patognomonik në aurën e atakut të migrenës klasike. I ashtuquajturi *skotomi scincilues* (teichopsia, spektri fortifikues), jep shkëlqim në formë të vijave të thyera, të cilat fillojnë paracentralisht rreth pikës fiksuese, e pastaj gjithnjë e më shpejtë zgjerohen kah periferia. I përcjell skotomi hemianopsik (fig. 32-21). Shpejtësia e ndryshme e përhapjes nëpër pjesët qendrore dhe periferike të fushës vizive dhe rritja graduale e formave fotoskopike kah periferia, shpjegohen me madhësi të ndryshme të fushave receptive të retinës, gjegjësisht përfytyrimeve të tyre kortikale (fig. 32-20). Prej fillimit deri te zhvillimi i plotë i skotomit scincilues, rëndom kalojnë rreth njëzet minuta. Prapavinë patologjike të këtij sindromi, me gjasë e përbënë i ashtuquajturi depresion zgjerues kortikal (angl. cortical spreading depression), proces ky që ka karakteristika bioelektrike të ngjarjes subparoksizmale epileptike, kurse zgjerimi i tij gradual nëpër kore sugjeron në inkuadrimin serial të grupeve të veçanta të neuroneve.

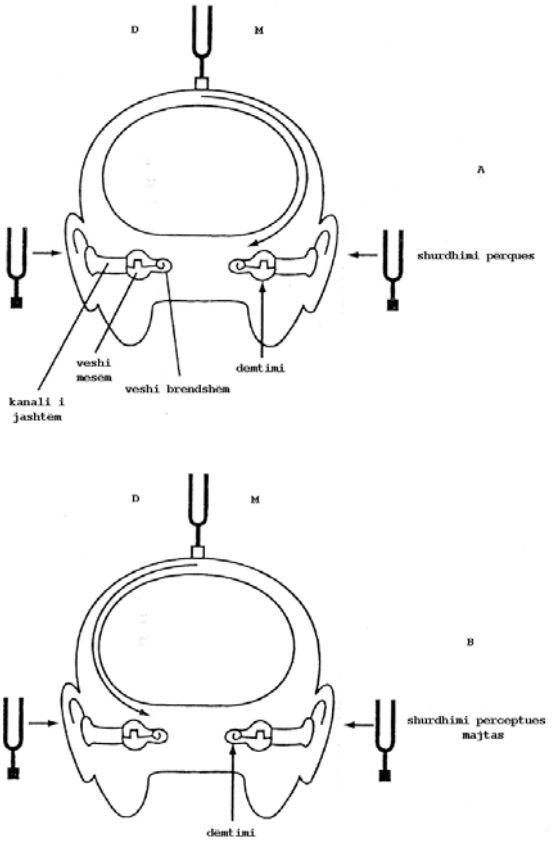


Figura 32-22. *Në shurdhësinë përçuese (A), diapazoni muzikor titrues para veshit më mirë dëgjohet në veshin e djathtë. Kur diapazoni titrues mbështetet me mbajtëse në pjesën frontale të kokës apo mediosagitalisht në tepe të kresë, zëri lateralizohet në anën e sëmurë (për shkak të përçuarjes më të mirë kockore). (B) Në rastin e shurdhësisë perceptive zëri dëgjohet më mirë edhe në përçuarjen ajrore, edhe në atë kockore në anën e shëndoshë.*

2. Të dëgjuarit

Pjesa më e madhe e dëmtimeve të të dëgjuarit është e shkaktuar me sëmundjet e organit periferik ndiesor. Të dëgjuarit në esencë është ndiesi mekanoreceptive, andaj simptomatika e dëmtimit të tij është relativisht e thjeshtë. Me rëndësi është të dallojmë përçuarjen ajrore dhe kockore të zërit. Në këtë dallim konsiston edhe ndarja e shurdhësisë në atë të përçuarjes (konduktive) dhe atë të vëzhgimit (perceptive) (fig. 32-22 dhe 23). Në shurdhimin e përçuarjes kemi të bëjmë me sëmundjet e sistemit të bartjes së zërit (pra, kryesisht të veshit të mesëm), kurse shurdhimi perceptiv është i shkaktuar me sëmundjet e vet organit të Cortit. Sëmundjet e nervit kohlear dhe rrugëve qendrore të dëgjimit, shkaktojnë shurdhim të tipit perceptiv.

Simptomi më i shpeshtë ngacmues i dëmtimit të organit të dëgjimit, gjegjësisht të rrugës së dëgjimit, është *tinitus.* Pacientët përhershëm apo kohë pas kohe dëgjojnë në njërin apo në të dy veshët shushurima, kumbim këmbanash, fishkëllima, apo dukuritë tjera elementare të dëgjimit. Fispatologjikisht, kemi të bëjmë me dukuritë që janë të ngjashme me parestezionet në modalitetin e ndiesisë së lëkurës. Ushtima e përhershme me frekuencë të ulët haset në sëmundjet e sistemit përçues, kurse oshëtimat me frekuenca më të larta janë të shkaktuara me dëmtime të organit perceptiv dhe rrugëve të dëgjimit. I ashtuquajturi *tinitus periotik,* zë fill për shkak të kontrahimit të muskujve në afërsi të veshit (masseter, tensor tympani), si dhe pranë ekzistimit të shushurimave vaskulare në afërsinë e veshit.

a) Sëmundjet e nervit të dëgjimit

Tumorët (neurinomi, meningeomi), lëndimet e ashtit temporal, granulomat lokal inflamator dhe proceset adhezive inflamatore, shkaktojnë zënie të nervit të dëgjimit. Shkaqet toksike, metabolike, deficitare dhe infekcionet e përgjithshme, mund të shkaktojnë dëmtime të nervit të dëgjimit në mënyrë të njëjtë patogjenike si edhe në neuropatitë. Në pasqyrën klinike, do të ekzistojë tinitusi njëanësor apo dyanësor dhe shurdhimi perceptiv i shkallës më të lehtë apo më të rëndë.

b) Sëmundjet e rrugës qendrore të dëgjimit

Shurdhimi rrallë paraqitet si simptom (posaçërisht i ndarë), i dëmtimit të sistemit nervor qendror. Shurdhimi njëanësor mund të zë fill në dëmtimet vaskulare të ponsit dhe sklerozën multiple. Shurdhimi i plotë i dyanshëm, me humbjen e funksionit vestibular ndonjëherë haset te dëmtimet e trungut trunor. Proceset ekspansive të rajoneve të kolikuleve të poshtme, mund të shkaktojnë dëmtime të të dëgjuarit.

Për shkak të prezentimit bikortikal të organit të dëgjimit, dëmtimet e lobit temporal në njëren anë në princip nuk shkaktojnë shurdhime apo dobësim të të dëgjuarit. Mirëpo, dëmtimet e rënda bikortikale, mund të shkaktojnë dobësim të dëgjimit apo shurdhim, megjithëse shumë rrallë. Në pacientët me procese patologjike në rajonin e lobit temporal mund të lajmërohen parakuziet dhe halucinacionet akustike të tipit elementar (akoazmet). Ndonjëherë zënë fill edhe halucinacionet e ndërlikuara akustike në formë të zërave (fonemet). Mund të jenë pjesë e aurës së atakut epileptik.

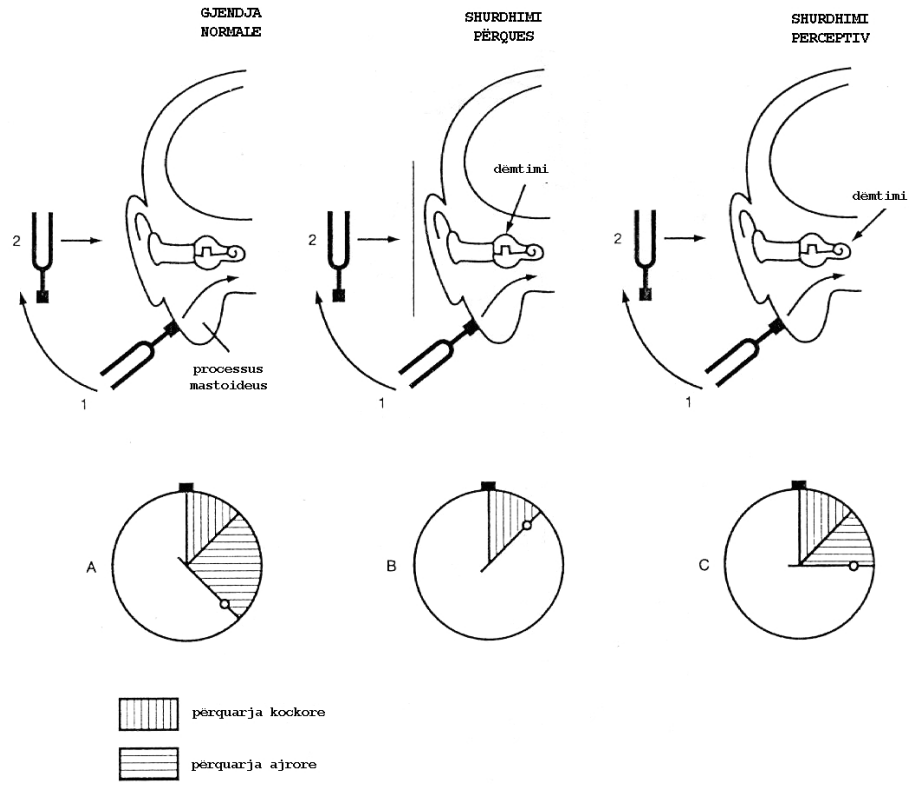


Figura 32-23. *Testi i Rinne-ut i dëgjimit. (A) Pasi diapazoni titrues i mbështetur në zgjatimin mastoid të kockës temporale është ndërprerë së dëgjuari, vendoset para veshit të njëjtë dhe te personat e shëndoshë zëri mund të dëgjohet edhe për një kohë, meqë përcjellshmëria ajrore është më e mirë sesa ajo kockore. (B) Në shurdhësinë përçuese, diapazoni para veshit nuk dëgjohet më. (C) Në shurdhësinë perceptive diapazoni para veshit dëgjohet një kohë, por më shkurt sesa në rastin e personit të shëndoshë. Nën figurë në mënyrë skematike janë dhënë raportet kohore me vizatimet e orës.*

3. Ndiesia e drejtëpeshimit

Drejtëpeshimin mund ta përshkruajmë si aftësi e mbajtjes së raportit të përshtatshëm hapësinor, midis trupit dhe rrethit të tij fizik. Kjo aftësi, gjithësesi kërkon funksionim normal dhe bashkëpunim të ndërsjellë shembullor të një varg elementesh nervore, para së gjithash të sistemit vestibular, optik, proprioceptiv dhe motorik. Sistemi vestibular, optik dhe proprioceptiv e përbëjnë organin ndiesor të drejtëpeshimit në kuptimin e gjerë të fjalës. Nga materiali i tyre informativ, sistemi motorik si organ ekzekutiv kryen akcione të harmonizuara muskulare (fig. 32-24).

Simptom karakteristik subjektiv i çrregullimit të drejëtpeshimit është *marramendja* (vertigo). Mund të definohet si përjetim halucinativ i çrregullimit të raportit hapësinor midis trupit të vet dhe rrethit. Andaj, ndiesia e sjelljes apo lëvizjes e trupit të vet quhet *vertigo subjek-tive*, kurse ndiesia e lëvizjes së rrethit *vertigo objektive.*

Marramendja, kryesisht zë fill me ngacmimin apo sëmundjet e kristave ampulare të kanaleve semicirkulare të labirintit membranoz të veshit të brendshëm, gjegjësisht të lidhjeve të tija qendrore apo periferike. Fispatologjikisht kemi të bëjmë me disharmoni midis cilësisë dhe sasisë së informatave që vijnë nga të dy labirintet, proprioreceptorët muskularë dhe ndiesisë optike. Në të vërtetë, ky është simptom i organizimit të sistemit për mbajtjen e drejtëpeshimit. Marramendja shpesh është e përcjellë me dukuritë vegjetative siç janë tuga, të vjellurit, djersitja dhe bradikardia. Lidhjet e rrugës vestibulare me strukturat vegjetative dhe bërthamat e vagusit në palcën e zgjatur janë shkak i zanafillës së këtyre dukurive (fig. 32-24).

Marramendja shpesh shoqërohet nga *nistagmusi*, dukuri motorike, hiperkinetike. Mund ta definojmë si tremor i mollëzave të syve. Ngacmimet vestibulare barten me gjasë me fasciculus longitudinalis medialis në bërthamat e nervave bulbomotorikë, kështu që varësisht nga ajo se me cilin çift të muskujve të jashtëm të syve janë të lidhur ngacmimet abnormale vestibulare, zënë fill hiperkinezioni nistagmusal në kahje të caktuar (mm. rectus temporalis dhe nasalis - horizontalisht, mm. rectus superior dhe inferior - pingul, që të dy muskujt e pjerët të syve – rrotull). Përveç për kah kahja, nistagmusi dallohet edhe për kah frekuenca dhe amplituda. Nistagmusi *labirintal* dhe *vestibular* përbëhen nga komponenta parësore, e ngadalshme, e cila është me prejardhje nga labirinti dhe komponenta e shpejtë dytësore, qendrore, sipas të cilës (me marëveshje) përcaktohet kahja e nistagmusit. Kur që të dy mollëzat e syve në nistagmus lëvizin njëkohësisht në kahje të njëjtë, bëhet fjalë për nistagmusin e asocuar. Në fig. 32-25 janë prezentuar skematikisht karakteristikat e llojeve më të shpeshta të nistagmusit dhe vlerat e tyre topike për zbulimin e pjesës së dëmtuar të ndiesisë së drejtëpeshimit.

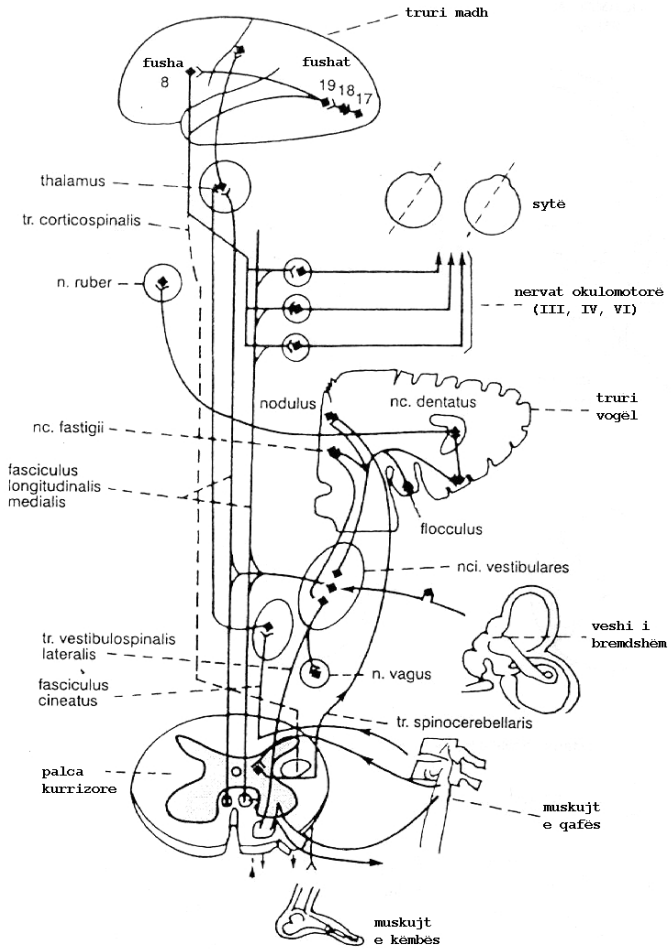


Figura 32-24. *Neuroanatomia e ndiesisë së drejtëpeshimit. Duhet veneruar shumëfishësinë e lidhjeve të labirintit të veshit dhe palcës kurrizore me trurin e vogël, bërthamat e nervave okullomotorë dhe vagusit, si dhe me koren e trurit të madh.*

Fispatologjia e çrregullimeve të drejtëpeshimit të labirintit është lëmi e specializuar otologjike.

a) Sëmundjet e nervit vestibular

Meqë nervi vestibular është në rrugë prej veshit të brendshëm e deri në hyrje të trungut të trurit në lidhje të fortë anatomike me nervin e dëgjimit, shkaqet e njëjtë do të shkaktojnë dëmtime kompresive të të dy nervave (shih më parë). Çrregullimet toksike, deficitare dhe metabolike, si dhe të infekcioneve të përgjithshme, po ashtu mund të dëmtojnë funksionin e nervit vestibular. Klinikisht do të jenë të pranishme marramendja dhe nistagmusi me karakteristika të njëjta si në dëmtimin e sistemit vestibular periferik (fig. 32-25).

b) Sëmundjet e rrugëve qendrore vestibulare

Dëmtimet vaskulare, skleroza multiple, çrregullimet inflamatore, tumorët, si dhe sëmundjet degjenerative dhe intoksikacionet e trungut trunor, trurit të vogël dhe të madh, mund të shkaktojnë çrregullime të drejtëpeshimit me pasqyrë klinike më pak apo më shumë tipike. Marramendja mund të jetë edhe simptom i durës apo atakut epileptik.

Ndiesitë jotipike të marramendjes në kuadër të sindromit mjaft të shpeshtë cervikal, mund të jenë të shkaktuar me çrregullimin e qarkullimit vertebrobazilar. Mirëpo, më shpesh janë të shkaktuar me çrregullimin e funksionit proprioceptiv të muskujve hipertonik të qafës.

VI. Baza fispatologjike e testeve të funksioneve motorike dhe senzorike të sistemit nervor qendror

Diagnostikën neurologjike rëndom e shqyrtojmë në tri pjesë të lidhura mes veti: diagnoza *anatomike* (topografike) shënon lokalizimin e dëmtimit, diagnoza *patologjike* shpjegon natyrën e dëmtimit, ndërsa diagnoza *fispatologjike* (funksionale) tregon mënyrën se si është i çrregulluar ndonjë funksion.

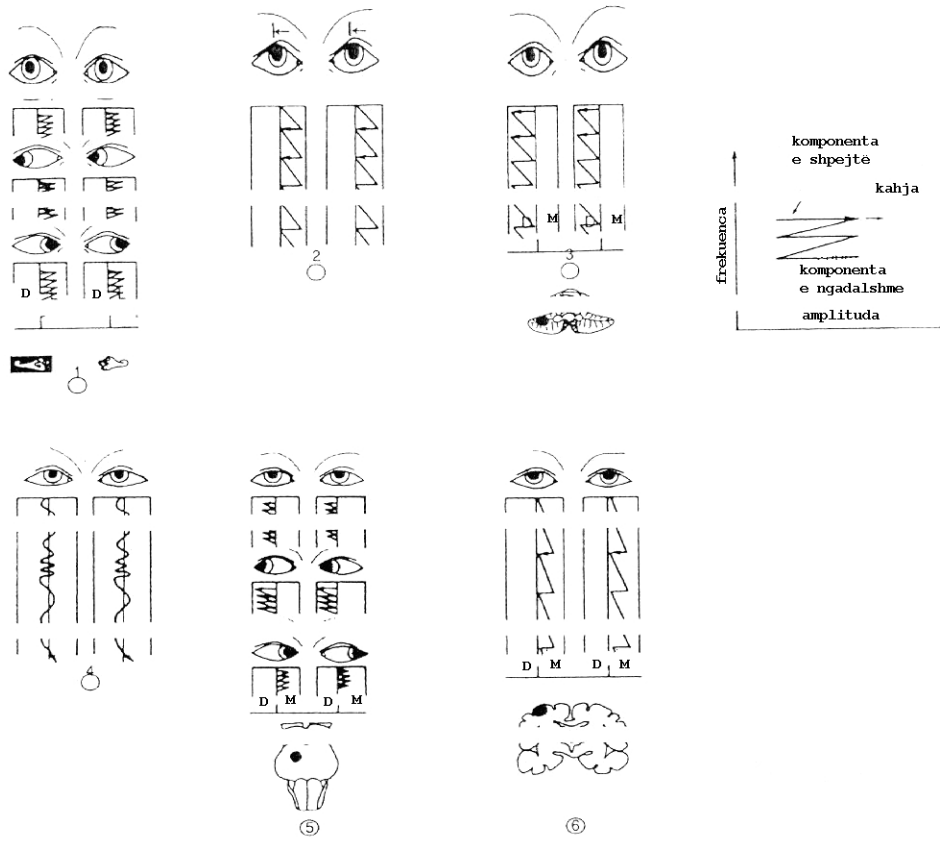


Figura 32-25. *Shkaqet më të shpeshta dhe format klinike të nistagmusit.*

1. Dëmtimi i sistemit periferik vestibular në veshin e djathtë. Ekziston nistagmusi horizontal në kahjen e kundërt (komponenta e shpejtë në të majtë). Mbetet i pandryshuar në kahje dhe amplitudë pa marrë parasysh kahjen e shiqimit.

2. Nistagmusi paretik okular është i ngadalshëm, i vrazhdë me komponentë të shpejtë në drejtim të veprimit të muskujve paretikë okulomotorikë (shigjeta). Në dëmtimet supranukleare është i asocuar, kurse në dëmtimet nukleare dhe periferike lajmërohet vetëm në anën e parezës. Në figurë, ky lloj i nistagmusit është treguar në parezën e shikimit në të djathtë.

3. Nistagmusi cerebelar lëvizë në kahje të fokusit, intensifikohet me shikim në anën e fokusit, kurse dobësohet me mbylljen e syve.

4. Nistagmusi pendular në të pamurit heret të dobësuar të fituar, ka shpejtësi dhe intensitet të ndryshue-shëm.

5. Dëmtimet e trungut trunor japin nistagmus me kahje kah fokusi. Nistagmusi intensifikohet me shikim në atë anë, kurse me ndërrimin e kahjes së shikimit mund të ndryshohet edhe kahja e nistagmusit.

6. Nistagmusi kortikal me kahje kah fokusi i dëmtimit.

A. DUKURITË FISPATOLOGJIKE NEUROLOGJIKE

Funksioni i sistemit nervor mund të jetë i çrregulluar në disa mënyra të ndryshme me procese të njëjta apo të ngjashme patologjike. Është e mundur edhe e kundërta, që proceset e njëjta patologjike të shkaktojnë çrregullime të ndryshme funksionale. Llojet themelore të çrregullimeve, të cilat janë të rëndësishme për kuptimin e ndryshimeve të funksionit të sistemit nervor, mund të ndahen në:

1. *Dëmtimet negative apo paralitike* janë çrregullimet më të shpeshta funksionale. I gjejmë p.sh. në rastin e prerjes së nervit periferik. Pasojë është paraliza motorike apo senzorike e rajonit të cilin normalisht e inervon nervi i dëmtuar.

2. *Dëmtimet pozitive apo irituese* kuptojnë aktivitetin e shtuar të pjesës së sistemit nervor. Për shembull, në epilepsi aktiviteti i tepruar i neuroneve shkakton "zbrazjen" e cila shkakton lloje të ndryshme të ataqeve. Mekanizmi i njëjtë është përgjegjës për zanafillën e disa llojeve të spazmit, dhëmbjes qendrore, hiperestezion, etj.

3. *Shoku* dhe *diashiza,* të cilët janë të shpeshtë në dëmtimet akute, të gjera të sistemit nervor, shënojnë zvogëlim të aktivitetit të indeve që rrethojnë dëmtimin, më rrallë të rajoneve të largëta. Në këto raste, rol kanë iskemia ireverzibile, edema dhe shtypja me një varg çrregullimesh biokimike, të cilat e pengojnë metabolizmin normal të indit nervor në rrethin e dëmtimit. Gjendjet kaluese të humbjes së vetëdijes të cilat përcjellin dhe i vështirësojnë lëndimet dhe iskemitë, rëndom shpjegohen me shokun neural, kurse sugjerojnë në çrregullimin

e sistemit retikular aktivizues.

4. Dukuria e "*tërheqjes"* apo e *"zbrapsjes"* (angl. release), janë pasojë e çrregullimeve të "encefalizmit". Me këtë nocion, shënohet procesi në të cilin gjatë evolucionit, qendrat më të larta, më të ndërlikuara dhe më vonë të zhvilluara marrin mbikëqyrjen mbi funksionet e shumëta ndiesore dhe motorike të rajoneve më të ulëta, më të thjeshta, më herët të formuara. Për shkak të dëmtimit të qendrave më të ndërlikuara, strukturat fiziologjikisht të nënshtruara, mund të bëhen aktive dhe të manifestohen si shenja apo simptome të ndryshme patologjike. Shembull është rigjiditeti muskular në pacientët me sëmundjen e Parkinsonit, apo spasticiteti pas dëmtimit të rrugës kortikospinale. Në rastin e parë, kemi të bëjmë me çrregullimin e funksionit normal të ganglioneve bazale, kurse në të dytin me inkibimin e zvogëluar të refleksit të palcës kurrizore apo të zgjatuar.

5. Simptomet dytësore janë pasoja të tërthorta të dëmtimit neurologjik. Për shembull, me rastin e humbjes së ndiesisë për shkak të tabes dorzalis, shfaqet dukuria e të ashtuquajturave nyje të Charcot-it. Kur është e dëmtuar ndiesia viscerale e mëshikëzës urinare, mund të lajmërohet mbushja e tepruar dhe dobësimi dytësor i m. detrusor.

6. Shenjat e lokalizimit të rrejshëm janë pasojë e çrregullimit, që është larg nga vendi i dëmtimit të vërtetë. Tumori i trurit, i cili drejtpërdrejtë nuk e dëmton nervin e gjashtë kranial, mund të shkaktojë çrregullimin e tërthortë të funksionit të tij, për shkak të rritjes së shtypjes intrakraniale.

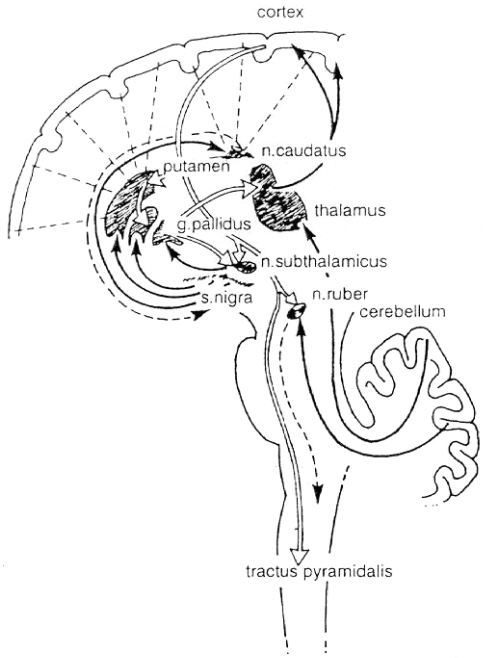


Figura 32-26. *Lidhshmëria funksionale e pjesëve të veçanta të sistemit nervor, përgjegjës për motorikën. Është treguar skematikisht lidhshmëria e ndërsjellë e kores së trurit, ganglioneve bazale dhe trurit të vogël. Për prezentimin më të lehtë, truri i vogël dhe trungu trunor janë në projekcion sagital, kurse pjesët tjera në projekcion koronar.*

B. TESTET PËR VLERËSIMIN E GJENDJES FUNKSIONALE

1. Sistemi motorik

Asnjë test, i cili përdoret në neurologjinë klinike nuk çon në diagnozën e saktë anatomike apo funskionale të gjendjes, a çrregullimit, por për këtë është i nevojshëm kombinimi i disa testeve. Në fig. 32-26 është paraqitur struktura dhe lidhjet më të rëndësishme funksionale të pjesëve të veçanta të sistemit nervor që janë përgjegjës për motorikën.

a) Ekzaminimi i tonusit të muskujve

Të gjitha lëvizjet, pa marrë parasysh a janë të vullnetshme apo të pavullnetshme, janë rezultat i aktivitetit të gjithëmbarshëm nervor, që vepron në neuronin parësor motorik. Në to ndikon edhe gjendja fiziologjike e nervave periferike, lidhjeve neuromuskulare dhe fijeve muskulare. Tonusi muskular është rezultat përfundimtar i shumë ndikimeve të tilla. Reakcioni i plotë ekziston vetëm kur trupi është i liruar nga mbajtja e qëndrimit dhe pozitës. Refleksi i zgjatjes është baza e mbajtjes së qëndrimit pa pjesëmarrjen e vetëdijes. Kur refleksi i zgjatjes është aktiv në mbajtjen e pozitës së trupit, përmes brirëve të përparmë të palcës kurrizore, në të ndikojnë impulset nga sistemi vestibular, qendrat optike, dhe receptorët proprioceptorë të qafës. Këto "reflekse të pozitës vertikale" e modifikojnë refleksin e zgjatjes. Rezultat është shkalla e caktuar e koncentrimit të grupeve të caktuara muskulare, kurse këtë e kompenson veprimi i forcës së gravitacionit. Andaj, tendosja e cilitdo grup të muskujve, varet nga qëndrimi dhe pozita e të ekzaminuarit, lokalizimi i grupit të muskujve dhe nga mundësia e relaksimit të vullnetshëm.

Lëkundja nga tonusi normal shënohet si rritje (hipertonia), apo zvogëlim (hopotonia). Mund të shkaktohet me ndryshimin e aktivitetit të secilës pjesë të sistemit nervor e cila bënë pjesë në aktivitetin motorik.

Dëmtimi i neuronit të lartë motorik në pacientin manifestohet si *spasticitet,* kurse diagnoza e spasticitetit vihet me njohjen e dukurisë së "briskut të xhepit". Spasticiteti është pasojë e hiperaktivitetit të refleksit të zgjatjes. Përfshinë grupe të ndryshme muskujsh, kështu që ekstremitetet mbajnë pozitën me rastin e lëvizjeve pasive (plasticiteti). Lëvizjet e shpejta pasive shkaktojnë rezistencë të shtuar e cila mund të lëshojë përnjëherë kështu që flasim për dukurinë e "briskut të xhepit". Kjo humbje e papritur e rezistencës së shtuar është e shkaktuar me impulset inkibitore nga receptorët e Golgit, të cilët reagojnë vetëm në zgjatje të madhe dhe janë mekanizëm mbrojtës kundër këputjeve të muskujve.

Zanafillën e spasticitetit e shpjegojmë me uljen e pragut të ekscitimit sinaptik në nivelin e brirëve të përparme të palcës kurrizore. Ulja e pragut zë fill për shkak të ndryshimeve të mbaresave parasimpatike, bartësit sinaptik, apo membranës postsinaptike të neuronit, që është përgjegjëse për mekanizmat ekscituese apo inkibuese. Meqë spasticiteti kryesisht varet nga refleksi i zgjatjes, shenja shumë e hershme e tij, pas dëmtimit të neuronit të sipërm motorik, është sforcimi i refleksit në zgjatje. Sipas shkallës së dëmtimit pason rezistenca plastike në zgjatje dhe në fund paraqitet reakcioni i "briskut të xhepit".

Dëmtimi i sistemit të neuronit të sipërm motorik shkakton edhe dukurinë e shenjës patologjike, të Babinskit apo varianteve të saja. Kemi të bëjmë me reakcionin hiperaktiv polisinaptik, në të cilin ekstenzori i gishtit të madh të këmbës i

cili normalisht është joaktiv, përfshihet në harkun refleksiv fleksor duke shkaktuar reakcion ekstenzorik. Kjo është në pajtim me rritjen e përgjithshme të tendosjes së ekstenzorit me rastin e dëmtimit të neuronit të sipërm motorik. Si edhe ndryshimet tjera të përmendura të cilat e përcjellin spasticitetin, rritja e tonusit të ekstenzorit me atë rast zë fill nga shkaqet fillogjenetike: në pajtim me principin e "tërheqjes" lirohet funksioni më i vjetër (ekstenzorik).

Mungesa e *reflekseve të lëkurës së barkut* është shenjë negative e dëmtimit të sistemit të neuronit të sipërm motorik. Dobësimi apo mungesa e reflekseve të barkut është pasojë e pamundësisë së ngacmimit senzorik, që të shkaktojë reakcionin motorik. Kur ekscitimi tonik nga segmentet më të larta është i shtuar, gjë që ndodhë me rastin e dëmtimit të neuronit të sipërm motorik, ngacmimi senzorik nga lëkura nuk është më i mjaftuar që të shkaktojë reakcionin motorik. Ekscitimi i shtuar nga segmenti i sipërm, shkakton tendosje të shtuar të muskujve të barkut (në anën e dëmtimit) dhe ngacmimi normal senzorik bëhet relativisht i dobët që të shkaktojë kontrakcionin plotësues.

Klonusi është formë ekstreme e hipertonisë spastike. Ky është një varg kontrakcionesh ritmike, fazike, të ndërprera me periudha të inaktivitetit të refleksit të zgjatjes. Në fillim zgjatja e papritur pasive shkakton kontrakcion refleksiv mjaftueshëm të fortë që të rraskapiten boshtet muskulare. Pasojë është ndërprerja e ngacmimit të motoneuroneve në palcën kurrizore dhe periudha e shkurtër e pushimit të muskulit. Tërheqja e përhershme e përsëritur shkakton përsëritjen e ciklusit, posaçërisht kur motoneuronet-α janë në gjendje të reaktivitetit të shtuar.

Rigjiditeti është lloj i tonusit të shtuar në të cilin edhe muskujt fleksorë, edhe ata ekstenzorë kontrahohen njësoj, duke shkaktuar rritjen e rezistencës ndaj lëvizjes pasive. Kjo rezistencë rëndom nuk luhatet me shpejtësi, kurse fare nuk luhatet me kahjen e lëvizjes (plasticiteti). Në rastin e rigjiditetit tejet të shprehur, paraqitet fenomeni i "dhëmbores". Kemi të bëjmë me zvogëlimin dhe rritjen ritmike të tendosjes me frekuencë prej 5 deri 10 Hz. Për dallim prej spasticitetit, çrregullimi themelor në rigjiditet është ngritja e nivelit të aktivitetit spontan tonik në segmentin spinal. Ky është aktiviteti "i lënë" i neuronit, kurse prejardhjen e ka mbi neuronin motorik, gjegjësisht përfshinë neuronet spinale, e me gjasë edhe neuronet e trungut të trurit. Në figurën 32-27 është paraqitur në mënyrë skematike sistemi i refleksit të zgjatjes dhe lidhshmëria e ndërsjellë e motoneuroneve-α dhe γ.

Forma e posaçëme e rigjiditetit përcjell lëndimet e trungut të trurit, kështu që bëhet fjalë për rigjiditetin *decerebral* dhe *dekortikal.* Klinikisht, rigjiditeti gjendet në të katër ekstremitetet. Supozohet se është shkaktuar me aktivitetin spontan të qelizave të brirëve të përparmë të palcës kurrizore. Shkak i aktivitetit të shtuar është ndërprerja e sinjaleve inkibitore, të cilat nga korja dhe ganglionet bazale shkojnë në rajonin bulboretikular. Pozita e trupit dhe ekstremiteve varet nga shkalla e përfshirjes së grupeve të muskujve dhe nga aktiviteti spontan i qendrave përgjegjëse për lëvizjet e vullnetshme dhe refleksive. Rritja e tendosjes më së shumëti është pasojë e ngacmimit të motoneuroneve-γ të boshteve muskulare, e shumë më pak pasojë e aktivimit të drejtpërdrejtë të motoneuroneve-α.

Hipotonia është gjendje e tonusit të zvogëluar të nuskujve, kështu që muskujt janë të butë dhe të qullët. Zë fill për shkak të dëmtimit të inervimit proprioceptiv dhe motorik të muskujve. Hipotonia gjendet edhe në rastin e dëmtimeve, të cilat e zvogëlojnë facilitimin e sistemit γ-eferent, për shembull, me rastin e lëndimit apo gjendjeve patologjike, të cilat përfshijnë trurin e vogël. Në figurën 32-28 janë paraqitur disa faktorë të mbajtjes së tonusit normal të muskujve dhe të forcës së kontrakcionit të muskujve, si dhe veprimet e tyre të ndërsjella. Testet më së shpeshti të përdorura klinike, që përdoren edhe për vlerësimin e tonusit muskular, janë dhënë në tabelën 32-5.

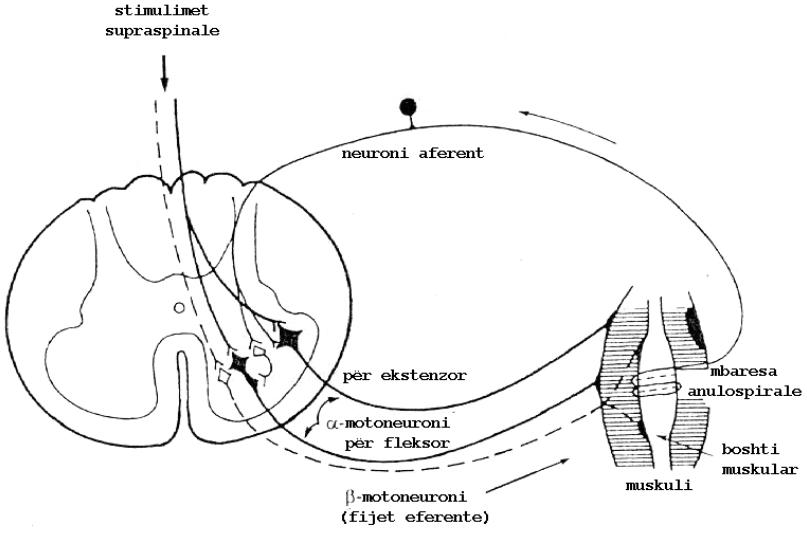


Figura 32-27. *Prezentimi skematik i refleksit të tërheqjes. Qesja nukleare e fijeve intrafuzale muskulare me neuronin aferent dhe γ-eferent, varësisht nga tërheqja dhe kontrakcioni, do të shkaktojë ekscitimin apo inkibimin e α-motoneuroneve. Edhe motoneuronet γ edhe ata α janë nën ndikimin inkibitor apo ekscitator të mekanizmave supraspinale. Ekscitimi i ekstenzorëve është i përcjellë me inkibimin e neuronit fleksor.*

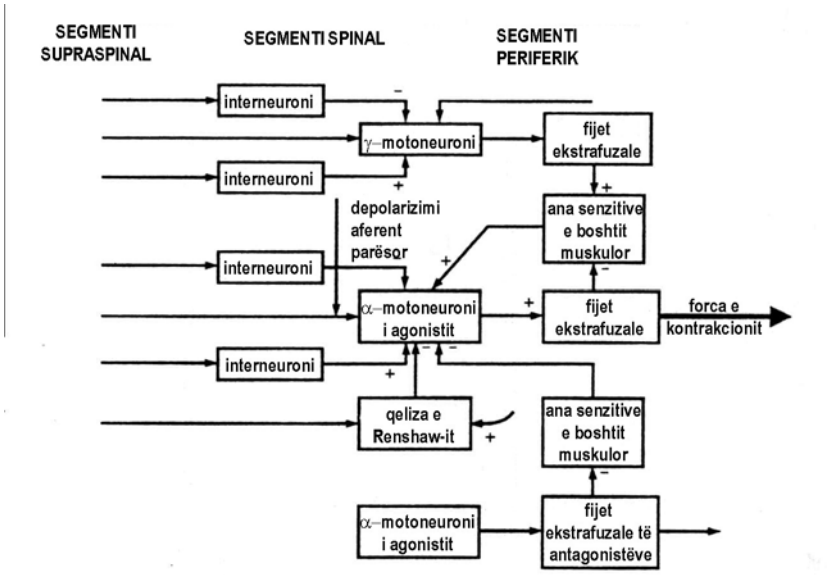


Figura 32-28. *Prezentimi i disa faktorëve të tonusit muskular. Veprimi ekscitator është i shënuar me shenjën +, kurse inkibitor me shenjën -. Depolarizimi parësor aferent, ka të bëjë me rrugët të cilat përçojnë dhe shkaktojnë inkibimin parasinaptik. Mekanizmat supraspinal ndikojnë në motoneuronet α dhe γ kryesisht tërthorazi, përmes interneuroneve, kurse në masë shumë më të vogël edhe drejtpërdrejtë. Efekti i veprimit supraspinal është inkibimi apo ekscitimi i motoneuronit. Njëkohësisht me impulset inkibitore apo ekscitatore, në segmentin spinal veprojnë edhe ngacmimet nga periferia. Ato shkaktojnë ekscitimin e agonistëve të motoneuroneve-α pranë inkibicionit të njëkohësishëm të antagonistëve. Rezultat i këtyre ndikimeve është forca saktësisht e caktuar e kontrahimit muskular.*

b) Forca muskulare

Pos ndikimit kortikospinal dhe atij refleksiv segmentar në nervin motorik, një pjesë e aktivitetit motorik është rezultat i ndikimit të rrugëve të tjera descendente nervore. Këto rrugë i përkasin sistemit subkortikospinal, kurse mundësojnë një numër të madh të lëvizjeve kur është i dëmtuar sistemi kortikospinal. Rruga kortikospinale është përgjegjëse për shpejtësinë dhe forcën motorike, që mundëson një shkallë të lartë të fragmentimit të lëvizjeve, gjegjësisht ekzekutimin e lëvizjeve precize, të themi të gishtërinjëve. Me rastin e dëmtimit të rrugës kortikospinale, nuk është e mundur të ekzekutohen lëvizjet e tilla të shpejta dhe precize, meqë rrugët e mbetura descendente, mundësojnë vetëm aktivitetin e vrazhdë motorik.

Shenjat e dëmtimit të funksionit të neuronit të sipërm motorik, klinikisht manifestohen si dobësim, apo bile edhe si paralizë e grupeve të veçanta të muskujve, andaj bëhet fjalë për "shenjat negative". Këto më së lehti shpjegohen me ndërprerjen e projeksioneve të drejtpërdrejta kortikale, posaçërisht të atyre, të cilat krijojnë sinapsa të drejtpërdrejta me motoneuronet distale. Mirëpo, me këtë nuk janë shpjeguar ndryshimet cilësiore të lëvizjeve. Andaj supozohet se aktiviteti mirë i përshtatur i secilit neuron të poshtëm motorik kontribuon në ekzekutimin e lëvizjeve të veçanta me kombinimin e integrimit kohor dhe hapësinor të shumë impulseve ekscituese dhe inkibuese. Kur rruga kryesore është e penguar, më shumë impulse në njësinë kohore duhet të kalojnë nëpër neuronet e mbetura aktive, që ata të shkaktojnë aktivitetin e neuronit motorik. Mirëpo, aktiviteti më i madh i neuronit të kores motorike apo rrugës kortikospinale, është i nevojshëm aktiviteti maksimal i njësive të mbetura për t'u shkaktuar lëvizja. Pas shkatërrimit, diapazoni i aktivitetit të rrugëve hyrëse do të humbet, apo do të zvogëlohet në mënyrë drastike, kurse popullata e neuroneve motorike do të jetë efikase vetëm kur aktivizohet në tërësi. Kështu është e mundur të shpjegohen gjendjet klinike të dëmtimit gradual të neuronit të sipërm motorik; atëherë së pari humbin lëvizjet precize ku duhet aktivimi i shumë muskujve, gjegjësisht neuroneve, kurse pastaj fillon dobësia e shtuar dhe lodhja më e shpejtë e pjesës së dëmtuar të trupit (meqë zvogëlohet numri i impulseve ekscituese). Mirëpo, është e paqartë pse pas një kohe pas dëmtimit akut, zvogëlohet intensiteti i shenjave negative. Është e mundur që disa neurone janë të dëmtuara vetëm funksionalisht, apo ekziston përshtatja e mirë (që është e dukshme në rastin e dëmtimeve që përparojnë ngadalë). Testet për ekzaminimin e forcës muskulare në shikim klinik neurologjik, kryesisht janë orientues (tabela 32-4).

c) Harmonizimi, të ecurit dhe mbajtja e drejtëpeshimit

Harmonizimi i pozitës, drejtëpeshimit dhe lëvizjeve të vullnetshme bëhet përmes trurit të vogël dhe lidhjeve të tija me koren e trurit dhe qendrat më të larta në njërën

Tabela 32-4. *Metodat dhe mënyra e ekzaminimit klinik të motorikës*

TREGUESI (QË EKZAMINOHET)	MËNYRA E EKZAMINIMIT	RAJONET E EKZAMINIMIT	TË DHËNAT PATOLOGJIKE
1. tonusi	rezistencë lëvizjeve pasive	duartë dhe këmbët, qafa	i zvogëluar, i rritur
	testi i luhatësit	duartë dhe këmbët	- spasticiteti (fenomeni i briskut)
	fiksimi postural	duartë dhe këmbët	
	fenomeni i kërcimit (angl. rebound)	duartë dhe këmbët	- rigjiditeti (fenomeni i dhëmbëzorit)
	reflekset e tetivave	duartë dhe këmbët, nofulla	
	reflekset e lëkurës	muri i barkut	mungojnë, më të dobët
	shenja e Babinski-t	shputa	e pranishme
2. forca muskulare	lëvizjet aktive	duartë, këmbët	e zvogëluar
3. harmonizimi	gishti-hunda	duartë	dizmetria
	themra-gjuri	këmbët	tremori
	lëvizjet e shpejta antagoniste	duartë dhe këmbët, gjuha	hipodijadohokineza
të hecurit	spontan		jo i sigurtë
	tandemik	tërë trupi	kthimi
të qëndruarit këmbë	spontanisht		pamundësia
	testi i Rombergut		
4. lëvizjet e pavullnetshme	vështrimi:	koka, sytë, trupi, anësitë	tremori
	- amplitudat		korea,
	- frekuencat		atetoza,
	- lokalizimi etj		balizmi,
			spazmi,
			distonia
			krizat okulogire

dhe palcën kurrizore e qendrat më të ulëta në anën tjetër. Meqë citoarkitektonika e trurit të vogël kryesisht është unike, dallimet klinike me rastin e dëmtimit të pjesëve të ndryshme të tij kryesisht kanë të bëjnë me burimin dhe destinimin e rrugëve, të cilat i lidhë truri i vogël me pjesët tjera të sistemit nervor. Funksionalisht truri i vogël është i lidhur me koren e trurit, ganglionet bazale, sistemin vestibular dhe palcën kurrizore, siç është treguar në fig. 32-29.

Klinikisht, dallohen kryesisht tri sindrome, të cilët i përgjigjen çrregullimeve të funksionit të pjesëve të ndryshme të trurit të vogël. Në *sindromin flokulo-nodular,* gjegjësisht në dëmtimin e pjesëve bazale të trurit të vogël, paraqiten pengesa të drejtëpeshimit. *Sindromin e lobit të përparmë* e përcjellin pengesat e qëndrimit (mbajtja e drejtpeshimit) dhe ecjes. E gjejmë me rastin e dëmtimeve të pjesëve të mesme të trurit të vogël. Dëmtimi i lobit lateral shkakton pengesa në harmonizimin e lëvizjeve të vullnetshme precize, kështu që bëhet fjalë për sindromin e *lobit lateral.*

Më së miri është shpjeguar mekanizmi fispatologjik i çrregullimit të drejtëpeshimit, me rastin e dëmtimeve të pjesëve bazale të trurit të vogël. Për shkak të dobësimit të përnjëhershëm të ndikimit inkibitor tonik, me frekuencë të lartë të qelizave të Purkinjeut, në anën e dëmtimit bërthamat vestibulare bëhen hiperaktive. Rezultat i kësaj është se sistemi i kundërt vestibular, i cili edhe më tej është normalisht aktiv në krahasim me anën e dëmtuar, vepron si hipoaktiv, kështu që zë fill pasqyra si në rastin e dëmtimit të bërthamës dhe nervit të kundërt vestibular.

Meqë është pamundësuar aktiviteti normal me frekuencë të lartë të qelizave të Purkinjeut të lobit të përparmë, pengesa në të hecur dhe koordinim kuptojmë fenomenin "e tërheqjes" së aktivitetit të pjesëve tjera të trurit të vogël, të cilat normalisht janë aktive. Shembull është shenja e këmbëve të shtanguara me rastin e dëmtimit të lobit të përparmë, meqë është sforcuar refleksi automatik i mbajtjes së pozitës. Ky refleks kalon nëpër bërthamën emboliforme dhe globoze, kurse e frenon aktiviteti i qelizave të Purkinjeut të lobit të përparmë. Dobësimi i inkibimit për shkak të qëndrimit të qelizave të Purkinjeut, bën që refleksi të veprojë më aktivisht në krahasim me anën normalisht të inkibuar.

Metodat e diagnostikimit të çrregullimeve të aktivitetit motorik, që janë pasojë e dëmtimit të trurit të vogël (tab. 32-4) i ndajmë në tri kategori themelore:

1. Ekzaminimi i qëndrimit normal, ndryshimet e pozitës dhe lëvizjeve të vullnetshme.

2. Venerimi i oscilimeve apo ndryshimeve të përnjëhershme të lëvizjeve apo qëndrimit (psh. të duarve të zgjatura). Zbulimi i parregullsive në diapazon, shpejtësi dhe forcë të lëvizjeve natyrale ritmike apo ngadalësimit dhe pashkathtësisë së përdorimit të objektit. Me fjalë të tjera, kërkohen shenjat e hollësishme të dëmtimit të trurit të vogël, që pastaj vërtetohet me testet e mëtejme klinike neurologjike.

3.Përdorimi i testeve specifike për funksionin e dëmtuar është i vështirësuar me mosnjohjen e saktë të rolit të trurit të vogël në harmonizimin e motorikës. Në praktikën klinike, testet e tilla përdoren rrallëherë. Këtu

bënë pjesë matja e latencës së fillimit, apo përfundimit të lëvizjeve të vullnetshme, matja e shkallëzimit të shpejtësisë së lëvizjeve, matja e çrregullimeve të harmonizimit të nyjeve, të cilat marrin pjesë në ekzekutimin e lëvizjeve të vullnetshme, etj.

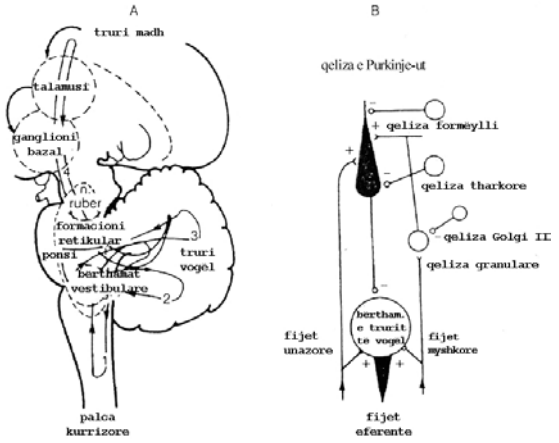


Figura 32-29. *(A) Katër rrathët më të rëndësishme kthyese eferento-aferente të trurit të vogël. 1. Spino-cerebelo-spinal, 2. Vestibulo-cerebelo-spinal; 3. Retikulo-cerebelo-retikularë dhe 4. Cerebro-cerebelo-cerebral.*
(B) Rrethi ngacmues i trurit të vogël. Vendet e sinapsave ekscitative shënohen me +, kurse të sinapsave inkibitore me -. Fijet aferente unazore dërgojnë kolaterale deri në bërthamat e trurit të vogël, por rajoni kryesor sinaptik është në dendritet proksimale dhe dytësore të qelizave të Purkinjeut. Fijet myshkore po ashtu dërgojnë kolateralet në bërthamat e trurit të vogël, por rajoni kryesor sinaptik është në dendritet granulare. Lidhjet aferente me qelizat e Golgit të tipit II, me qelizat tharkore dhe yjëzore nuk janë treguar.

ç) Lëvizjet e pavullnetshme

Lëvizjet abnormale (hiperkinezionet), kryesisht janë të shkaktuara organikisht, megjithëse disa mund të kenë prejardhje psikogjene. Për një numër të madh të hiperkinezive nuk është i njohur lokalizimi i saktë i dëmtimit, as mekanizmat të cilët i shkaktojnë. Andaj edhe diagnoza e çrregullimeve të cilat manifestohen si lëvizje të pavullnetshme kryesisht është përshkruese, kurse ka të bëjë me amplitudën e lëvizjeve, lokalizimin e grupeve të përfshira, shpejtësia dhe kohëzgjatja e kontrakcionit e relaksimit dhe ritmi i përsëritjes. Pa marrë parasysh shkakun, të gjitha lëvizjet e pavullnetshme intensifikohen gjatë shqetësimit dhe stresit emocional, kurse qetësohen gjatë fjetjes. Shumica e çrregullimeve të lëvizjeve është e shkaktuar me sëmundjet e ganglioneve bazale. Meqë nuk ekzistojnë testet e veçanta klinike, diagnoza e çrregullimeve të pavullnetshme bazohet në vëzhgim, siç është thënë në tab. 32-4.

2. Sistemi senzorik

Ekzistojnë shumë teori mbi mënyrën e zanafillës, bartjes dhe përjetimit të ndiesisë. Shkak i kësaj është fakti se akoma nuk janë të njohur mekanizmat përgjegjës për përjetimin e ndiesisë. Kjo është mirë e dukshme nga fig. 32-30, e cila ka të bëjë me bartjen e ndiesisë së dhembjes. Për dhembjen, si dhe për kontrollin e hyrjes së impulseve, gjerësisht është bërë fjalë në kapit. e 12-të.

Ekzaminimi i ndiesisë është më i saktë kur të bëhet me qëllim të caktuar, duke pasur parasysh vazhdimisht pengesat në të cilat ankohet pacienti.

a) Testimi i ndiesive

Testet e ndiesisë që përdoren në neurologji (tab. 32-5), ndahen në testet për ekzaminimin e ndiesisë sipërfaqësore e të thellë dhe në testet e llojeve të ndërlikuara të ndiesisë. Përdoren sipas shkallës së ndërlikueshmërisë dhe nivelit të dëmtimit të pritur të sistemit nervor. Shikimi i sistemit senzorik, fillon me testet e thjeshta të ndiesisë sipërfaqësore, pastaj pason aplikimi i testeve të ndërlikuara për ekzaminimin e ndiesisë së thellë dhe në fund, ekzaminohen llojet e ndërlikuara të ndiesisë.

Me testet e funksioneve të ndërlikuara, ekzaminohet gjendja e pjesës parietale të kores dë trurit. Roli i rajoneve senzorike të lobit parietal, është venerimi dhe dallimi i llojeve të modaliteteve të ndryshme të ndiesisë. Andaj, për vlerësimin e gjendjes funksionale të lobit parietal është më se i nevojshëm ekzistimi i ndiesisë së përpikët sipërfaqësore dhe të thellë. Ngacmimet e ndryshuara për shkak të dëmtimit të modalitetit të ndiesisë së niveleve më të ulëta e vështirësojnë apo e pamundësojnë percepcionin dhe integrimin e impulseve në koren e trurit dhe mund ta vështirësojnë vlerësimin e nivelit të dëmtimit. Andaj është mjaft vështirë të diagnostifikohet niveli neurologjik i çrregullimit: është shumë e rëndësishme radhitja me të cilën ekzaminohet ndiesia (shih tab. 32-5): duhet shkuar nga testet më të thjeshta kah ato më të ndërlikuara. Teknikat e ekzekutimit janë të thjeshta, por siguria e përgjigjes varet nga personaliteti i pacientit, intensiteti i ngacmimit të aplikuar, shkalla e dëmtimit, lidhja e pacientit gjatë ekzaminimit etj.

b) Baza fispatologjike e shenjave të dëmtimeve të sistemit ndiesor

Dëmtimet e rrugëve ndiesore mund të jenë ngacmuese apo "pozitive" dhe paralitike apo "negative". Këto dy lloje mund të paraqiten njëkohësisht, kurse shenjat dhe simptomet dallohen varësisht nga lloji i ndiesisë dhe niveli i dëmtimit.

Dëmtimet *ngacmuese apo "pozitive"* dalin nga ngacmimi i strukturave nervore, kurse përjetohen si ndryshime subjektive të ndiesisë. Dëmtimi ngacmues i

Tabela 32-5. *Metodat dhe mënyrat e ekzaminimit klinik të ndiesisë*

TREGUESI (QË EKZAMINOHET)	MËNYRA E EKZAMINIMIT	RAJONET E EKZAMINIMIT	TË DHËNAT PATOLOGJIKE
1. ndiesia sipërfaqësore			
prekja e lehtë	prekja me fije të pambukut apo me lëpendër	fytyra, anësitë, pjesët tjera të trupit sipas nevojës klinike	i dobësuar, i sforsuar (më rrallë), hiperpatia
therrja sipërfaqësore	therrja e lehtë me mjet të mprehtë		
temperatura	enët e metalta me ujë me temperaturë të ndryshme (10 °C, 43 °C)		
2. ndiesia e thellë			
pozita	ndryshimet pasive të pozitës	gishtërit e duarëve dhe të këmbëve	
dhembja e thellë	shtypja më e fortë	tetivat, muskujt	mungon
vibracionet	diapazoni muzikor	maleolet, ashti i nëngjurit, çapokut	
3. ndiesia e ndërlikuar			
diskriminimi	me kompas	fytyra, duartë, këmbët	e dobësuar, kualitativisht e ndryshuar
grafestezioni	vizatimi në lëkurë me mjet pa maje të hollat e metalta, qelësi	duartë (shuplakat), fytyra	
		duartë (shuplakat)	mosnjohja
stereognozia	ngacmimi i dyanshëm i dhembshëm	duartë (shuplakat), fytyra, më rrallë pjesët tjera të trupit	ndryshimet kualitative, pandieshmëria
ngacmimi i dyfishtë			

ndonjë rajoni të kores somatosenzorike do të shkaktojë ndiesi të njëjtë me ndiesinë e cila do të ishte fituar me ngacmimin e rajonit përkatës periferik të trupit.

Ndiesitë jonormale që zënë fill si pasojë e ngacmimit përafërsisht ndahen në parestezione (ndiesinë e ndryshuar) dhe ndiesinë e dhembjes. Për dhembjen, hollësisht është bërë fjalë në kapitullin e 12-të. Për parestezione konsiderohet se janë të përbëra nga më shumë lloje të ndiesive. Ndiesia e shtuar në ngacmimin e aplikuar (hiperestezioni), mund të jetë shenjë objektive e dëmtimit ngacmues.

Dëmtimet *negative* apo *paralitike* mund të janë subjektive, për shkak të mungesës së funksionit, psh. verbësia, për të cilën pacienti është i vetëdijshëm, apo objektive, kur pacienti nuk është i vetëdijshëm për humbjen e funksionit ndiesor dhe për pamundësinë e vet për ta ndier ngacmimin e aplikuar. Në rastin e tipit subjektiv, pacienti është i vetëdijshëm për çrregullimin e vet dhe ngacmimi (i dritës) i aplikuar nuk kontribuon në diagnozë. Në anën tjetër, në rastin e tipit objektiv të dëmtimit, për shembull, në dëmtimin e ndiesisë së vibracionit, pacienti nuk është i vetëdishëm për dëmtimin dhe nuk ndien kur ekzaminuesi aplikon ngacmimin përkatës, kështu që testimi e zbulon çrregullimin. Mënyra objektive e vërtetimit të dëmtimit është ekzaminimi instrumental i përçuarjes së nervit përkatës.

Humbja e ndiesisë së vibracionit nuk krijon çrregullim subjektiv të ndiesisë (është shenjë objektive klinike), por dëmtimet paralitike të fijeve proprioceptive, të cilat përçojnë ndiesinë e thellë (duke përfshirë ndiesinë e vibracionit), mund të shkaktojnë dukurinë e simptomeve dytësore si ataksia, çrregullimet e koordinimit etj.

Në pacientët në të cilët në mënyrë operative është prerë nervi për shkak të eliminimit të neuralgjisë, pas kësaj paraqitet ndiesia "e mpirjes" në rajonin të cilin ky nerv e ka inervuar. Dallimin e çrregullimeve objektive dhe subjektive ndiesore mund ta ilustrojmë me këtë shembull. Parestezioni "mpirja" është çrregullim subjektiv ndiesor (pacienti e përjeton vetëdijshëm), kurse *objektivisht,* ajo që nuk përjetohet, me ekzaminim mund të vërtetohet humbja e të gjitha modaliteteve të ndiesisë sipërfaqësore. "Mpirja" këtu është ndiesia "e zëvendësuar". Mekanizmi i saktë i ndjesive të zëvendësuara nuk është sqaruar deri në fund.

Dëmtimet e përziera paraqiten në kombinime të shumëta. Kështu p.sh., parestezionet mund të ekzistojnë pa statusin objektiv të çrregullimit të modaliteteve të tjera ndiesore (psh. në sklerozën multipe).

Dhembja në neuralgji, mund të lajmërohet edhe pa shenja të dëmtimit të modaliteteve të tjera ndiesore. Në anën tjetër, dhembja mund të paraqitet edhe në rajonet e anestetizuara (anestezia dolorosa) në polineuropati, herpes, etj. Këto çrregullime mund të shpjegohen me ngritjen e pragut të ngacmimit për dhembje dhe me bartjen e ngacmimit me rrugët jashtë asaj spinotalamike e cila është e dëmtuar (fig. 32-30, "dhembja e ngadalshme"), gjegjësisht dhembja bartet me rrugët të cilat i bartin impulset ngadalë.

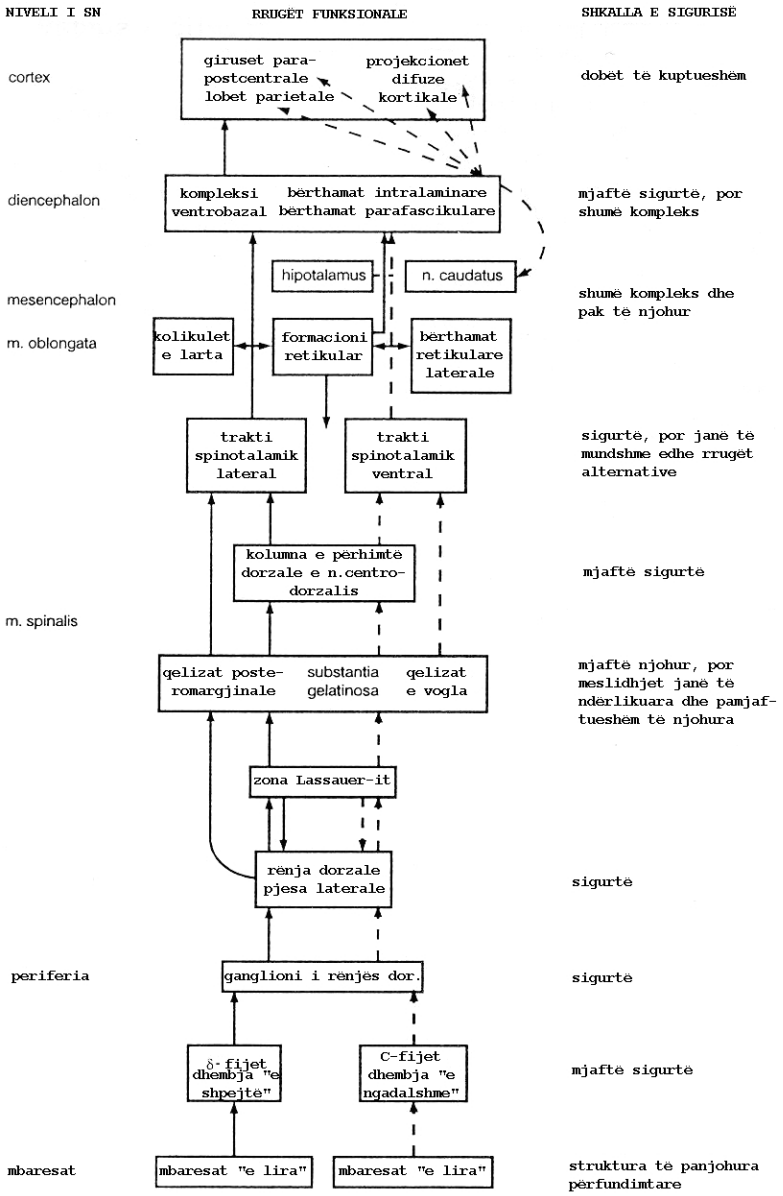


Figura 32-30. *Rruga e ndiesisë së dhembjes dhe shkalla e sigurisë së diturisë mbi mekanizmat e transmetimit të ngacmimit. Ngacmimet e dhembjes transmetohen me fijet nervore nga periferia në palcën kurrizore dhe të zgjatuar në formë të dhembjes "së shpejtë" dhe "të ngadalshme". Më tej ngacmimi kalon nëpër trurin e mesëm dhe trurin e ndërmjemë, që të përfundojë në koren e trurit. Me kalimin nëpër struktura të ndryshme, ngacmimi "përpunohet", kështu që vetëm në nivelin e kores së trurit të jetë plotësisht i përjetuar si ndiesi subjektive e dhembjes.*

33

Çrregullimet e funksioneve të trurit

Përmbajtja

I. Çrregullimet e qarkullimit të trurit (S. Knezheviq) 891
A. RREGULLIMI DHE AUTORREGULLIMI I QARKULLIMIT TË TRURIT 892
B. SHKAQET E ISKEMISË SË TRURIT 892
C. PASOJAT E ISKEMISË SË TRURIT 893
II. Çrregullimet e barierës hemato-encefalike (M. Tërbojeviq-Çepe) 893
A. STRUKTURA DHE FUNKSIONI I BARIERËS HEMATO-ENCEFALIKE 893
B. BARIERA HEMATO-ENCEFALIKE NË KUSHTET PATOLOGJIKE 894
1. Inflamacioni dhe përshkueshmëria e shtuar e barierës hematoencefalike 894
2. Gjendjet tjera fispatologjike, në të cilat është vërtetuar çrregullimi i barierës hemato-encefalike 895
3. Gjendjet normale fiziologjike të lidhura me përshkueshmërinë e shtuar të barirës hematoencefalike 895
III. Baza molekulare e çrregullimit të funksioneve të trurit (I. Kraçun dhe Ç. Qosoviq) 896
A. PROTEINAT E TRURIT 896
1. Proteinat specifike të trurit 896
2. Bartja aksonike 896
B. LIPIDET E TRURIT 898
C. MEMBRANA SINAPTIKE 898
Ç. PATOLOGJIA KIMIKE E DEMIJELINIZIMIT 899
D. BAZA MOLEKULARE E DËMTIMIT TË REGJENERIMIT TË SISTEMIT NERVOR 900
IV. Baza fispatologjike e çrregullimeve psikike (M. Jakovljeviq dhe M. Jakupçeviq) 901
A. GJENETIKA E SËMUNDJEVE PSIKIKE 901
B. BIOKIMIA E SËMUNDJEVE PSIKIKE 902
C. NEUROENDOKRINOLOGJIA E ÇRREGULLIMEVE PSIKIKE 903
Ç. NEUROPSIKOFIZIOLOGJIA E ÇRREGULLIMEVE PSIKIKE 904
D. KRONOBIOLOGJIA E ÇRREGULLIMEVE PSIKIKE 905
E. EKZAMINIMET E SËMUNDJEVE PSIKIKE ME TEKNIKAT E VIZUALIZIMIT TË TRURIT 905
V. Çrregullimet e funksioneve psikike 905
A. NDARJA E ÇRREGULLIMEVE PSIKIKE 906
B. PSIKOSINDROMI ORGANIK 906
1. Psikosindromi organik akut 906
2. Psikosindromi organik kronik 906
3. Psikosindromi i lokalizuar .....
a) Lobi frontal .....
b) Lobi temporal 907
c) Lobi parietal .....
ç) Lobi okcipital .....
d) Korpus kallozum .....
e) Trungu truror – diencefaloni .....
C. ÇRREGULLIMET E TË FOLURIT .....
1. Afazia 908
2. Anartria (dizartria) .....
3. Afonia .....
Ç. ÇRREGULLIMET E VETËDIJES .....
1. Çrregullimet sasiore të vetëdijes .....
2. Çrregullimet cilësore të vetëdijes .....
D. ÇRREGULLIMET E JETËS SË NDJENJAVE (EMOCIONEVE) 909
E. ÇRREGULLIMET E MEMORIZIMIT .....
VI. Vlerësimi citobiokimik likuorik i dëmtimeve të sistemit nervor qendror (M. Tërbojeviq-Çepe) 910
A. LIKUORI CEREBROSPINAL .....
B. TREGUESIT LIKUORIK TË DËMTIMEVE TË SISTEMIT NERVOR .....
1. Analiza citologjike .....
2. Proteinat likuorike në sëmundjet neurologjike
a) Çrregullimi i funksionit të barierës hemato-encefalike dhe përshkueshmëria e shtuar vaskulare (eksudacioni) .. 911
b) Raporti midis albumineve dhe IgG në likuor dhe serum si tregues i madhësisë së dëmtimit të barierës hemato-encefalike 912
c) Prova e sintetizimit intratekal të imunoglobulinave si shenjë e reakcionit imunologjik në indin nervor 912
ç) Prania e proteinave neuro-specifike 913
3. Treguesit tjerë biokimik të dëmtimit të sistemit nervor 913
VII. Baza fispatologjike e disa testeve të funksioneve psikike (N. Bohaçek) 913
A. TESTET E ÇRREGULLIMEVE ORGANIKISHT TË KUSHTËZUARA 913
B. TESTET E INTELIGJENCËS DHE TË PERSONALITETIT 914
C. SHKALLËT E VLERËSIMIT 915

I. Çrregullimet e qarkullimit të trurit

Në metabolizmin e tërësishëm të njeriut truri ka vend të veçantë: me peshë përmbanë vetëm 2% të peshës së gjith.marshme të trupit, kurse merr 15% të vëllimit të zemrës dhe 20% të shpenzimit të gjithëmbarshëm të oksigjenit në qetësi. Metabolizmi energjetik i trurit, varet plotësisht nga furnizimi i pandërprerë me glikozë dhe oksigjen, meqë rezervat e tyre në tru janë shumë të vogla. Pas ndërprerjes së ardhjes së gjakut në tru, aktiviteti

elektrik pas 15 sekondave ndërprehet, kurse koncentrimi i ATP-së zvogëlohet në minimum pas një minuti. Konsiderohet se dëmtimi ireverzibil zë fill pas 5-10 minuta prej fillimit të iskemisë (rezultatet e hulumtimit më të reja dukshëm zgjasin këtë kohë).

A. RREGULLIMI DHE AUTORREGULLIMI I QARKULLIMIT TË TRURIT

Truri nuk është organ homogjen, kështu që pjesët nuk janë njësoj të furnizuara me gjak. Niveli i aktivitetit metabolik në pjesët e veçanta të trurit vazhdimisht ndryshon dhe pandërprerë kërkon harmonizimin e ardhjes së gjakut me nevojat lokale energjetike. Ky harmonizim, është i mundësuar me rregullimin e përhershëm dinamik të gjerësisë së degëve parenkimatoze të enëve të gjakut, pran shtypjes së përshtatshme perfuzive, dhe siguron sasinë e nevojshme të gjakut.

Rritja e metabolizmit në pjesët e veçanta të trurit shkakton një varg ndryshimesh me të cilat rritet ardhja e gjakut. Në lëngun përreth jashtëqelizor rritet përqëndrimi i adenozinës dhe joneve të kaliumit, e kjo është pasojë e depolarizimit dhe shpenzimit të ATP. Ngritet PCO_2, kurse pH bie. Kjo shkakton vazodilatim dhe shton rrjedhën e gjakut. Rol të caktuar në këtë përshtatje të qarkullimit në nevojat e shtuara energjetike kanë edhe jonet e kalciumit dhe prostaglandinet, si dhe disa transmitorë nervorë. Ndikimi i sistemit vegjetativ, po ashtu është i rëndësishëm për furnizimin e përhershëm dhe të saktë të trurit me gjak. Me harmonizimin e të gjitha mënyrave të rregullimit, prej të cilave, disa veprojnë shpejt por shkurt, kurse të tjerat më ngadalë por më gjatë, sigurohet furnizimi adekuat i trurit me gjak.

Pos mekanizmave themelor rregullatorë, të cilët reagojnë në ndryshimet lokale të metabolizmit, truri ka edhe mekanizma shumë mirë të zhvilluar autorregulluesë, të cilët ua mundësojnë që "vet" përherë t`i adaptohet ndryshimeve të shpeshta në qarkullimin e përgjithshëm. Mekanizmi më i njohur autorregullues është aftësia e enëve të gjakut të trurit, që t`i adaptohen ndryshimeve të shtypjes mesatare arteriale dhe se pa marë parasysh luhatjet e tia, mbajnë rrjedhën e përhershme të gjakut. Ky me gjasë, është mekanizmi më i rëndësishëm autorregullues. Të tjerët janë përgjegjës për rregullimin e qarkullimit të gjakut në rastet kur ndryshohet viskoziteti i gjakut, përqëndrimi i hemoglobinës, apo të disa substancave tjera (p.sh. hormoneve) në qarkullim.

B. SHKAQET E ISKEMISË SË TRURIT

Iskemi e quajmë çrregullimin e përhershëm apo të përkohshëm të qarkullimit të gjakut, pa marrë parasysh mekanizmin e zanafillës të tij. Iskemia më së shpeshti zë fill (tab.33-1) për shkak të ardhjës së pakësuar të gjakut, kurse mund të jetë pasojë e metabolizmit dukshëm të ngritur, i cili nuk mund të kënaqet as me rritjen më të madhe të qarkullimit (p.sh. në atakun epileptik). Ardhja e gjakut pakësohet për shkak të stenozës, spazmit apo mbylljes së arteries (inzulti iskemik cerbrovaskular), si dhe pas gjakderdhjes intrakraniale e cila me veprimet e veta kompresive dhe të tjera po ashtu zvogëlon ardhjen e gjakut në regjionin e caktuar të trurit. Iskemia zë fill edhe pas daljes së vështirësuar nga truri për shkak të obstrukcionit apo ngecjes venoze.

Shkaku më i shpeshtë i sëmundjes iskemike është ateroskleroza dhe sëmundjet tjera, të cilat shkaktojnë ndryshime morfologjike në enët e gjakut të trurit. Arteria mund të ngushtohet për shkak të sëmundjes së murit të enës së gjakut, trombit në enë apo shtypjes nga jashtë. Për shkaqe të njëjta, gjatë kohës mund të zërë fill edhe mbyllja (okluzioni). Kur mbyllja zhvillohet gradualisht, zë fill iskemia kronike, kurse kur ajo është e përnjëhershme, ardhja e gjakut në tru zvogëlohet në mënyrë akute. Në sëmundjet e veçanta lajmërohen edhe ndryshimet funksionale të enëve të gjakut, më së shpeshti vazospazmi; ato po ashtu mund të zvogëlojnë ardhjen e gjakut në tru. Spazmi i enëve të gjakut kryesisht zë fill pranë encefalopatisë hipertensive (kur autorregullimi më nuk ka sukses të veprojë), gjakderdhjes subaraknoidale dhe migrenës. Kur gjaku arrinë në hapësirën subaraknoidale, pos spazmit të përmendur zënë fill edhe ndryshimet tjera të cilat çrregullojnë qarkullimin e gjakut: ngritja e shtypjes intrakraniale, reaksioni inflamator, rënia e pH së likuorit dhe ndryshimet metabolike në tru.

Vetitë biokimike dhe fizike të gjakut, po ashtu ndikojnë në furnizimin e trurit me substancat e nevojshme dhe mund të shkaktojnë ndryshime iskemike (policitemia, leukemitë, hiperkoagulabiliteti e të ngj.). Sa më i madh që të jetë viskoziteti, qarkullimi është më i vogël dhe ndryshimet zënë fill më lehtë dhe më shpejtë. Sëmundjet e veçanta sistemike, shkaktojnë ndryshime në enët e gjakut të trurit (lupus erythematosus, poliartriatis nodosa, artriti reumatoid, ethet reamatike). Mes shkaqeve të sëmundjes iskemike të trurit përmenden edhe sëmundjet inflamatore, posaçërisht kur zhvillohen afër enëve të gjakut, pastaj lëndimet e ndryshme, deformitetet e lindura të enëve të gjakut, marrja e kontraceptivëve oral (me gjasë për shkak të rritjes së koagulabilitetit), si dhe sëmundjet e ndryshme metabolike (në këtë grup më së shpeshti është sëmundja e sheqerit).

Grupin e pacientëve me rrezik të lartë për zhvillimin e sëmundjes iskemike të trurit e përbëjnë pacientët me hipertension dhe me sëmundjet e zemrës. Kur shtypja e mesme e gjakut kalon kufirin prej rreth 18,7 kPa, mekanizmi autorregullues bëhet jo efikas dhe qarkullimi i gjakut në tru fillon të intensifikohet proporcionalisht me ngritjen e shtypjes së gjakut. Enët e gjakut refleksivisht reagojnë në ngritjen e shtypjes së gjakut me konstrikcion maksimal të pakontrolluar. Zhvillohet pasqyra e gjakut e encefalopatisë hipertensive, me simptome dhe shenja të përgjithshme dhe fokale të dëmtimit iskemik të trurit.

Sëmundjet e zemrës, më së shpeshti shkaktojnë inzulte embolike cerebrovaskulare. Embollusi mund të zërë fill në valvulat e ngushtuara të zemrës apo në zemrën e pacientit me ritëm të çrregulluar të zemrës.

Tabela 33-1. *Shkaqet e iskemisë së trurit*

STENOZA APO OKLUZIONI I ARTERIES SË TRURIT
aterosklerozа
deformiteti i enëve të gjakut
lëndimi
inflamacioni
shtypja nga jasht
SPAZMI (STENOZA APO OKLUZIONI REVERZIBIL)
migrena
gjakderdhja intrakraniale
hipertensioni
NEVOJAT E SHTUARA TË METABOLIZMIT TË CILAVE QARKULLIMI I SHTUAR NUK MUND T'U PËRGJIGJET
ataku epileptik
VETITË FIZIKE DHE BIOKIMIKE TË GJAKUT
hematokriti i rritur
leukemia
hiperproteinemia
hiperlipidemia
hiperkoagulabiliteti
NGECJA VENOZE APO OPSTRUKCIONI
inflamacioni
lëndimi

C. PASOJAT E ISKEMISË SË TRURIT

Metabolizmi energjetik i trurit ndalet shumë shpejtë pasi që ka filluar ishemia; si pasojë kemi një varg ndryshimesh të tjera, të pavolitshme biokimike në përbërjen e elektroliteve, vlerën e pH-së dhe sintezën e proteinave. Megjithatë, duket se nekroza nuk zë fill, bile edhe disa orë pasi që ka filluar ishemia. Me gjasë, bile disa pjesë të trurit janë në gjendje të inkibuar e cila ende është reverzibile. Në qendrën e rajonir ishemik, ku qarkullimi i gjakut ende është në nivelin kritik, zhvillohet shpejtë nekroza. Në indin përreth, në të cilin qarkullimi i gjakut në të vërtetë është mbi nivelin kritik, por ende i pamjaftueshëm për funksionin normal, aktiviteti i trurit inkibohet. Këtë rajon e quajmë *penumbra*. A do të fillojë përtëritja në rajonin e penumbres, varet kryesisht nga mundësia e riciklimit, gjegjësisht nga rivendosja e qarkullimit të mjaftueshëm në rajonin kufitar dhe nga mundësitë e përtëritjes së metabolizmit të çrregulluar.

Pos ndryshimeve të metabolizmit qelizor, iskemia e trurit shpesh shkakton krijimin e edemës në rajonin iskemik dhe rreth tij. *Edema vazogjene* paraqitet për shkak të ndryshimeve në shtypjen perfuzive dhe përshkueshmërisë së shtuar të barierës hemato-encefalike. Më vonë, kur janë të dëmtuara edhe qelizat, paraqitet *edema citotoksike.* Që të dy llojet e edemës ngrisin shtypjen intrakraniale dhe i keqësojnë simptomet neurologjike; ndonjëherë shkaktojnë çrregullim të vetëdijes. Edema vështirëson përmirësimin e funksionit të rajonit të dëmtuar, kurse rivendosja e qarkullimit në këtë rajon është e vështirësuar për shkak të shtypjes së indit edematoz në enët e gjakut.

II. Çrregullimet e barierës hemato-encefalike

A. STRUKTURA DHE FUNKSIONI I BARIERËS HEMATO-ENCEFALIKE

Ekzistimi i barierës hemato-encefalike në kuptimin morfologjik dhe funksional, është shumë i rëndësishëm për krijimin dhe mbajtjen e tij nga hyrja e shkaktarëve infektivë. Nëse dimë se në kushtet normale fiziologjike indi nervor është imunologjikisht inert (nuk ka kundërtrupa, as qeliza imunokompetente) është e qartë sa është i rëndësishëm funksioni i tij mbrojtës.

Nocioni i barierës hemato-encefalike ka kuptim të shumëfishtë, meqë përfshinë këmbimet specifike në të dyja kahjet në rafshet kontaktuese midis enëve të gjakut dhe likuorit në regjionin e pleksusit korioid dhe cipes arahnoide (bariera hemato-likuoriale), si dhe në mesrafshet gjaku-truri në rajonin e kapilareve të thella të trurit (bariera hemato-encefalike në kuptimin e ngushtë të fjalës). Bazën morfologjike të këtyre barierave e përbën lidhja e ngushtë mesqelizore (angl. tight junction), midis qelizave epiteliale të pleksusit korioid, midis qelizave të arahnoidesë dhe midis qelizave endoteliale të kapilareve të trurit (fig. 33-1). Për shembull, midis qelizave endoteliale të kapilareve të thella të trurit nuk ka të çarra, të cilat normalisht i gjejmë në kapilaret sistemike. Kështu është pamundësuar këmbimi i lirë midis hapësirës vaskulare dhe ekstravaskulare si në indet tjera.

Bariera intakte hemato-encefalike, bën që çdo gjë që vie prej gjakut në tru dhe likuor, duhet të kalojë nëpër qelizat të cilat e përbëjnë këtë pengesë. Këto qeliza kanë veti selektive dhe specifike përshkuese për molekula dhe bashkdyzime të ndryshme, kështu që për nocionin e barierës duhet të bëhet fjalë në raport me substancën e caktuar. Në disa rajone të hipotalamusit nuk ka prova për ekzistimin e barierës hemato-encefalike.

Pengesa më e madhe për kalimin e substancave nëpër barierën hemato-encefalike është membrana qelizore. Sa më lipofile që të jetë një substancë, më lehtë tretet në pjesën lipofile të membranës qelizore dhe kalon nëpër barierën hemato-encefalike. Molekulat më të mëdha, të lidhura më fortë për proteinat plazmatike dhe më shumë të disocuara (më polare) pranë pH fiziologjike, kalojnë vështirë. Është e kuptueshme pra, se lëvizja e proteinave prej gjakut në hapësirën ekstravaskulare të trurit është vështirësuar shumë. Pasojë e kësaj është përqëndrimi tejet i ulët i imunoglobulinave dhe komplementit në tru dhe likuor.

Mekanizmi i ndërlikuar i kalimit të substancës nëpër barierën hemato-encefalike përfshinë: a) Difuzionin e lirë (H_2O, O_2, CO_2, medikamentet lipofile neuroaktive, hormonet lipofile), b) Difuzionin e lehtësuar në gradie-ntin e përqëndrimit pranë transmitorëve specifikë memb-ranorë (sheqeret, aminoacidet, paraardhësit e aminoa-cideve nukleinike, gjegjësisht shumë bashkëdyzimeve polare të cilat e kalojnë vështirë barierën

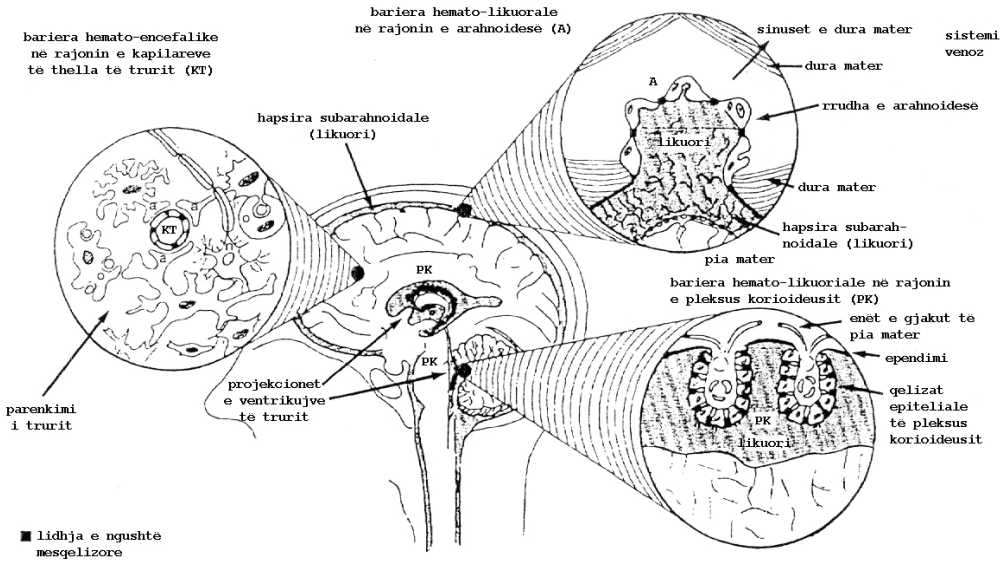


Figura 33-1. *Paraqitja shematike e barierës hemato-encefalike. Nocioni përfshinë rrafshet kontaktuese gjaku-truri dhe gjaku-likuori në rajonin e kapilareve të thella të trurit, arahnoides dhe pleksusit korioid. Bazën morfologjike të barierës e përbënë lidhja e ngushtë mesqelizore midis qelizave endoteliale të kapilareve të thella të trurit, qelizave të arahnoidesë dhe qelizave epiteliale të pleksusit korioid. KT = qelizat endoteliale të kapilareve të thella të trurit me lidhje të ngushtë mesqelizore; a = këmbëzat e astrociteve, që përfshijnë qelizat endoteliale të kapilarëve ; o = oligodendrocitet, membrana plazmatike e të cilave mbështillet rreth aksonit; n = neuroni i mijelinizuar; A = rrudhat e arahnoidesë, të cilat hyjnë midis dy fletëzave të dura mater, gjegjësisht në sinuset venoze. Formacionet e tilla të kokërzuara te të rriturit quhen kokërzat e Parcchioni-t, kurse grupet e tyre janë të vendosura pranë sinuseve të dura mater. Në këto rajone reabsorbohet likuori nga hapësira subarahnoidale në gjakun venoz të sinuseve të dura mater përmes transportit të bollshëm vakuolar; PK = pleksus korioideus, epiteli sekretor. Është përgjegjës për krijimin e likuorit. Gjendet në vendet e caktuara në të katër ventrukujt e trurit. Zë fill me gungëzimin e ependimit në ventrikujt e trurit, të përcjellur me enët e gjakut të pia mater. Qelizat epiteliale të pleksus korioideus janë të ngjitura dhe nuk lejojnë këmbimin e lirë të substancave gjaku-likuori; k = kapilaret e pleksus korioideus. Kanë çarrjet mesqelizore dhe morfologjikisht i përgjigjen kapilareve sistemike.*

hemato-encefalike kurse janë të domosdoshme për metabolizmin e trurit), c) Transportin aktiv (elektrolitet, metabolitet e amineve biogjene, acidin folik, acidin askorbik) dhe d) Mekanizmat transportuesë membranozë, pinocitozën dhe mekanizmin vezikular (të cilin kryesisht e gjejmë në kushtet patologjike, fig. 33-2).

B. BARIERA HEMATO-ENCEFALIKE NË KUSHTET PATOLOGJIKE

Ekziston një varg i gjendjeve patologjike të lidhura me çrregullimin e funksionit të barierës hemato-encefalike (inflamacioni, lëndimi, iskemia, proceset kompresive, konvulzionet, helmimet me helmet kimike dhe CO_2, ndryshimet osmotike). Këto i përcjell përshkueshmëria më e madhe e barierës për makromolekulat dhe qelizat e ndryshme. Për ndryshimet e tilla, janë përgjegjës qarkullimi i shtuar i substancave nëpër qeliza, inkuadrimi i mekanizmit të intensifikuar vezikular, dëmtimi i lidhjes së ngushtë mesqelizore dhe neovaskularizimi i barierës hemato-encefalike. Pjesëmarrja e mekanizmit të veçantë në ngjarjet patologjike më së shpeshti varet nga etiopatogjeneza e sëmundjes.

1. Inflamacioni dhe përshkueshmëria e shtuar e barierës hemato-encefalike

Proceset inflamatore e rrisin përshkueshmërinë e barierës hemato-encefalike dhe me këtë mundësojnë hyrjen e proteinave (imunoglobulinave, komplementit) dhe qelizave (granulociteve neutrofile, limfociteve, monociteve) nga gjaku në hapësirën ekstravaskulare të trurit. Qelizat nga gjaku kalojnë nëpër barierën hemato-encefalike me procesin transmembranor migrativ, pasi që i ka përfshirë membrana, p.sh. e qelizës epiteliale të kapilarët së trurit. Atëherë krijohet mëshikëza e madhe lëvizëse e cila bartë qelizën e përfshirë dhe e lironon në anën tjetër, atë ekstravaskulare. Procesi i tillë mund të ndodhë edhe në kahje të kundërt, psh. në rastitn e gjakderdhjeve intracerebrale. Transporti jashtëzakonisht aktiv vezikular është përgjegjës edhe për qarkullimin e intensifikuar të proteinave prej gjakut në likuor,

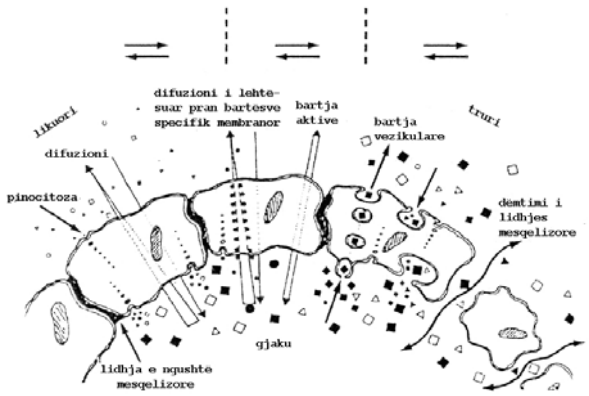


Figura 33-2. *Mekanizmi i kalimit të substancave nëpër barierën hemato-encefalike në kushtet normale dhe patologjike.*
Bazën morfologjike të barierës e përbën lidhja e ngushtë mesqelizore (angl. tight junction). Substancat që lëvizin prej gjakut në likuor (dhe anasjelltas), duhet të kalojnë nëpër qelizat të cilat e përbëjnë këtë pengesë me mekanizmin e difuzionit (substancat lipofile), me ndihmën e bartësve specifikë membranorë (substancat polare të nevojshme për metabolizmin e trurit), apo me pinocitozën aktive.
Në kushtet patologjike rritet qarkullimi i substancave dhe elementeve qelizore nëpër barierën hemato-encefalike të intensifikuar me pinocitozë, me inkuadrimin e mekanizmit vezikular membranoz dhe me dëmtimin e lidhjes mesqelizore.
P = vakuola pinocitoze i futë substancat në qelizë dhe përmbajtja difundon në brendinë e vet qelizës (kryesisht substancat me masë të vogël molekulare); v = vezikula i futë substancat dhe elementet qelizore në qelizë, kalon nëpër qelizë dhe përmbajtja e gjithëmbarshme lëshohet në anën tjetër të qelizës (elementet qelizore, substancat me masë të madhe molekulare).

posaçërisht në dëmtimet e rënda të barierës hemato-encefalike.

Kalimi i intensifikuar i qelizave nuk përcillet doemos me përshkueshmërinë e shtuar hemato-encefalike për proteina (dhe anasjelltas). Kështu është e njohur dukuria e disocoacionit proteino-citologjik në poliradikuloneuritin akut (Sindromi i Guillain-Barre), që manifestohet me përshkueshmëri të fortë të barierës për proteina dhe me përqëndrim të lartë të proteinave në likuor, por me numër normal të qelizave.

Në meningjitin akut purulent, gjejmë çrregullim jashtëzakonisht të madh të funksionit të barierës hemato-encefalike, të përcjellur me përqëndrim të lartë të proteinave në likuor dhe me pleocitozë (rritje të numrit të qelizave në likuor, kryesisht të granulociteve neutrofile). Për ndryshimin e përshkueshmërisë së barierës me gjasë pjesërisht mund të jenë përgjegjës granulocitet neutrofile. Në kalimin transendotelial të granulociteve neutrofile nga membranat e tyre lirohen acidet e lira, shumëfisht të pangopura yndyrore (linoleinik, arahidonik). Ato mund të veprojnë në tërësinë e membranave të qelizave endoteliale të kapilareve të trurit. Radikalet e lira dhe enzimet lizozomale, me gjasë po ashtu kanë rol në patogjenezën e dëmtimit të membranave të qelizave endoteliale.

Përshkueshmëria e shtuar e barierës hemato-encefalike në meningjitin purulent, nuk është specifike. Pos elementeve qelizore dhe proteinave, atëherë në indin e trurit hynë edhe shumë substanca të tjera. Hyrja e penicilinës, p.sh. është rrethanë lehtësuese në mjekimin e sëmundjes.

2. Gjendjet tjera fispatologjike në të cilat është vërtetuar çrregullimi i barierës hemato-encefalike

Këtu bëjnë pjesë meningjitet virale dhe meningo-encefaliti, apsceset e trurit, sëmundjet parazitare të trurit, faza akute e sklerozës multiple, gjakderdhjet intracerebrale, infarkti i trurit dhe tumorët. Me rastin e dëmtimit të barierës hemato-encefalike me iskemi apo me proces tumoral, pas procesit të neovaskularizimit, qelizat e posakrijuara endoteliale të kapilareve të trurit, shpesh nuk janë më të ngjitura, por midis tyre mbeten të çarra si në kapilaret sistemike. Andaj edhe ngritet përqëndrimi i proteinave në hapësirën ekstravaskulare të trurit.

Ndryshimet osmotike të lëngut jashtëqelizor (hiperosmolaliteti akut dhe kronik, shih kapit. e 7-të, I.D) po ashtu ndikojnë në funksionin e barierës hemato-encefalike. Periudha e shkurtër kohore e hiperosmolalitetit shkakton përshkueshmëri reversibile të barierës. Këtë e quajmë hapje osmotike. Ajo është pasojë e zvogëlimit të vëllimit të qelizave endoteliale dhe me këtë edhe lirimit të kalimit midis tyre.

3. Gjendjet normale fiziologjike të lidhura me përshkueshmërinë e shtuar të barierës hematoencefalike

Përqëndrimi i proteinave në likuorin e fetusit dhe të të sapolindurit është më i lartë sesa në moshën e mëvonshme. Në të vërtetë fjala është për papjekurin e zhvillimit të barierës hemato-encefalike. Pasojë e kësaj është kalimi i shtuar i proteinave (me këtë edhe i kundërtrupave të nënës) nga gjaku në tru dhe likuor. Mirëpo, për shkak të papjekurisë së mëlçisë së të porsalidurit, shpesh është i ngritur përqëndrimi i bilirubinës së pakonjuguar në gjak. Përshkueshmëria e shtuar e barierës hemato-encefalike në raste të tilla e shton rrezikun e lidhjes specifike të bilirubinës në rajonin e ganglioneve bazale dhe të dëmtimit të indit të trurit (shih kapit. e 30-të, I. D2).

III. Baza molekulare e çrregullimeve të funksioneve të trurit

Specificiteti i ndërtimit kimik të trurit, nuk konsiston aq në përbërje sa në organizimin hapësinor të molekulave të qelizave nervore dhe sinapsave. Në nivelin qelizor dhe molekular, funksionalisht vendi më i rëndësishëm në sistemin nervor i takon lidhjeve të membranave sinaptike. Membranat sinaptike kanë ndërtim shumë të ndërlikuar, janë specifike për sistemin nervor, kurse kanë vendin më të rëndësishëm në bartjen e ngacmimit midis qelizave nervore (transmisioni sinaptik). Mbështjellëset mijeline me ndërtimin e vet kimik dhe me radhitje të molekulave e mundësojnë ngacmimin elektrik dhe përshkueshmërinë (bioelektrogjeneza). Ndërtimi molekular i membranës sinaptike dhe mbështjellësave mijelinike është posaçërisht i rëndësishëm për kuptimin e funksioneve të trurit, aq më parë kur shumicën e sëmundjeve të sistemit nervor e përcjell ndryshimi specifik molekular pikërisht i këtyre membranave. Për mbajtjen e organizimit hapësinor molekular dhe mbështjelljen e ndërtimit të vet dinamik molekular, indi nervor shpenzon më së shumëti energji.

A. PROTEINAT E TRURIT

Sinteza e proteinave në qelizat nervore, është shumë më e madhe sesa në shumë inde të tjera, duke përfshirë edhe mëlçinë. Më së shumti është stimuluar me rrjedhën e shpejtë të proteinave prej citoplazmës së trupit të neuronit (perikarioni), përmes zgjatimeve deri te mbaresat nervore (sinapsat).

Shpejtësia e sintezës dhe zbërthimit të proteinave të qelizave nervore, varet nga aktiviteti i tyre funksional. Kohëzgjatja e proteinave të veçanta nervore, rregullohet me aktivitetin e enzimeve zbërthyese (proteinazave) nga lizozomet, citoplazma, membrana dhe lëngu jashtëqelizor. Proteinat strukturale të mijelinës (proteolipidet), janë proteina tejet stabile, të cilat ndërtohen plotësisht pas 7 muajve. Në anën tjetër, proteina e aksonit, *tubulina* plotësisht ndërrohet për vetëm 20 ditë.

Në sintezën e proteinave të gjithëmbarshme të qelizave nervore ndikojnë substanca të shumëta, posaçërisht medikamentet dhe hormonet. Për shembull, ACTH stimulon sintezën, kurse disa medikamente, sikur haloperidoli (bllokator i receptorëve dopaminergjik), pengojnë sintezën e proteinave të qelizave nervore. Sintezën e zvogëluar të proteinave të gjithëmbarshme të qelizave nervore e hasim në neuropati, kurse dëmtimin e ndërtimit të proteinave të veçanta e gjejmë në sëmundjet të cilat janë shprehje e mutacionit të gjeneve.

Në aktivitetin funksional të qelizave nervore, rol vendimtar kanë proteinat, para së gjithash të ashtuquajturat proteina specifike të trurit. Këtu mendojmë në proceset e mësimit dhe memorizimit, të cilat i përcjell sinteza e shpejtuar e ARN dhe proteinave, si dhe dukuria e proteinave specifike. Andaj, substancat të cilat ndikojnë në sintezën e proteinave (p.sh. antibiotikët) e zvogëlojnë aftësinë e mësimit dhe memorizimit.

1. Proteinat specifike të trurit

Proteinat specifike të trurit, janë kryesisht proteinat me masë të vogël molekulare dhe me përmbajtje të madhe të aminoacideve të tharta apo bazike. Një pjesë të tyre e përbëjnë proteinat me masë të madhe molekulare, të cilat janë glikoproteina me acidin sialinik (acidin N-acetil-neuraminik). Rëndësia fiziologjike dhe fispatologjike e shumicës së proteinave specifike të trurit nuk është e njohur, kështu që do t`i njohtojmë vetëm principielisht.

Proteina S-100 është proteinë specifike e qelizave oligodendrogliave, por është e pranishme edhe në membranat sinaptike, ku lidhë fortë Ca^{++}. Gjatë mësimit, qelizat oligodendrogliat tajojnë proteinën S-100 në neuronet e hipokampusit. Në to, roli i saj ka të bëjë me formimin e memorizimit jetëshkurtër.

Tumorët e qelizave oligodendroglieve (oligodendrogliomet) tajojnë sasi të mëdha të proteinës S-100, kështu që mund ta gjejmë në likuor, ku është tregues diagnostik i natyrës histologjike të tumorit të trurit.

"Proteina e thartë gliale fibrilare" (angl. glial fibrilary acidic protein, GFAP), është proteinë specifike e qelizave astrogliale. Qelizat astrogliale normalisht krijojnë shumë pak GFAP. Mirëpo, qelizat astrogliale aktive (p.sh. rreth indit të dëmtuar të trurit), krijojnë dhe tajojnë sasi të madhe të GFAP, të cilat stimulojnë ndarjen e qelizave gliale në rrethin e dëmtimit dhe shërimit të enëve të dëmtuara të gjakut. Tumorët e qelizave astrogliale (astrocitomet) tajojnë sasi të mëdha të GFAP, kështu që kjo proteinë mund të përcaktohet në likuor dhe të sugjeron në natyrën histologjike të tumorit të trurit.

Proteinat specifike të neuroneve janë të inkuadruara drejtpërdrejtë në proceset e memorizimit. Do të përmendim vetëm disa prej tyre.

E ashtuquajtura *proteina 14.3.2.* është proteinë specifike e neuronit, e cila sillet edhe si enzim (enolazë), kurse merr pjesë në sintezën e neurotransmitorëve (serotoninës dhe kateholamineve).

Glikoroteinet specifike të neuroneve (të ashtuquajturit GP-350, 10B, GM-50 etj.), të cilat gjenden në membra-nat sinaptike, janë të përfshira në proceset e memorizimit kohëshkurtër (p.sh. gjysmëjeta e glikoproteinës sinaptike GP-350 është 18 - 19 orë).

2. Bartja aksonike

Bartja aksonike është bartje aktive e substancave prej trupit të qelizës nervore me akson, deri në mbaresën presinaptike. Ky është aktivitet specifik pikërisht i qelizave nervore. Me të harmonizohet aktiviteti i bazës gjenetike me ndërtimin molekular dhe me aktivitetin funksional të zgjatimeve shumë të largëta (sinapsa).

Me bartjen aksonike në periferi të neuronit, barten proteinat dhe molekulat e shumëta të tjera si dhe organelat qelizore (ribozomet, mitohondriet). Molekulat

nga periferia e neuronit (sinapsa), barten deri te trupi i neuronit (dhe bërthama), me të ashtuquajturin transport retrograd aksonal. Për vijimin e bartjes aksonike janë të rëndësishëm mikrotubulet e aksonit, me të cilat udhëtojnë substancat dhe ATP që është burim i energjisë për aktivitetin kontraktil të molekulës së aktinomiozinës. Njësia themelore e mikrotubulit është proteina specifike e neuronit, tubulina, e cila në vendet në të cilat përmbanë aminoacidin serinën, e lidhë ATP.

Sipas shpejtësisë së bartjes së substancave, dallojmë transportin e shpejtë (rreth 400 mm/ditë) dhe të ngadalshëm (1-3 mm/ditë).

Substancat e nevojshme për rritjen e qelizave, "mbajtjen dhe riparimin", regjenerimin e aksoneve (p.sh. glikoproteina specifike sinaptike), barten me transport të ngadalshëm (p.sh. tubulina).

Proteinat membranore, glikoproteinat, kolesteroli, fosfolipidet, neurotransmitorët dhe enzimi i transmisionit sinaptik, mitohondriet dhe ribozomet barten me transportin e shpejtë aksonik. Ngjashëm barten edhe proteinat S-100, si dhe adenozina, të cilat tajohen në hapësirën sinaptike dhe futen në neuronin e ardhshëm.

Çrregullimin e bartjes aksonike e shkaktojnë medikamentet e ndryshme, metalet dhe toksinet. Citostatikët bimor (vinkristina dhe vinblastina) në mënyrë specifike e lidhin tubulinën dhe vështirësojnë bartjen aksonike, që çrregullon dhe ngadalëson funksionet e trurit. Citostatiku kolhicina në mënyrë kovalente fundron tubulinën dhe ndalë bartjen e shpejtë aksonike. Varësisht nga vendi i dëmtimit të transportit aksonik, zë fill grumbullimi proksimal i substancave dhe organelave qelizore, kështu që trupi i qelizës nervore bymehet. Me ndaljen e bartjes aksonale, aksoni shkatërrohet dhe përfundimisht vdes edhe trupi i qelizës nervore, Për këtë arsye, në mjekimin me citostatikë shpesh gjejmë shenja të çrregullimit të funksionit të sistemit nervor periferik (neuropatitë) dhe qendror (ndryshimet e sjelljes).

Çrregullimi i bartjes aksonike të grupit të vogël të qelizave nervore (nucleus basalis Meynert) gjendet në demencionin senil të Alzheimer-it (fig. 33-3). Shkaku i drejtpërdrejtë i sëmundjes së Alzheimer-it është i panjohur, por zhvillimi i saj lidhet me (1) çrregullimin e sintezës së proteinave, (2) aluminën (ngjitja e aksoneve) dhe (3) me reakcionin imunologjik në proteinat e çrregulluara aksonike. Pa marrë parasysh shkakun e drejtpërdrejtë të sëmundjes së Alzheimer-it, ndalja e bartjes aksonike dhe ngjitja e aksoneve i paraprijnë degjenerimit të mbaresave nervore (në koren e trurit), shkatërrimit të trupit të neuronit (në nucleus basalis Meynert) dhe dukurisë së senilitetit. Meqë neuronet e nucleus basalis janë burimi kryesor i projekcionit në korën e trurit, në demencionin e Alzheimer-it çrregullimet më të rëndësishme funksionale (harresa, ndryshimi i sjelljes së vetëdishme) janë pasojë e bartjes së zvogëluar kolinergjike sinaptike në koren e trurit (posaçërisht ate frontale dhe limbike).

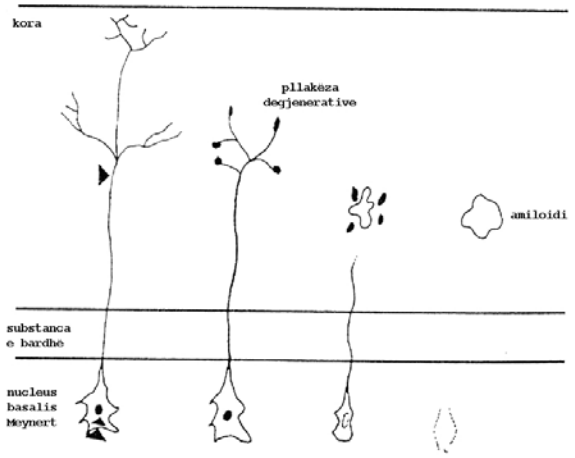


Figura 33-3. *Vdekja e neuronit të nukleus bazalis në demencionin senil të Alzheimer-it. Për shkak të çrregullimit të sintezës së proteinave aksonike dhe bartjes së çrregulluar aksonale, degjenerojnë mbaresat nervore dhe në pllakëzat degjenerative grumbullohen substancat (angl. neuritis plaque), të cilat kanë udhëtuar prej trupit kah mbaresat nervore. Neuronet e nukleus bazalis janë kolinergjik dhe me bartje aksonike barten shumë enzime acetilkolinesteraze (për zbërthimin e acetilkolinës) kështu që për pllakëzat degjenerative është specifike sasia e këtij enzimi. Për shkak të bartjes së ndalur aksonike pjesa e mbetur e aksonit dhe trupi i neuronit bymehen dhe më në fund vdesin. Në vendet ku kanë qenë pllakëzat, grumbullohet amiloidi, i cili është e dhënë e rregullt histologjike dhe vërtetim i ndryshimeve senile të kores së trurit. Amiloidi është i pasur me substanca me shumë mbetje të sheqerit (glikoproteinat), dhe me gjasë është vendi i reakcionit imunologjik (kundërtrupat) ndaj proteinave të çrregulluara aksonale.*

Çrregullimin e bartjes aksonale e shkaktojnë edhe faktorët fizikë, p.sh. temperatura e ulët. Në të vërtetë, tubulina është tejet e ndieshme në temperaturë të ulët, kështu që ndahet në nënnjësi dhe ngadalësohet transporti aksonal. Aktiviteti i dobësuar muskulor dhe ndiesitë, të cilat i gjejmë në temperaturë të ulët, janë pasojë e komunikimit të vështirësuar të trupit të neuronit (palca kurrizore) dhe mbaresave nervore (muskujt), për shkak të dëmtimit të tubulinës dhe bartjes së dobët aksonale të substancave të rëndësishme për sinapsat neuromuskulare (bartësit, enzimet etj.).

Bartja retrograde aksonale është e rëndësishme për zanafillën e disa sëmundjeve të sistemit nervor qendror dhe periferik për shkak se mund ta mundësojë bartjen e helmeve të ndryshme (botulinusi, tetanusi) apo viruseve (arboviruset, polioviruset) prej mbaresave nervore deri në trupin e neuronit. Me këtë rast, disa toksine (tetanusi), barten prej njërës qelizë në tjetrën duke arritur përfundimisht në qelizat nervore për të cilat kanë afinitet më të madh (neurotropizmi).

Toksina e tetanusit lidhet në mënyrë specifike për gangliozidet GT1b dhe GD1b të sipërfaqës së membranës së neuronit. Me lidhjen e toksinës së tetanusit për sipërfaqen e membranës, ndërpritet aktiviteti elektrik i neuroneve të goditura (për shkak të frenimit të bartjes sinaptike). Me këtë, ata shkyçen nga rrathët funksionalë të neuroneve të cilëve u përkasin. Meqë shumë gangliozide GD1b dhe GT1b përmbajnë pikërisht neuronet inkibitorë (në trurin e vogël qelizat e Purkinjeut; në palcën kurrizore qelizat e Renshaw-it), çrregullimet e funksioneve të trurit dhe aktivitetit muskular në tetanus janë të lidhura për zhvillimin e veprimit inkibitor qendror dhe periferik (kontrakcioni spastik i muskujve).

Toksina e botulinusit në mënyrë specifike lidhet për gangliozidin GQ1b dhe pengon veprimin e acetilkolinës në sinapsat neuromuskulare dhe shkakton dobësinë muskulare.

B. LIPIDET E TRURIT

E përbëjnë rreth 50% të masës së thatë të indit të trurit, ndërsa janë shumë më të bollshëm në substancën e bardhë (mijelina), sesa në substancën e përhimtë (korte-ksi, bërthamat subkortikale). Truri përmbanë përqëndri-me të mëdha të glicerofosfolipideve (fosfatidil-kolina apo lecitina, fosfatidil-etanolamina), fosfosfingolipideve (sfi-ngomijelina), glikosfi-ngo-lipideve (cerebrozide, sulfatide, gangliozide) dhe kolesterol.

Fosfolipidet (glicerofosfolipidet) përbëjnë matriksin themelor membranor (dyshtresor) të qelizave nervore. Pjesa e lipideve tjera, posaçërisht kolesterolit, është e rëndësishme për përcaktimin e vetive fizike të membranës (viskoziteti, fortësia). Prej lipideve, për tru është specifik përqëndrimi i lartë i gangliozideve në membranat sinaptike dhe i cerebrozideve në mbësh-tjellësit mijelinik.

Pos për fosfolipide, sinteza e lipideve të trurit është shumë e ngadalshme në krahasim me sintezën e prote-inave. Cerebrozidet dhe gangliozidet janë stabile, meqë nuk zbërthehen deri në njësitë themelore (acidet yndy-rore, sfingozina, monosaharidet). Përkundër kësaj, fosfo-lipidet shumë shpejtë zbërthehen deri në njësitë theme-lore (acidet yndyrore, gliceroli), të cilat inkuadrohen në rrugët tjera metabolike (p.sh. gliceroli në glukolizë).

Për sintezën e lipideve të trurit janë të domosdoshme acidet yndyrore, posaçërisht të pangopura (acidi linolik, linolinik), të cilat duhet të merren me ushqim (acidet yndyrore esenciale).

Çrregullimet e metabolizmit të lipideve të veçanta të trurit (p.sh. gangliozidozat), rëndom paraqiten pranë çrregullimeve të rënda të funksioneve të trurit dhe fëmijët e tillë shpejtë vdesin pas lindjes. Këto sëmundje janë të shkaktuara me çrregullime gjenike të sintezës së enzimeve, kryesisht lizozomale (shih kapit. e 3-të, III. D), të cilat janë të nevojshme për zbërthimin e lipideve. Për shembull, MG2-gangliozidoza (sëmundja e Tay-Sachs-it, çrregullimi i enzimit heksaminidazës A), është e përcjellur me grumbullimin e gangliozideve GM2 në qelizat nervore; shkakton daljen e dendriteve të gabuara dhe krijimin e sinapsave në vendet e gabuara, që është shkak i çrregullimit të funksioneve të trurit dhe retardimit psikik. Lipidet e trurit, posaçërisht gangliozidet, ndërmjatësojnë në zhvillimin e sëmundjeve të shumta të sistemit nervor meqë i lidhin viruset e ndryshme (influenca, arboviruset), hormonet (TSH, LH), toksinet (tetanusi, botulinus, difteria), kurse janë ndërmjetësues edhe në zhvillimin e sëmundjeve autoimune të sistemit nervor (skleroza multiple). Në hipotireozë gjejmë shtim të përmbajtjes së gangliozideve të qelizave nervore, për shkak të veprimit normal inkibitor të tiroksinës në sitezën e tyre. Kur lajmërohen në qarkullim, gangliozidet e qelizave nervore shkaktojnë përgjigje imunologjike.

Lipidet e trurit janë shumë të ndieshme në hipoksi. Në hipoksi paraqiten sasi më të mëdha të peroksidazave të lira, të cilat prej acideve të ngopura yndyrore të lipideve membranore krijojnë acide të pangopura yndyrore. Kjo e çrregullon lëvizjen e proteinave nëpër sipërfaqen e membranës dhe i dëmton funksionet membranore të qelizave nervore (transporti membranor, bartja sinaptike).

Meqë lipidet e trurit krijojnë matriksin membranor të qelizave nervore në të cilin janë futur molekulat kyçe për bioelektrogjenezë dhe transmision sinaptik (enzimet, receptorët), çrregullimet e ndërtimit dhe të përbërjes së lipideve membranore çojnë kah çrregullimet e rënda të funksioneve të trurit. Për shembull gjatë plakjes, ndryshimet degjenerative të lipideve membranore (zgjatja e vargjeve të acideve yndyrore dhe sfingozinës) e rrisin rigjiditetin membranor dhe i ngadalësojnë të gjitha proceset membranore. Më në fund, ky është një nga shkaqet e diapazonit gjithnjë e më të ngushtuar të funksioneve që paraqitet me plakje.

C. MEMBRANA SINAPTIKE

Për funksionimin e sistemit nervor, njësia më e rëndësishme e membranës është kompleksi i membranës sinaptike (fig. 33-4, shih kapit. e 32-të, I). Karakteristikë kryesore e ndërtimit molekular të sinapsës është përmbajtja e madhe dhe përbërja specifike kimike e glikolipideve dhe glikoproteinave të cilat ofrojnë vargje të sheqereve në sipërfaqen membranore. Në përbërjen e vargjeve të sheqerit, kryesisht i gjejmë monosaharidet galaktozën, N-acetil-galaktozaminën, glukozën dhe acidet sialinike (acidi N-acetil-neuraminik). Glikoprote-inat e membranave sinaptike kryesisht janë receptorë neurotransmitorë apo enzime të rëndësishme për sintezën apo zbërthimin e neurotransmitorëve. Një pjesë e glikoproteinave sinaptike është e rëndësishme për regjenerimin dhe "kontrollin e rritjes". Glikolipidet e membranës sinaptike më së shumëti përmbajnë mbetje të acidit sialinik, kurse janë të rëndësishëm për lidhjen e neurotransmitorëve dhe joneve të kalciumit. Kjo e përcakton përshkueshmërinë membranore dhe ecurinë e bartjes sinaptike.

Çrregullimet e funksioneve të trurit në sëmundjet nervore, më së shpeshti janë të përcjellura me ndryshimet

e ndërtimit molekular të sinapsave. Me këtë rast, mendojmë në çrregullimet e bartjes sinaptike, të cilat mund t`i shkaktojnë faktorët e ndryshëm metabolik (uremia, diabetes), hormonal (hipotireoza), farmakologjik (psikofarmakët) apo shkaqet e drejtpërdrejtë, siç janë çrregullimet e ndërtimit të receptorëve për neurotransmitorë, apo enzime të rëndësishëm për sintezën e neurotransmitorëve. Për shembull, sëmundja e Huntington-it (shih kapit. e 32-të, III. B2), përfshinë sintezën e zvogëluar të acidit gama-aminobutirik dhe acetilkolinës në striatum, për shkak të dëmtimit të enzimit glutamat-dekarboksilazës gjegjësisht acetilkolinë-transferazës (shih kapit. e 18-të, V. B. 10). Mirëpo, për çrregullim të ndërtimit molekular të sinapsave, më së shpeshti nuk janë të nevojshme ndryshimet aq "të mëdha" kimike, por mjaftojnë edhe ndryshimet e temperaturës apo pH. Në rastin e temperaturës së ulët, qelizat nervore e rrisin numrin e acideve sialinike në sipërfaqen membranore; e me këtë shtohet negativiteti i sipërfaqes membranore dhe mbahet përqueshmëria dhe ngacmueshmëria.

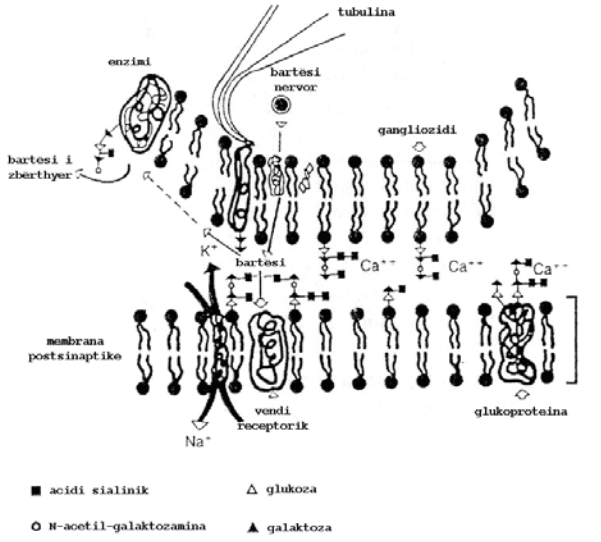


Figura 33.4. *Ndërtimi molekular i membranës sinaptike. Glikoproteinat dhe glikolipidet e membranës presinaptike dhe postsinaptike, gërshetojnë vargjet e sheqereve në të çarrën sinaptike. Lirimi i transmitorëve nervor nga mbaresat parasimpatike dhe lidhja e tyre për receptorë në membranën postsinaptike, është e lidhur me shkallën e disociacionit të joneve të kalciumit dhe acideve sialine. Meqë glikolipidet janë të grumbulluara rreth receptorëve (glikoproteinave), acidet e tyre sialine krijojnë "urra polare", të cilat i grumbullojnë molekulat e transmitorëve. Me lidhjen e transmitorëve për receptorë aktivohet Na-K ATP-aza dhe elektrikisht aktivohet qeliza postsinaptike.*

Ndryshimi i përmbajtjes së acideve sialinike në molekulat membranore është i lidhur për përshtatjen e sipërfaqes së qelizave nervore kushteve të ndryshme të ambientit, kurse tërthorazi është shprehje e aktivitetit gjenik (përmes enzimit sialil-transferazës). Me këtë rast, rol vendimtar ka vetia e acideve sialinike që t`i lidhin fortë jonet e kalciumit: kjo është njëra nga mënyrat e rregullimit të përshkueshmërisë membranore për jonet e natriumit dhe kaliumit.

Çrregullimet e lidhjes së joneve të kalciumit për acidet sialinike të sipërfaqes membranore të neuroneve (sinapsa) i hasim edhe në rastet e ndryshimeve të thartësisë (acidoza dhe alkaloza). Acidoza e forcon lidhjen e kalciumit për acidet sialinike, me çka zvogëlohet përshkueshmëria e membranës dhe vështirësohet aktiviteti elektrik. Alkaloza shkakton disociacionin e joneve të kalciumit nga acidet sialinike të sipërfaqes membranore, gjë që e shton përshkueshmërinë e membranës për jone, kurse qelizën nervore e bënë shumë të ngacmueshme (shtangimet në alkalozë, bile edhe pas ngacmimit të dobët).

Ç. PATOLOGJIA KIMIKE E DEMIJELINIZIMIT

Për kuptimin e sëmundjeve demijelinizuese, është me shumë rëndësi të njihet ndërtimi molekular i mijelinës.

Shkurtimisht, mbështjellësja e pjekur mijelinike është e përbërë prej 30 deri 50 shtresave të thjeshta (dyshtresorëve fosfolipidik) përreth aksonit. Shtresat mijelinike zënë fill me mbështjelljen e qelizave oligodendrogliave rreth aksonit gjatë procesit të mijelinizimit. Mijelina është shumë e begatshme me lipide (70%), kurse proteinat përbëjnë vetëm 30% (në membranat tjera 50%). Pos fosfolipideve, matriksin mijelinik lipidik e përbëjnë kolesteroli dhe cerebrozidet. Lipidi specifik i mijelinës është gangliozidi GM4. Përbërja proteinike e mijelinës është shumë e thjeshtë, kurse e përbëjnë dy grupe kryesore të proteinave, proteolipidet dhe proteina mijelinike bazike, e kjo është 60 - 80% e të gjitha proteinave mijelinike.

Në zhvillimin e sëmundjeve demijelinizuese (skleroza multipe), parësisht të shkaktuara me viruse (sëmundjet dytësore demijelinizuese zënë fill pas dëmtimit të aksonit etj.) rol kyç kanë proteinat bazike mijelinike (fig. 33-5). Senzibilizimi i përhershëm i limfociteve dhe krijimi i kundërtrupave, janë të drejtuarë para së gjithash kah glikoproteina specifke mijelinike (GSM) për të cilën me gjasë është i lidhur edhe virusi (apo një pjesë e virusit). Po ashtu, krijohen kundërtrupa kundër proteines bazike mijelinike (PBM) dhe limfocitet T të sensibilizuara specifike për përbërësit mijelinikë. Dëmtimet e mijelines në sistemin nervor qendror i gjejmë në substancën e bardhë, rreth barkusheve të trurit dhe afër kapilareve të trurit.

Zbërthimi i mijelinës fillon pasi ndonjë shkaktar parësor (p.sh. virusi), aktivon komplementin dhe makrofagët përreth. PBM të liruara me ndërmjetësimin e hidrolazave të tharta të makrofageve zbërthehet në nënnjësi më të vogla, të cilat i stimulojnë qelizat

astrogliale për krijimin e proteines së thartë fibrilare gliale. Një pjesë e PBM shkon në qarkullim dhe frenon reakcionin e limfociteve në shkaktarin parësor. Mirëpo, për shkak të aktivitetit të madh të hidrolazave të tharta të makrofagëve, një sasi shumë e vogël e PBM arrinë në qarkullim. Me stimulimin e ndarjes së qelizave gliale përreth dhe endotelit të enëve të gjakut, proteina e thartë fibrilare gliale "tenton" t`i përmirësojë dëmtimet e krijuara. Ky aktivitet nuk është i dobishëm meqë sensibilizimi i limfociteve në shkaktarin parësor mbetet, kurse reakcioni i glia-qelizave (glioza) vetëm e keqëson dëmtimin e trurit.

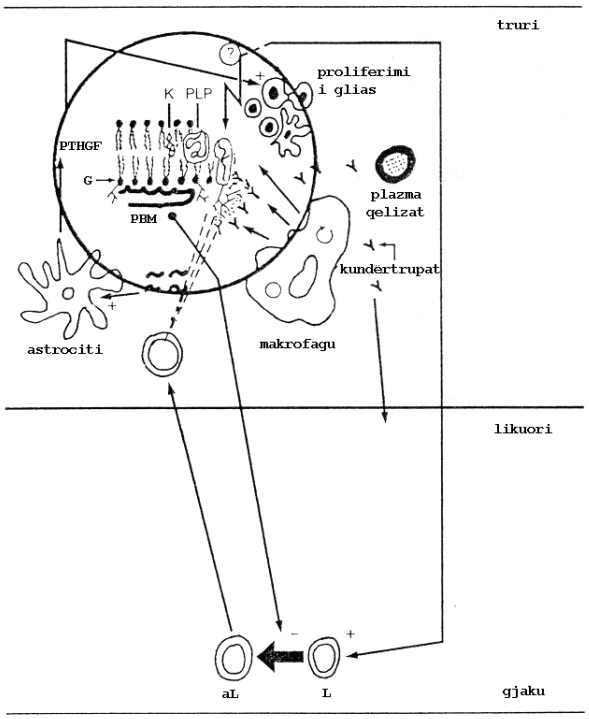


Figura 33-5. *Patologjia kimike e demijelinizimit. Shkaku parësor i sëmundjes demijelinizuese (virusi?), shkakton krijimin e kundërtrupave ndaj përbërësve mijelinikë dhe sensibilizimin e limfociteve (L në aL). Limfocitet e aktivuara (aL) kalojnë nëpër kapilaret e dëmtuara të trurit dhe vijnë deri te "antigjeni mijelinik", ku tajojnë limfokinet, të cilët i mobilizojnë makrofagët. Kundër-trupat, të cilët krijohen në indin nervor lidhen për "antigjenin mijelinik", para së gjithash në glikoproteinën specifike mijelinike (GSM), proteinën bazike mijelinike (PBM) dhe lipidet mijelinike. Në vendin e reakcionit aktivohet komplementi dhe zbërthehet mijelina. Në këtë marrin pjesë edhe makrofagët përreth. Fragmentet e PBM stimulojnë astrocitet për krijimin e proteinës së thartë gliale fibrilare (PTHGF) e cila shkakton proliferimin e qelizave gliale përreth. G = glikolipidi; K = kolesteroli; PLP = proteolipid proteina.*

Tabela 33-2, tregon ndryshimet themelore kimike në dëmtimin demijelinizues në sklerozën multipe.

Tabela 33-2. *Përbërësit molekularë të mijelinës në vendin e demijelinizuar. Proteina e thartë gliale fibrilare (PTHGF), është rezultat i reakcionit të astrociteve në zbërthimin e mijelinës*[a]

uji ↑
lipidet (e gjithëmbarshme) ↓↓
proteinat ↓
proteolipidet ↓
proteina bazike mielinike ↓↓↓
holesteroli ↓
cerebrozidet ↓↓
fosfolipidet të pandryshuara
gangliozidet (e gjithëmbarshme) ↑
gangliozidi GM4 ↓
GFAP (astrociti) ↑

[a] Numri i shigjetave tregon shkallën e uljës apo ngritjes së përmbajtjes së përbërësve të veçantë të mijelinës

D. BAZA MOLEKULARE E DËMTIMIT DHE REGEJENERIMIT TË SISTEMIT NERVOR

Shumë substanca kimike dhe biologjike, mund të shkaktojnë çrregullime të funksioneve të trurit, të cilat i përcjellin edhe çrregullimet e ndryshme kimike. Mirëpo, shumë pak dimë për çrregullimet specifike molekulare të qelizave nervore, të cilat janë bazë për çrregullimin e funksionit të trurit. Në të vërtetë, bazën e funksioneve të trurit e përbëjnë qelizat nervore të organizuara në rrathët e ndërlikuara funksionale të neuroneve, kështu që çrregullimi molekular i një neuroni (apo i numrit të vogël), me kohë çon kah çrregullimet e mëdha në nivelin qelizor dhe molekular.

Dëmtimi i numrit më të vogël të qelizave mund të kompensohet funksionalisht me aktivitetin e neuroneve fqinje. Nëse dëmtohen lidhjet sinaptike në ndonjë neuron, në të mund të vendoset një pjesë e sinapsave nga neuronet fqinje. Pas shterrjes së mekanizmave kompensatorë, dëmtimet e imëta molekulare të qelizave nervore bëhen të panjohura në ndryshimet e shumëta kimike të regjioneve të ndryshme të trurit në sëmundjen e zhvilluar.

Disa sëmundje tregojnë qartë se për zhvillimin e tyre është përgjegjës dëmtimi selektiv molekular, i cili ka përfshirë grupin e vogël të qelizave nervore në sistemin nervor qendror (p.sh. bërthamën e rreth 10^2 neuroneve). Shembuj për këtë janë sëmundja e Parkinsonit, të cilën e përcjell dëmtimi i neuroneve dopaminergjike në substantia nigra, dhe sëmundja e Alzheimer-it, të cilën e përcjell vdekja e neuroneve kolinergjike në bërthamën bazale të Maynert-it. Mirëpo, zhvillimi i shenjave të sëmundjes nuk është i lidhur për dëmtimet molekulare edhe të rajoneve të tjera të trurit (në të cilët përfundojnë këto neurone), posaçërisht atyre me të cilët neuronet e dëmtuara janë të lidhura drejtpërdrejtë. Për këtë arsye, sëmundjet e sistemit nervor të shkaktuara me dëmtimet selektive të qelizave nervore, megjithatë i përcjellin

shumë çrregullime, shpesh në dukje të pavarura të funksioneve të trurit.

Zhvillimi gradual i çrregullimit të funksioneve të trurit në sëmundjet degjenerative (demencioni senil, sëmundjet ekstrapiramidale, etj.) është i kushtëzuar me aftësinë e qelizave nervore që të zëvendësojnë aksonet e neuroneve të dëmtuara me daljen e aksoneve të reja (fig. 33-6).

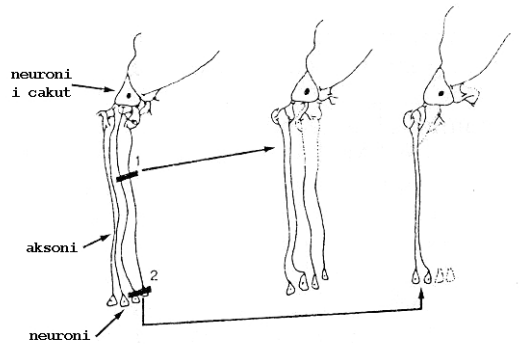


Figura 33-6. *Regjenerimi i zgjatimeve të qelizave nervore pas dëmtimit të aksonit (1) dhe trupit të neuronit (2). Pas dëmtimit të aksonit nga pjesa e mbetur e aksonit dalin filizat e reja dhe përtëritet një pjesë të sinapsës në qelizën e cakut. Kur janë të dëmtuar trupat e qelizave nervore, aksonet tjerë prej rajonit të njëjtë apo të ndryshëm të trurit, mund ta zëvendësojnë pjesën e sinapsave në qelizën e cakut. Numri i sinapsave në qelizën e cakut ka rol të rëndësishëm në mbajtjen e aktivitetit të saj ("faktori i mbijetimit")*

.

Forma e tillë e regjenerimit është funksionale dhe e hasim në gjakderdhjet në tru (apopleksioni), në të cilat pas paralizës së plotë, përtëritet aktiviteti motorik.

Në mekanizmin molekular të regjenerimit të zgjatimeve të qelizave nervore vend kyç kanë molekulat e sipërfaqes membranore të neuronit (glikoproteinat, glikolipidet) dhe glia-qelizat fqinje, të cilat (kur janë të ngacmuara me dëmtim), tajojnë proteinat të cilat stimulojnë daljen e zgjatimeve të reja të neuroneve dhe drejtimin e tyre deri në vendin e cakut (p.sh. faktori nervor i rritjes). Meqë qelizat nervore nuk ndahen, baza molekulare e regjenerimit funksional të zgjatimeve të neuroneve vetëm "pjesërisht" të dëmtuara (trupi i ruajtur i neuronit) jep mundësi reale për shërim më të mirë të sistemit nervor.

IV. Baza fispatologjike e çrregullimeve psikike

Kuptimet bashkëkohore të shëndetit dhe sëmundjes psikike, bazohen në afrimin integrativ dhe multidimensional biopsikosocial. Psikiatrinë e sotme e karakterizojnë shumë hipoteza për etiopatogjenezën e çrregullimeve të veçanta psikike, por këto hipoteza, jo vetëm që nuk eliminojnë njëra-tjetrën, por shumë prej tyre me sukses plotësohen në kuadër të kuptimit të tërësishëm të çrregullimeve psikike.

Çrregullimet psikike nund t`i ndajmë në organike, në të cilat janë të qarta dëmtimet organike të trurit (kapitulli mbi psikosindromat organike) dhe funksionale, pa makrosubstrat organik (fig. 33-7), por me çrregullimet e vërtetuara të proceseve të ndryshme biologjike.

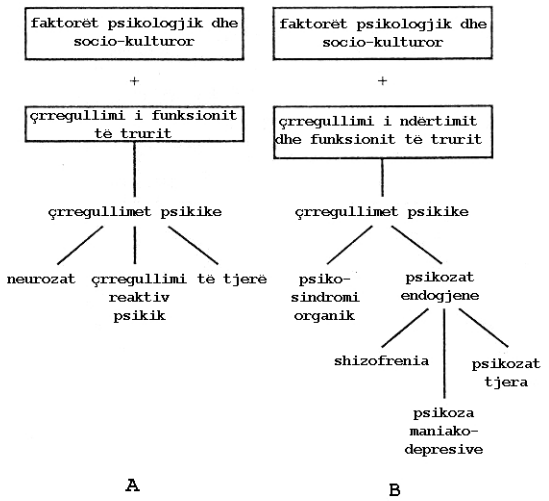


Figura 33-7. *Etiopatogjeneza e përgjithshme e çrregullimeve psikike. (A) Çrregullimet më tepër të përcaktuara me faktorët psiko-socio-kultural. (B) Çrregullimet kryesisht të përcaktuara me faktorët biologjikë.*

A. GJENETIKA E SËMUNDJEVE PSIKIKE

Incidenca e qartë familjare e psikozave endogjene, frekuenca e rritur e sëmundjes te të dy binjakët njëvezorë në krahasim me binjakët dyvezorë dhe korelacioni i frekuencës së sëmundjes në personat e rritur p.sh. në familjën shizofrene dhe binjakët e tyre biologjikë të adoptuar në familjen joshizofrene, qartë sugjerojnë në kushtëzimin e trashëguar të këtyre çrregullimeve psikike. Disa ekzaminime tërheqin vërejtjen në lidhshmërinë midis HL-A9 dhe shizofrenisë paranoide, ndërsa më pak konzistente është lidhshmëria e hebefrenisë dhe HLA-A1. Në pacientët maniako-depresivë është më i shpeshtë grupi i gjakut O. Hulumtimet me metodat e gjenetikës molekulare, sugjerojnë në lidhshmërinë e gjenit në krahun e shkurtër të kromozomit të 4-të dhe sëmundjes së Huntinghton, gjenit në krahun e gjatë të kromozomit të 5-të dhe shizofrenisë, gjenit në kromozomin e 21-të dhe demencionit të Alzheimer-it dhe gjenit në krahun e shkurtër të kromozomit të 11-të dhe në kromozomin X dhe psikozën maniako-depresive. Duhet theksuar me këtë rast se pikërisht në kromozomin e 11-të gjendet gjeni për tirozinë-hidroksilazën, i ashtuquajturi enzim kufizues

("rate limiting") në biosintezën e kateholaminave, që kanë rol të rëndësishëm në zanafillën e psikozës mani-ako-depresive.

B. BIOKIMIA E SËMUNDJEVE PSIKIKE

Etiopatogjeneza e sëmundjeve psikike vihet në lidhje me ndryshiumet në metabolizmin e neurotransmitorëve të veçantë, edhe të numrit, edhe të ndieshmërisë së receptorëve të tyre. Në figurën 33-8 është prezentuar shema e tri sistemeve themelore të amineve biogjene, për të cilat duket se kanë rol të rëndësishëm në zanafillën e shizofrenisë, depresionit dhe çrregullimeve anksioze. Në *pacientët shizofren* janë përshkruar shumë çrregullime biokimike, siç janë hiperreaktiviteti i sistemit mezolimbik dopaminik: krijimi i halucinogjenëve endogjenë apo psikotoksineve me procesin e transmetilimit, por edhe në mënyra të tjera; zvogëlimi i aktivitetit të sistemit GABA-ergjik; çrregullimi i funksioneve noradrenergjike; teprica por edhe mungesa e opioideve endogjen; mungesa e cinkut, folateve, prostaglandineve, zvogëlimi i aktivitetit glutaminergjik, rënia e pëqëndrimit të kolecistokinës dhe somatostatinës në hipokampus pranë përqëndrimit të ngritur të substancës P, si dhe përqëndrimit të ngritur të polipeptidit vazointestinal (PVI) në amigdale. Më e njohura është teoria dopaminike e shizofrenisë, në favor të së cilës flet fakti se medikamentet të cilat përdoren për mjekimin e kësaj sëmundjeje i bllokojnë receptorët dopaminikë, duke e zvogëluar transmisionin dopaminergjik. Mirëpo, mendimet për shkakun e transmisionit të shtuar dopaminergjik janë të ndara, kurse më së shpeshti përmenden këto mundësi (fig. 33-9): lirimi i shtuar i dopaminës, rritja e numrit dhe ndieshmërisë së receptorëve dopaminikë, aktiviteti gjenetikisht i zvogëluar i monoaminooksidazës dhe aktiviteti i zvogëluar i neuroneve GABA-ergjik, të cilët inkibojnë neuronet dopaminergjike. Ka edhe mendime se shizofrenia është pasojë e mbizotërimit të aktivitetit dopaminergjik mbi atë serotoninergjik, për shkak të çrregullimit të këti të dytit. Në disa forma të shizofrenisë, mund të bëhet fjalë edhe për aktivitetin e zvogëluar dopaminergjik, meqë në pacientët e veçantë shizofrenë, edhe stimulatorët e receptorëve dopaminikë kanë veprim të volitshëm terapeutik.

Depresioni në anën tjetër lidhet me hipoaktivitetin e sistemit noradrenergjik, me numrin e rritur apo hipersensibilitetin e receptorëve α_2–adrenergjikë në locus ceruleus, ngritjen rregullatore të receptorëve β-adrenergjikë, me transmision të zvogëluar dopaminergjik, serotoninergjik apo GABA-ergjik, përqëndrimin e ulur të fenil-etil aminës në tru, hiperaktivitetin e strukturave kolinergjike dhe çrregullimin e opioideve endogjene. Më e njohura është teoria aminike, sipas të cilës depresioni është i lidhur me bartjen e zvogëluar aminergjike; në këtë bazohet edhe shpjegimi i mekanizmit të veprimit të antidepresivëve (fig. 33-10). Antidepresivët kanë veprim dykohorë: akut dhe të zgjatur. Veprimi akut konsiston në frenimin e bartjes aktive të neurotransmitorëve nga e çarra sinaptike në mbaresën parasinaptike, që shton sasinë e bartësve nervorë në të çarrën sinaptike. Me veprimin e zgjatur të antidepresivëve, në mënyrë kompensatore normalizohet numri i receptorëve dhe me gjasë edhe ndjeshmëria e tyre. Në *gjendjet maniakale,* supozohet hiperaktiviteti kateholaminergjik.

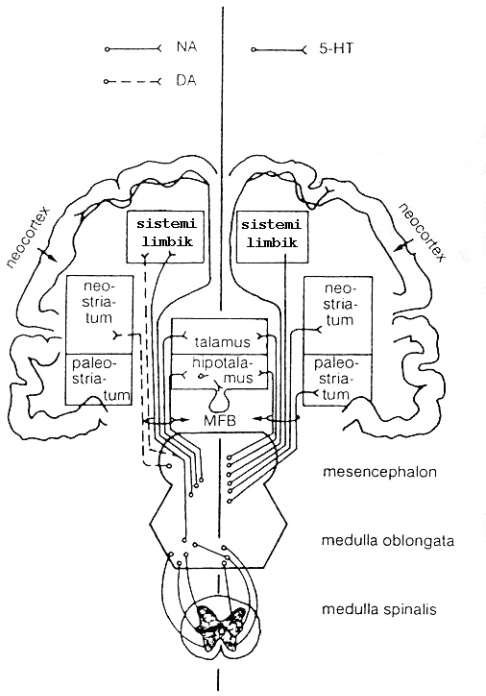


Figura 33-8. *Lidhjet dhe rrugët e tri sistemeve kryesore transmitore. NA = noradrenergjik; DA = dopaminergjik; 5-HT = serotoninergjik; MFB = tufa mediale e trurit të përparmë (nga angl. medial forebrain bundle).*

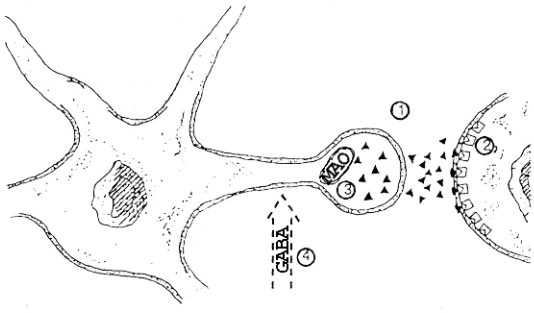


Figura 33-9. *Çrregullimet e mundshme në qelizën dopaminergjike te pacientët me shizofreni: 1. Sasia e shtuar e transmitorëve nervorë, 2. Numri dhe ndieshmëria e shtuar e receptorëve, 3. Aktiviteti i zvogëluar i monoamino-oksidazës (MAO), 4. Hipofunksioni i neuroneve inkibitorë parasimpatikë GABA-ergjikë.*

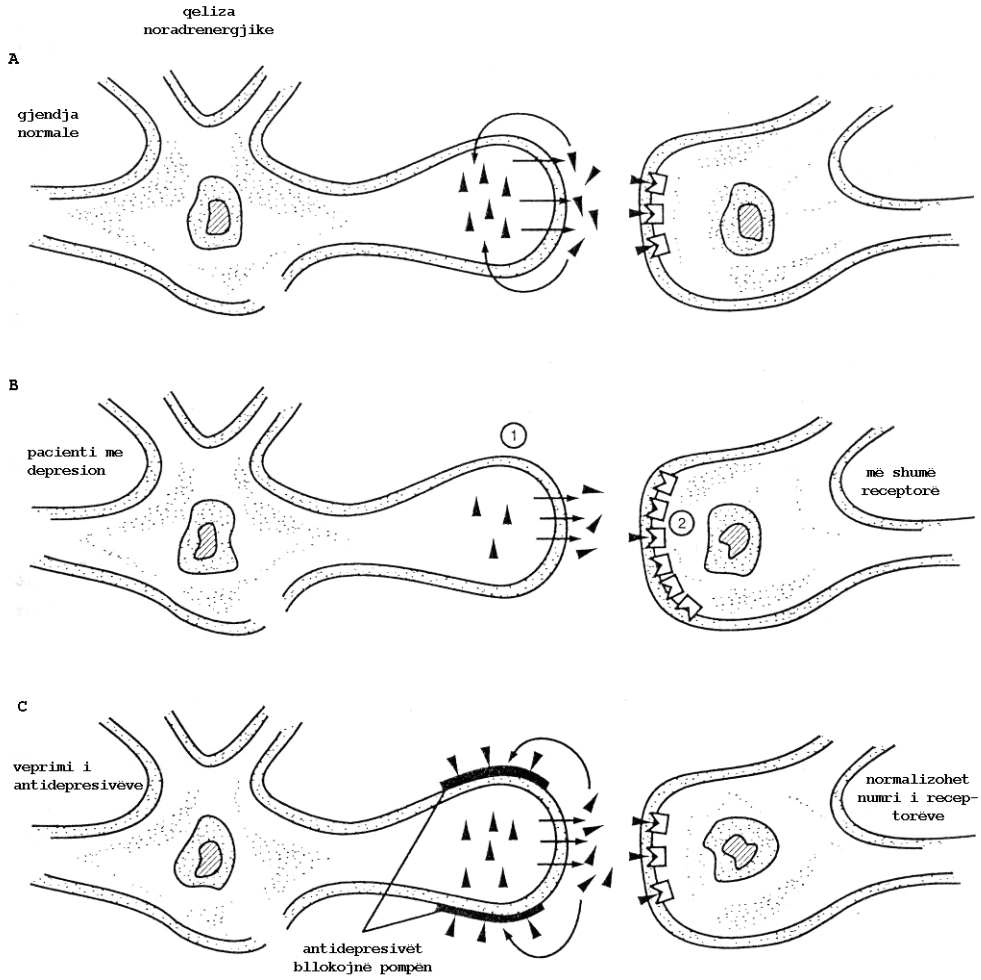


Figura 33-10. *Teoria aminike e psikozës endogjene depresive. (A) Qeliza noradrenergjike në funksion normal. (B) Qeliza noradrenergjike në pacientin me psikozë depresive: 1. Sasia e neurotransmitorëve është e zvogëluar, 2. Është i rritur numri i receptorëve postsinaptik. (C) Veprimi i antidepresivëve.*

Lidhur me bazën biologjike të *anksiozitetit,* viteve të fundit prej trurit është izoluar polipeptidi, i cili i eliminon benzodiazepinet nga receptorët e tyre ("diazepam binding inhibitor", angl.), për të cilin konsiderohet se është ligand endogjen i receptorëve benzodiazepinik, kurse ka veprim anksiogjen. Nga urina e personit në stres është izoluar β-karbolina (tribulina) e cila po ashtu mund të jetë ligand endogjen i receptorëve benzodiazepinikë. Është e mundur të ekzistojnë dy lloje të ligandëve endogjenë, njëri që ka veti anksiolitike të benzodiazepinës, ndërsa tjetri që ka veti anksiogjenike si β-karbolina, si dhe se disa gjendje anksioze janë pasojë e çrregullimit GABA-ergjik. Është interesant se, për dallim prej personave të shëndosh, infuzioni i laktateve në 95% të neurotikëve shkakton anksiozitet. Anksioziteti (ankthi), mund të shkaktohet edhe me dhënien e johimbinit i cili është antagonist i receptorëve α_2-noradrenergjik, si dhe me ngacmimin e locus ceruleusit. Venerimi se agonistët e receptorëve serotoninikë të tipit 1 dhe antagonistët e receptorëve serotoninikë të tipit 2 kanë veprim anksiolitik, flet në favor të rolit të sistemit serotoninik në disa forma të anksiozitetit.

C. NEUROENDOKRINOLOGJIA E ÇRREGULLIMEVE PSIKIKE

Çrregullimet psikike janë përcjellës të endokrinopative dhe, anasjelltas, disfunksionet endokrine shpesh gjenden në personat me çrregullime psikike. Hormonet e veçanta veprojnë volitshëm në pacientin depresiv, për shembull hormonet e tireoidesë te pacientët depresivë, bile edhe te ata përpara terapeutikisht të pandieshëm në antidepresivë.

Tajimin e hormoneve e rregullojnë ata neurotrans-mitorët e njëjtë (dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilkolina, etj.), të cilët janë të përfshirë në fispatologjinë e çrregullimeve psikike, siç janë shizofrenia dhe depresioni. Me përcjelljen e

përqëndr-imeve të hormoneve në gjak është e mundur thjeshtë dhe pa rrezik për pacientin të kihen ngjarjet biokimike në sistemin nervor qendror ("koncepti i hormonit si dritare në tru"), kështu që hulumtimet neuroendokrinologjike janë shumë aktuale në psikiatrinë bashkëkohore. Teoretikisht, disa tregues neuroendokrinologjikë, mund të shërbejnë si shënues (markerë) pak a shumë të sigurtë në diagnozën e çrregullimeve psikike, në zgjidhjen më racionale të metodave të mjekimit, gjegjësisht psikofar-makëve dhe në përcjelljen e veprimit të mjekimit.

Në pacientët e sëmurë nga depresioni endogjen, janë përshkruar shumë abnormalitete endokrinologjike, siç janë tajimi i shtuar i kortizolit, mungesa e supresionit të tajimit të kortizolit në testin deksametazonik (TDS), përgjigja TSH e zvogëluar në testin TRH, përgjigja e zvogëluar e hormonit të rritjes në testin klonidinik apo apomorfinik, përgjigja paradoksale e hormonit të rritjes në testin TRH, përqëndrimi i zvogëluar i testosteronit dhe tajimi i zvogëluar i natës i melatoninës, përgjigja e zvogëluar e prolaktinës në dhënien e triptofanit etj. Në fillim është pohuar se testi deksametazonik dhe TRH janë shënues specifikë diagnostik për depresionin endogjen. Sot, është vërtetuar se mungesa e supresionit të tajimit të kortizolit në TDS dhe përgjigja e zvogëluar TSH në TRH, hasen edhe në sëmundjet tjera psikiatrike siç është p.sh. shizofrenia. Megjithatë, duket se, testet e përmendura mund të shërbejnë për përcjelljen e veprimit të mjekimit në një pjesë të pacientëve ("markerët e var-shëm nga gjendja klinike").

Përkundër përparimit të lakmueshëm të psikoendokrinologjisë, ende ekzistojnë kundërthënie të shumëta në shpjegimin e ndryshimeve endokrine në pacientët psikiatrikë. Ndryshimet endokrine vehen në lidhje me proceset endogjene dhe ekzogjene, të cilët janë përgjegjës për patogjenezën e çrregullimeve psikiatrike, me veprimin e stresit, mekanizmat kompensatorë, me të cilët organizmi tenton që sërish të vendos homeostazën mentale, me çrregullimet e gjeneralizuara të baraspeshës së sistemeve të përgjithshme kontrolluese etj.

Duket se faktorët neuroendokrin janë shumë të rëndësishëm në etiopatogjenezën e çrregullimeve psikiatrike, me ç'rast sëmundja shkaktohet me aktivimin e zgjatur (shih kapit. e 1-rë, II. F dhe të 11-të, III). Në të vërtetë, kur ndonjë person ballafaqohet me një provokim të rrezikshëm, aktivimi me kohëzgjatje të shkurtër tonik apo i përgjithshëm, nuk shkaktojnë veprime patologjike në organizmin e shëndoshë. Mirëpo, në personat të cilët nuk mund të evitojnë apo të mposhtin problemin, mund të zhvillohet aktivimi i zgjatur tonik i sistemeve të ndryshme psikofiziologjike, që shkakton çrregullime të funksioneve psikike dhe trupore, duke shkaktuar sëmundje psikike, somatike dhe psikosomatike. Modeli neuroendokrin i çrregullimeve psikosomatike është treguar në fig. 33-11. Fazën fillestare e përbën gjendja e trurit e shkaktuar me ngacmime nga ambienti i gjallë apo i vdekur. Aktivizimi i trurit i stimulon apo i frenon sistemet fiziologjike dhe neuroendokrine dhe modelet e caktuara jospecifike të sjelljës (përgjigja bihejvorale). Në fazën e ardhshme, vendoset gjendja neuroendokrine e përcaktuar me hormonet e stresit dhe me vetitë funksionale të receptorëve të tyre në periferi dhe në tru. Gjendja neuroendokrine modulon gjendjen fillestare të trurit, kështu që zë fill gjendja e ashtuquajtur e integruar e trurit e cila është e përcaktuar me eksperiencat e tashme dhe të mëparme (mundësia e kontrollit dhe parashikimit të ambientit, si dhe evitimit të situatave të rrezikshme), por edhe me faktorë gjenetik. Në fazën vijuese gjendja e integruar e trurit është e shoqëruar me përgjigjen fiziologjike dhe sjelljen specifike, kurse pas kësaj, pason sëmundja psikosomatike apo psikike.

Ç. NEUROPSIKOFIZIOLOGJIA E SËMUNDJEVE PSIKIKE

Sëmundjet psikike, sot gjithnjë e më tepër vihen në lidhje me çrregulllimet në sistemet e veçanta neuropsikofiziologjike, siç janë sistemet e shpërblimit dhe dënimit, mësimit dhe memorizimit, zgjimit dhe fjetjes, përgjigjes në stres etj. Sistemet e shpërblimit (qendrat për kënaqësi) dhe dënim (qëndrat për dhembje), janë shumë të forta në zgjimin e motivimit, mbështetjen apo sjelljen evituese, si dhe në përjetimin e gratifikimit dhe frustrimit; përgjithësisht, janë përgjegjëse për disponim. Veti e dukshme e gjendjes depresive është paaftësia për kënaqësi dhe përjetimin e gëzimit e përcjellur me ndjenjën e fatkeqësisë, hidhërimit dhe pikëllimit, si dhe me zvogëlimin e dinamizmave jetësore dhe motivuese. Të sëmurit e tillë nuk përgjigjen në stimulime me shpërblim, që sugjeron në hipofunksionin e sistemit të shpërblimit (hipoaktiviteti noradrenergjik). Disa nuk reagojnë as në dënim ("anestezioni emocional"), që në anën tjetër sugjeron në hipofunksionin edhe sistemit të shpërblimit dhe sistemit të dënimit (serotonina, acetilkolina). Një pjesë e të sëmurve depresivë ndien fajin, nevojën për denim dhe dhembje, e të gjitha këto sugjerojnë në mbizotërimin absolut apo relativ të sistemit të dënimit mbi atë të shpërblimit. Në gjendjet maniakale janë të intensifikuara disponimi dhe ndjenja e kënaqësisë, që mund të jetë shprehje e mbizotërimit të sistemit të shpërblimit.

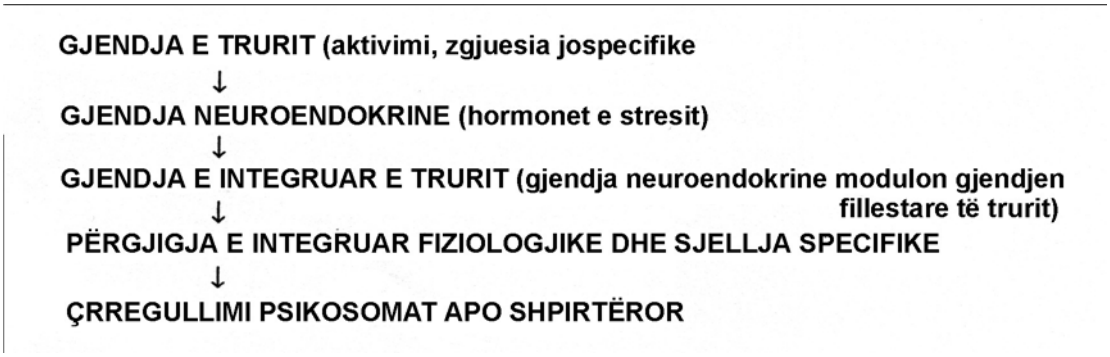


Figura 33-11. *Modeli neuroendokrin i çrregullimeve psikosomatike.*

Shizofrenia po ashtu vihet në lidhje me çrregullimet në sistemin e shpërblimit dhe vetëstimulimit, gjegjësisht në mekanizmat e vërtetimit dhe kënaqësisë. Dobësimi i dinamizmave jetësore (anhormia) dhe humbja e gëzimit jetësor (anhedonia), humbja e interesimit dhe motivimit që shihen në disa të sëmuar shizofrenik (tipi II sipas Crow-it), janë në lidhje me shkatërrimin degjenerativ të rrugëve noradrenergjike në sistemin e shpërblimit.

D. KRONOBIOLOGJIA E ÇRREGULLIMEVE PSIKIKE

Te pacientët psikiatrikë, posaçërisht te ata me depresion endogjen dhe çrregullime sezonale afektive, ekzistojnë çrregullime të ndryshme kronobiologjike. Disa forma të depresionit endogjen mund të jenë pasojë e desinkronozës midis oscilatorit cirkadian i cili e rregullon REM-fjetjen, temperaturën e trupit dhe ritmin e tajimit të kortizolit dhe atij që i mbikëqyrë cikluset zgjim-fjetje. Hipoteza e zhvendosjes së fazës cirkadiane, përpara e ka mundësuar aplikimin e kronoterapisë në mjekimin e disa formave të depresionit. Në të vërtetë, kur koha e gjumit te pacientët depresiv është e zhvendosur për 6 orë përpara, është aritur përmirësim i dukshëm klinik i sëmundjes. Duket se fjetja që ndodhë gjatë fazës abnormale cirkadiane ka veprim depresogjen, ndërsa faza depresogjene përputhet me gjysmën tjetër të kohës së rëndomtë për fjetje. Andaj, me zhvendosjen e kohës së gjumit për 6 orë përpara, apo privimi (deprivimi) i tërsishëm apo REM-selektiv i gjumit, veprimi depresogjen i fjetjes mund të eliminohet. Zbatohet edhe i ashtuquajturi mjekim me dritë (fototerapia) i disa formave të depresionit, para së gjithash të ashtuquajturave çrregullime sezonale afektive.

Sipas modelit naturalist (hibernetiv), depresioni endogjen është manifestim i sëmuar i gjendjes primitive të ngjashme me hibernacionin, e cila ka qenë e dobishme në stadet e hershme të filogjenezës. Simptomet e depresionit endogjen në të vërtetë janë pasojë e tendencave të kundërta: prirja patologjike për rënien në letargji sikur në hibernacion dhe përpjekjeve të organizmit që t'i kundërvihet kësaj.

E. EKZAMINIMET E SËMUNDJEVE PSIKIKE ME TEKNIKAT E VIZUALIZIMIT TË TRURIT

Studimet e tomografisë së kompjuterizuar (CT), rezonancës nukleare magnetike (NMR), qarkullimit të gjakut (CBF dhe rCBF), tomografisë pozitronike emituese (PET) dhe (SPECT), kanë zbuluar ndryshime të lloj-llojshme në sistemin nervor qendror te pacientët psikiatrikë.

Në një pjesë të pacientëve shizofrenë (tipi II sipas Crow-it) janë të përshkruara atrofitë e shprehura të trurit, të cilat nuk janë gjithëherë të lidhura me përparimin e sëmundjes, por mund të jenë edhe të stacionuara, kurse përputhen edhe me praninë e simptomeve negative të shizofrenisë dhe dëmtimit të kognicionit. Stacionariteti i ndryshimeve atrofike sugjeron në mundësinë e dëmtimeve të hershme strukturale të trurit (trauma perinatale). Duket se edhe qarkullimi i gjakut në shizofreni është i zvogëluar në rajonet frontale, pranë qarkullimit të pandryshuar mesatar të gjakut nëpër tru. Për dallim prej personave të shëndoshë, në pacientët shizofrenë nuk përmirësohet qarkullimi frontal me rastin e ekzekutimit të detyrave të caktuara me aktivizimin e funksioneve të kognicionit. Te pacientët shizofrenë, është përshkruar edhe raporti më i ulët i mekanizmit frontal ndaj atij okcipital në krahasim me të shëndoshët. Duket se në pacientët me depresion, qarkullimi i gjakut më shpesh është i zvogëluar në hemisferën e djathtë, kurse në pacientët shizofrenë, në atë të majtën. Duhet theksuar se jo vetëm në pacientët shizofrenë, por edhe në disa maniako-depresivë dhe shizoafektivë po ashtu janë vërtetuar zgjerimi i ventrikujve lateral.

V. Çrregullimet e funksioneve psikike

Lëkundja nga vlerat normale, fiziologjike dhe e të dhënave në lëminë fizikale (trupore) kryesisht është e qartë dhe e caktuar. Mirëpo, në lëminë e jetës psikike, gjegjësisht të sjelljes, e cila është rezultantë e një varg funksionesh të veçanta elementare, këto lëkundje janë shumë të paqarta dhe vështirë të dallueshme. Normalen psikike e përcaktojnë faktorë të ndryshëm, të cilët varen nga epoka historike, pozita gjeografike, pikënisjet ideore, filozofike, por edhe politike, si dhe nga pikënisjet e mesit të veçantë, vendit apo shtetit. Tregues absolutisht të sigurtë se çka është psikikisht normale në të vërtetë nuk ka, meqë kufijt intraindividuale dhe interindividuale janë jashtëzakonisht të gjerë. Sjellja e cila për një person është normale, për personin tjetër mund të jetë e çrregulluar. Ose, sjellja e njëjtë e personit të njëjtë në një rast mund të jetë normale, kurse në rastin tjetër jonormale.

Megjithëse normalen psikike e shënon uniteti i funksionit të drejtë dhe faktorëve psikologjik, social dhe biologjik, tërësia e sistemit nervor qendror konsiderohet si bartës themelor i normales psikike. Andaj, çrregullimet dhe sëmundjet psikike, para së gjithash varen nga gjendja e trurit dhe e funksioneve të trurit.

Çrregullimet e veçanta "të thjeshta" psikike, siç janë p.sh. çrregullimi i vetëdijës, "apatia" apo "agresiviteti", i gjejmë edhe te kafshët, por çrregullimet "komplekse", të cilat mund të quhen simptome (apo sindrome) të çrregullimeve psikike, nuk mund të vërtetohen te kafshët. Një pjesë e çrregullimeve psikike, sot sa supozohet dhe dihet, gjendet vetëm te njerëzit. Kjo posaçërisht vlenë për të ashtuquajturat sëmundje psikike, siç është p.sh. depresioni dhe shizofrenia.

Për disa çrregullime të thjeshta, mund të gjejmë shkaktarë të saktë biokimik gjegjësisht biofizik, por për çrregullimet e ndërlikuara siç janë ato në sëmundjet psikike kjo nuk është e mundur, kështu që shumë prej këtyre bazohen në supozimet teorike me më pak apo më shumë prova. Për këtë arsye, do të ishte plotësisht absurde të kërkohet që në shkallën e sotme të kognicionit, p.sh. hallucinacioneve apo mendimeve paranoike, t`u përshkruhet mekanizmi i caktuar biokimik apo biofizik i zanafillës në sistemin nervor qendror. Në rastin më të mirë, për sëmundjet e veçanta psikike mund të jepen pikëpamjet vetëm pjesërisht të vërtetuara teorike.

A. NDARJA E ÇRREGULLIMEVE PSIKIKE

Çrregullimet psikike (apo psikopatologjinë), mund ta ndajmë në ato për të cilat ekziston baza e sigurtë organike, në ato për të cilat baza e tillë me më pak apo më shumë prova supozohet dhe në ato për të cilat baza e tillë është plotësisht e panjohur.

Grupit të parë i takojnë çrregullimet sasiore të vetëdijës (të gjitha thellësitë, prej somnolencës përmes soporit deri te koma), çrregullimet e ndryshme të të folurit (afaziet: senzorike, motorike apo të kombinuara, pos tjerash, "zhargon" afazinë, afazinë nominale etj), sindromet amnestike (krahas amnezionit të tipit të ndryshëm - retrograd, global, të Korsakovit, etj.), si dhe disfunksionet tjera të ndryshme kufitare psikike të tjera siç janë disleksia, aleksia, akalkulia, agnozionet etj. Këto më vonë do t'i shpjegojmë veçanërisht. Këtë grup e karakterizojnë ndryshimet organike strukturale të sistemit nervor qendror.

Tabela 33-3. *Shkaqet e psikosindromit akut organik*

Helmimi me medikamente dhe droga (antikoli-nergjikët, anksiolitikët, hipnotikët, antikonvul-zivët, opiatet, digitalis, etj.)
Helmimi me helme industriale (helmimet profesionale)
Ndërprerja e përnjëhershme (apstinenca) e marrjes së alkoolit, medikamenteve, drogave
Çrregullimet metabolike (veshkët, mëlçia, frymëmarr-ja, zemra, çrregullimet e baraspeshës elektrolite)
Çrregullimet endokrine (hipoglikemia, hiperglikemia etj.)
Proceset inflamatore të trurit (encefaliti, meningjiti)
Proceset tjerë inflamatore (deliriumi febril) (septikemia, pneumonia, tifoja abdominale, etj.)
Lëndimet e kokës dhe trurit dhe proceset tjera intra-kraniale (të gjithë tumorët në kuptimin më të gjërë)
Deficiti i ushqimit gjegjësisht vitamineve (acidi nikotinik, tiamina, B_{12}-pelagra)
Epilepsia (statusi epileptik, gjendjet postiktuse)

Grupin e dytë të çrregullimeve e përbëjnë sëmundjet e rënda psikike, psikozat, posaçërisht shizofrenia dhe psikozat maniako-depresive. Për këto, ekzistojnë supozimet e arsyeshme, e edhe prova të veçanta, që kanë shkaktarë fispatologjik në çrregullimin e metabolizmit të amineve biogjene (shih pjesën IV. B). Fjala është pra, për çrregullimet pa ndryshime në ndërtimin e indit nervor, vetëm me ndryshime të funksionit.

Grupin e tretë e përbëjnë çrregullimet psikike, në të cilat nuk ka as ndryshime strukturale, as funksionale, por janë reakcione të shkaktuara ekskluzivisht me mekanizmat psikogjenë. Ky është grupi i neurozave, apo psikoneurozave.

Lëminë kufitare, në të cilën shkaku i pranishëm psikogjen së pari shkakton ndryshime reversibile, e pastaj edhe ireversibile organike, në organet e veçanta gjegjësisht në sistemet organike, e përbën grupi i sëmundjeve të ashtuquajtura psikosomatike.

Dëmtimin organik të sistemit nervor qendror është i përcjellur me dy grupe çrregullimesh psikike: psiko sindromi akut apo kronik organik.

B. PSIKOSINDROMI ORGANIK

1. Psikosindromi akut organik

Psiko-sindromin akut organik e quajmë edhe gjendje delirante, gjegjësisht "tip ekzogjen reaktiv". Karakte-rizohet me çrregullimin kualitativ të vetëdijës, dezorientim, halucinacione (së pari optike), shqetësim, tronditje, çrregullim të pragut të ngacmueshmërisë etj. Shkaqet e gjendjes së tillë organike akute janë dhënë në tabelën 33-3.

2.Psikosindromi kronik organik

Psikosindromi kronik organik, quhet edhe demencia. Karakterizohet me humbjen pak a shumë definitive të aftësisë intelektuale. Shkaqet e kësaj gjendje kronike janë dhenë në tabelën 33-4.

Dukuritë kryesore psikopatologjike janë çrregullimet e memorizimit (të mbajturit në mend posaçërisht). Ndonjëherë, në sindromin e Korsakovit (shih kapit. e 6-të, II. A2a), janë të shprehura konfabulacionet, gjegjësisht përjetimet e trilluara me të cilat plotësohen zbraztësitë në kujtesë; këto sugjerojnë se sistemi nervor qendror nuk toleron diskontinuitet, zbraztësi në ecurinë e përjetimeve të vetëdishme. Në deliriumin me prejardhje alkoolike, gjejmë ndryshime në koren e trurit dhe atë në degjenerimin e kokërzuar në qelizat ganglionale, ndërsa në deliriumin me komponentën e fortë vegjetative, ekzistojnë ndryshime edhe në qelizat rreth trungut trunor. Në sindromin e Korsakovit, ndryshimet kryesore patologjike dhe anatomike gjenden në mbështjellëset mijelinike të corpora mamillaria.

3. Psikosindromi i lokalizuar

Psikosindromet organike mund të manifestohen edhe varësisht nga lokalizimi i dëmtimit në pjesët e veçanta të sistemit nervor qendror. Andaj, mund të flasim për sindromin e lobeve të veçanta të trurit të madh (frontal, temporal, parietal, okcipital), pastaj corpus callosum, të trurit të vogël, trungut trunor, etj.

a) Lobi frontal

Pos rënieve të tyre organike, neurologjike, psikosin-dromi i lobit frontal manifestohet me ndryshime psikologjike, posaçërisht me çrregullimet e tempera-mentit dhe sjelljes dhe

atë si ndryshim i personalitetit apo rëndësisë. Pacienti është i shfrenuar, jokritik, rëndom me gatishmëri për mahi të marra, me eufori të theksuar, me përqëndrim dhe vemendje të zvogëluar. Me testimin e funksioneve të veçanta intelektuale vërejmë rënie, posaçërisht në të menduarit abstrakt. Në rastin e lezioneve më të thella, zë fill pareza kontralaterale spastike, disfazia, kurse është e mundshme edhe atrofia e anës së njëjtë të optikusit dhe anozmia (humbja e ndiesisë së të nuhaturit). Në rastin e dëmtimit të dyanshëm të lobit frontal, ekziston inkontineca e urinës.

b) Lobi temporal

Psikosindromi i lobit temporal pos rënieve organike tregon çrregullime të kuptimit të të folurit, posaçërisht nëse është e dëmtuar qendra për të folur (qendra e Wernicke-ut). Manifestohen edhe ndryshime të personalitetit, të ngjashme me ato që janë pasojë e dëmtimit të lobit frontal, shumë më shpesh të përcjella me keqësimin intelektual dhe me shenja neurologjike. Lezioni kronik shkakton jostabilitet emocional dhe agresivitet. Lezioni i lobit temporal mund të shkakton epilepsinë, e ndonjëherë edhe psihoza të ngjashme me shizofreninë.

Tabela 33-4. *Shkaqet e psikosindromit organik kronik*

Proceset degjenerative (demencia senile, sëmundja e Alzheimer-it dhe Pick-ut, korea e Huntington-it, sëmundja e Parkinson-it, sëmundja e Jacob-Creutzfeld-it, hidroce-falusi me shtypje normale, skleroza multiple, etj)
Proceset ekspanzive intrakraniale (të gjitha llojet e tumoreve të trurit, hematomet subdurale, etj.)
Dëmtimet traumatike të trurit (lëndimi i rëndë i njëhershëm i trurit, lëndimet e përsëritura të trurit të bokserëve dhe të ngjashme
Proceset inflamatore dhe të ngjashme (encefalitet me etiologji të ndryshme, neuroluesi, sarkoidoza cerebrale)
Proceset vaskulare (gjakderdhjet apo proceset tromboembolike në tru, okluzioni i a. karotis, arteriti i trurit, etj)
Proceset metabolike (gjendjet suburemike dhe uremike, encefalopatitë hepatike etj.)
Helmimet (alkoolizmi kronik, helmimi me metale të rënda: plumbi, arseni, taliumi, etj)
Gjendjet anoksike (anemitë kronike, gjendjet postanestetike, monoksidi i karbonit, aresti i zemrës, dëmtimet kronike respiratore, etj.)
Deficiti i vitaminave (deficiti i vitaminës $B_{12,}$ acidit folik, tiaminës, etj).

c) Lobi parietal

Psikosindromi i lobit parietal, në të cilin kryqëzohen rrugët e ndryshme, manifestohet me rënie të shumta të funksioneve psikike integrative. Rëniet manifestohen si aleksia, agrafia dhe akalkulia (shih pjesën C.1) dhe forma të ndryshme të agnozisë, gjegjësisht humbja e njohjes dhe kuptimit të ndiesisë (stereoagnozia, "finger"-agnozia etj.). Ekzistojnë edhe disfazionet (shih pjesën C.1), apraksia motorike (pamundësia e ekzekutimit të lëvizjeve të vullnetshme, dezorientimi djathtë-majtë. Është i mundur edhe një varg i tërë i figurave të bashkuara të rënieve neurofiziologjike. (Duhet ruajtur nga përzierja me simptomet histerike).

ç) Lobi okcipital

Psikosindromi i lobit okcipital, ka të bëjë kryesisht me funksionet më të larta kortikale të të pamurit. Njeriu me dëmtime të këtij lobi sheh, por nuk e kupton të pamurit dhe nuk mund ta njeh e as ta identifikojë. Duhet pasur kujdes në mundësinë e përzierjës me pengesat psikogjene, histerike. Halucinacionet e ndërlikuara optike nuk guxojmë të i përziejmë me simptomet e njëjta të sëmundjeve psikike pa bazë organike.

d) Korpus kallozum

Dëmtimi i korpus kallozum, çon kah keqësimi i shpejtë intelektual, pranë simptomeve të ndryshme neurologjike të varshme nga zgjerimi i procesit në lobin frontal apo okcipital.

e) Trungu trunor - diencefaloni

Dëmtimet e trungut trunor dhe diencefalonit karakterizohen me rënie të theksuara amnestike (shih pjesën F) hipersomni (të fjeturit e zgajtur), "mutizëm akinetik", eufori, labilitet emocional, bulimi (marrjen e tepruar të ushqimit) dhe çrregullime endokrine.

C. ÇRREGULLIMET E TË FOLURIT

Të folurit është funksion i lindur dhe i fituar (i mësuar). Nuk do të mund të zhvillohet pa qendrën në sistemin nervor qendror (pa elementet strukturale) njësojë si pa mundësinë e mësimit të të folurit.

Hapi i parë në fitimin e aftësisë së të folurit të fëmijës, fillon me lidhjen e zërave me objektet e veçuara në ambient. Zërat gradualisht lidhen në fjalë, të cilat si simbole shënojnë objektet e veçanta. Për këtë emrat janë të parat që i mëson fëmia. Me zhvillimin e mendimit abstrakt, fëmija fillon t'i përdor mbiemrat, foljet dhe shtesat, të cilat më mirë i karakterizojnë emrat, gjegjësisht punën dhe aktivitetet e tyre. Me zhvillimin mendor të simbolit të fjalës, impulset proprioceptive senzore, të cilët vijnë nga muskujt artikulues, lidhen me shprehjen e fjalëve. Kjo arrihet me lëvizje të veçanta të laringut, buzëve dhe gjuhës. Fjala e veçantë gradualisht lidhet me të tjerat dhe krijohen fjalitë. Kur fëmija fillon të lexojë, shkronjat janë simbole optike të cilat i zëvendësojnë shenjat. Krahas senzacioneve proprioce-ptive nga gishtërinjt e dorës me të cilën shkruan, këto shenja shndërrohen në të shkruar. Kjo është, në të vërtetë, të folurit vizuel. Gjatë mësimit të gjuhës së huaj, fjalët e kësaj gjuhe janë edhe më tepër simbole të cilat fitojnë domethënien e vet me lidhjen me gjuhën e vet. Fjalët e fituara në këtë mënyrë të gjuhës së huaj kanë domethënie abstrakte dhe krijojnë të ashtuquajturën gjuhë e brendshme, proces të vetëdishëm të mendimit abstrakt.

Nuk janë të gjitha fjalët verbale. Muzikantët mund të mendojnë edhe me zëra, matematicientët me formula; por, këto megjithatë jan.simbole, akustike apo optike, të cilat mund të krahasohen me fjalën e shqiptuar apo të shkruar. Edhe gestikulacioni apo mimika (e cila quhet edhe të folurit pa zë), poshtu janë simbole. Në alfabetin e Braille-ut, të verbërit përdorin informatat taktile në vend të atyre optike. Funksioni i të folurit nuk është i lidhur vetëm për lokalizimet e caktuara trunore por për te është e nevojshme lidhshmëria e gjerë e

rajoneve përgjegjëse për kuptimin e simboleve të folura dhe të shkruara me mbikëqyrje të funksioneve motorike të muskujve të artikulimit dhe fonacionit. Për këtë ekzistojnë fije të shumëta subkortikale, të cilat i lidhin qendrat e hemisferës së njëjtë dhe përmes korpus kallozum kalojnë në tjetrën. Procesi i mësimit të gjuhës konsiston në përsëritjen e përhershme të lidhjeve stereotipe të vendosura në rrugët asociative. Funksioni i memorizimit, vullnetshëm apo në nëndije, shkakton fjalë dhe fraza nga rrugët asociative, në të cilat kanë qenë të përgatitura informatat e nevojshme. Në djathtakët (të cilët e përbëjnë 93% të popullatës), kontrolli i funksionit të të folurit është i lidhur për hemisferën e majtë. Mirëpo, edhe në më tepër se gjysmën e majtakëve, gjegjësisht ambideks-terëve, dominante është hemisfera e majtë, e vetëm në pakicën ajo e djathta. Për funksionin e të folurit është e rëndësishme një pjesë e hemisferës dominante në pjesën e pasme të lobit të poshtëm frontal, i cili e përbën të ashtuquajturën qendërën e Broca-s. Është e vendosur saktësisht, në anën e kundërt të pjesëve motorike kortikale, të cilat i mbikëqyrin lëvizjet e artikulimit, pra, janë ngushtë të lidhura me fjalët e folura. Edhe një e treta e pasme e dredhës së sipërme temporale (qendëra e Wernicke-ut) dukshëm ndikon në kuptimin dhe shpjegimin e simboleve foljore. Rruga e rëndësishme asociative i lidhë rajonet e Broca-s dhe Wernicke-ut; kjo është kapsula eksterne dhe fasciculus arcuatus, i cili kalon nëpër pjesën e pasme të fisurës së Sylvi-t dhe hynë në substancën e bardhë të lobit të poshtëm parietal. Prej këtu kalon më tej në gyrus angularis, ku lidhet me fijet asociative optike.

1. Afazia

Kjo është paaftësia e plotë e të folurit. Nocion më i saktë është disfazia, i cili shënon secilin, edhe më të voglin ndryshim dhe çrregullim të të folurit, gjegësisht të krijimit apo zëvendësimit të fjalëve si simbole. Afazitë dhe disfazitë manifestohen me forma dhe intensitet të ndryshëm, varësisht nga vendosja dhe gjerësia e dëmtimit të trurit. Afazitë ndahet në: a) Senzore, për shkak të lezionit të qendrës së Wernicke-ut, b) Motorike, për shkak të lezionit të qendrës së Broca-s dhe c) Përçuese, shkaku i të cilave janë çrregullimet e përçuarjes midis dy qendrave të përmendura. Përveç këtyre llojeve kryesore të afazive, përmenden edhe afazia globale apo totale, afazia e pasme (asociative) me dy nënlloje: 1) Afazia e izoluar e të folurit dhe 2) Afazia nominale, anomike apo amnestike. Përfundimisht, atyre u përkasin edhe çrregullimet e lidhura me të folur - agrafia, aleksia, akalkulia, amuzia etj. (pamundësia e shkruarjes, leximit, llogaritjes, kuptimit të muzikës, etj).

2. Anartria (dizartria)

Kjo është humbja e plotë apo e pjesërishme e funksionit të të folurit, për shkak të çrregullimit në mekanizmin neuromuskular të artikulimit. Pacienti plotësisht e kupton të folurit dhe mund të shkruaj dhe të lexojë, por nuk mund të flas, meqë muskujtë e buzëve dhe gjuhës nuk mund të kontrollojnë ekspiriumin me të cilin kishin për t'u formuluar fjalët. Të folurit dizartrik është i pakuptueshëm, por përdorimi i fjalëve apo kuptimi i tyre janë të paprekur. Për artikulim janë përgjegjës muskujtë e fytyrës (i inervon n. facialis), laringut dhe grykës (n. vagus), nofullave (n. trigeminus) dhe gjuhës (n. hypoglosus). Dizartritë, mund të zënë fill për shkak të a) Dëmtimit të neuronit të sipërm motorik, b) Çrregullimit të harmonizimit të sistemit ekstrapiramidal, c) Dëmtimit të neuronit të poshtëm motorik, d) Dëmtimit të lidhjeve mioneurale dhe e) miopative.

3. Afonia

Kjo është humbja e aftësisë së fonacionit (krijimit të zërit), pranë mundësisë së ruajtur të artikulimit. Manifestohet me pështpëritje. Shkak i afonisë mund të jenë sëmundjet organike të laringut dhe telave të zërit (tumorët, inflamacionet, parezat, paralizat), por edhe mekanizmat psikogjenë (neuroza histerike).

Ç. ÇRREGULLIMET E VETËDIJES

Vetëdija është gjendje funksionale e vetëdijshmërisë së plotë të vetëvetës dhe të ambientit. Ajo konsiston në gjendjen e plotësishme psikike, eksperiencën perceptore, ndiesitë, mendimet dhe memorizimin, që janë shprehje e proceseve mendore. Çrregullimet e vetëdijes i ndajmë në ato sasiore dhe cilësiore.

1. Çrregullimet sasiore të vetëdijës

Shënojnë çrregullimin e sasisë së vetëdijes. Natyrisht, kjo nuk është ekskluzivisht e lidhur për vetë sasinë e vetëdijes, por edhe për proceset tjera të brendshme.Çrregullimet sasiore i shkallëzojmë prej vetëdijes së kthjellët (të zgjuar), përmes somnolencës (përgjumësia patologjike), soporit (sipas emërtimit neurologjik - stuporit - që te ne ka domethënien e çrregullimeve psikomotorike), deri te pavetëdija apo koma. Meqë çrregullimet sasiore të vetëdijes janë pasojë e gjendjeve të shumëta patologjike dhe mekanizmave të ndryshme, janë përshkruar në kapitullin e veçantë (kapitulli i 17-të).

2. Çrregullimet cilësiore të vetëdijes

Këto janë gjendjet delirante dhe të zymta (gjendja e vetëdijes së ngushtuar).

a) *Gjendjet delirante* pjesërisht janë të përshkruara në sindromin akut trunor, kurse manifestohen me dezorientim, halucinacione (kryesisht optike), shqetësim psikomotorik, çrregullimin e pragut të ngacmueshmërisë (disa ngacmime të forta, të cilat nuk janë të lidhura me ngjarjet tjera psikopatologjike nuk vijnë deri në vetëdije, kurse disa jo të dukshme, por të lidhura p.sh. me

halucinacionet, shkaktojnë reakcione të forta), pranë frikës, e cila merr shkallën e panikës. Më të shpeshtat janë gjendjet delirante në alkoolizmin kronik (delirium tremens), në gjendjet febrile, posaçërisht te fëmijët, por edhe në personat me predispozicion për reakcione të tilla të preformuara (temperatura nuk është e domosdoshme të jetë posaçërisht e lartë). Paraqiten edhe pas lëndimeve dhe infekcioneve të trurit dhe mbështjellësve të trurit, në disa intoksikacione, p.sh. me mjete për kënaqësi (droga) apo me helme profesionale). Parastadi i deliriumit apo deliriumi i shprehur lehtë quhet hutueshmëri (gjendje konfuze) e quhet edhe delirium subakut. Me hulumtimet e sotme nuk është e mundur të konstatohen ndryshimet patohistologjike dhe të lokalizuara në tru.

b) *Gjendjet e zymta* apo gjendjet e vetëdijes së ngushtuar janë çrregullime të vetëdijes, në të cilat pacienti sillet në mënyrë më të ekuilibruar sesa në delirium pikërisht për shkak se është i vetëdishëm për hollësitë e caktuara, por nuk është i vetëdishëm për ngjarjet në tërësi. Gjendjet e tilla shpesh përcjellen me halucinacione, ide paranoide dhe me frikë, ndërsa agresioni ndaj rrethit mund të shkaktojë krime të rënda. Gjendja e zymtë më së shpeshti zhvillohet pas statusit epileptik, pas atakut të veçuar epileptik, apo në vend të atakut të tillë. Gjendja e zymtë është baza psikopatologjike e të ashtuquajturës gjendje të dehurisë patologjike, me ç`rast sasia jo e dukshme e alkoolit, pranë kushteve të tjera të caktuara (dëmtimi i mëparmë i trurit; lodhja, rekonvaleshenca, ndryshimet e përnjëhershme të temperaturës së jashtme etj.), mund të shkaktojë gjendje e cila theksohet me agresivitet të veçantë të pamotivuar. Flasim edhe për gjendjen e zymtë psikogjene (histerike) në të cilën mekanizmi i zanafillës në të vërtetë është shtyerja e realitetit dhe hikja në botën joreale, për shkak të padurueshmërisë së situatës jetësore. Rëndom ky është regresion (kthimi psikik) i stadit infantil të jetës, më së shpeshti pa agresion. Fjala është për disfunksionin e trurit, por nuk ka prova të sigurta për atë se cilat elemente janë të goditura. Dëmtimet me gjasë kanë zënë fill me proces reversibil.

D. ÇRREGULLIMET E JETËS SË NDJENJAVE (EMOCIONEVE)

Dallimi midis kores së trurit të njeriut dhe kafshve është i rëndësishëm e i madh dhe përbën dallimin themelor midis tyre, kurse strukturat e tyre subkortikale, posaçërisht sistemi limbik, nuk ka dallim të dukshëm. Sistemin limbik e përbëjnë talamusi dhe hipotalamusi, amigdalet, hipokampusi, forniksi dhe girus cinguli, të cilët janë të lidhur ngushtë me sistemin retikular të trungut trunor. Bërthamat e ndryshme dhe pjesët e talamusit dhe hipotalamusit janë ngushtë të lidhur me sistemin vegejetativ dhe endokrin, kështu që funksionet e shumëta - urria, etja, temperatura, shtypja e gjakut, funksionet seksuale etj. - varën nga tërësia e sistemit limbik. Njëkohësisht, kjo është pjesa instiktive e personit, kurse instikti është bazë për zhvillimin e ndjenjave. Instiktet e paplotësuara shkaktojnë ndjenja të pakëndshme, kurse instiktet e plotësuara, ndjenjat e kënaqësisë. Natyrisht se te njeriu kjo është shumë më e ndërlikuar, meqë lidhjet me koren e trurit janë shumë të ngushta, kështu që tendencat instiktive gërshetohen me funksionet më të larta kortikale. Kjo e mundëson shprehjen përfundimtare të jetës së ndjenjave. Për shkak të zhvillimit më të dobët të kores së trurit te kafshët, pjesa subkortikale, instiktive është më e rëndësishme, kështu që manifestimet e ndjenjave janë më të thjeshta.

Shumë funksione të ndjenjave të njeriut i modifikon formacioni retikular, me ç'rast rol transmitor kanë endorfinet e ndryshme (shih kapit. e 10-të, VI. D5), të cilat në këtë mënyrë ndikojnë në sjellje. Pos në ndjenja, sistemi limbik dukshëm ndikon edhe në sjelljen e përgjithshme dhe të mbajturit në mend. Sistemi limbik vepron në sjellje në principin e shpërblimit dhe denimit, me të cilët e drejton dhe e rregullon.

E. ÇRREGULLIMET E MEMORIZIMIT

Funksioni i memorizimit është shumë i ndërlikuar. Mund të ndahet në të mbajturit në mend, mbajtja e të mbajturit në mend ("deponimi") dhe të përkujtuarit (të kujtuarit). Ekziston ndarja në memorizimin verbal dhe optik, por ndarja më e shpeshtë është në atë sensorik (që zgjatë disa pjesëza të sekondës, kurse mund të përdoret për përpunimin e mëvonshëm dhe memorizimin më të qëndrueshëm), kohëshkurtër dhe parësor (zgjatë vetëm disa sekonda deri në një minut) dhe me kohëzgjatje më të gjatë apo e fiksuar, e përhershme, e cila ndahet në dytësore (zgjatë disa minuta deri në disa vite) dhe tretësore (zgjatë praktikisht përjetshëm).

Nuk është shpjeguar mekanizmi i zanafillës së memorizimit kohëshkurtër. Mekanizmi i të përkujtuarit i përshkruhet: 1) Aktivitetit të të ashtuquajturve, rrathëve reverberatorë, 2) Facilitimit posttetanik të neuroneve të caktuar dhe 3) Depolarizimit të zgjatur të neuroneve me krijimin e potencialeve elektrike në dendrite. Duket se memorizimi afatgjatë varet nga ndryshimet fizike në sinapsat, të cilat krijojnë ndryshimin e përhershëm në ngacmueshmërinë e neuroneve postsinaptike, dhe kështu e lehtësojnë krijimin e sinapsave të reja. Supozohet se rol të rëndësishëm ka acidi ribonukleinik (ARN), por për këtë nuk ka prova të sigurta.

Hipokampusi dhe lidhjet e tij bëjnë pjesë në marrjen dhe shënimin e informatave, kurse pjesët tjera të sistemit limbik janë të inkuadruara në mbajtjen e tyre. Dëmtimet e rastësishme apo intervenimet kirurgjike të pjesëve të ndryshme të sistemit limbik, kanë çuar deri te zbulimi i funksioneve të veçanta të memorizimit. Rol të rëndësishëm në memorizim kanë edhe lobet frontale të trurit e kjo posaçërisht shihet mirë në rastin e dëmtimeve të gjera.

Çrregullimet e funksionit të mbajtjes në mend shihen në sëmundjet përparuese degjenerative (demencionet

senile, aterosklerotike dhe të tjera), p.sh. në (1) Sindromin e amnezionit në të cilin humb aftësinë e të mbajturit në mend të ngjarjeve të freskëta pranë kujtesës relativisht mirë të ruajtur për ngjarjet më të vjetra. Forma e posaçme është (2) sindromi i amnezionit i Korsakovit, tashmë i përmendur. (3) Amnezioni retrograd është moskujtesa e ngjarjeve në periudhë kohore më të gjatë apo më të shkurtër para humbjes së përnjëhershme të vetëdijes, rëndom traumatike. Dimenzionet, shkalla dhe lokalizimi i lëndimit e përcaktojnë kohëzgjatjen e gjendjes së pavetëdije dhe diapazonin e amnezionit retrograd.

Ndryshimet tjera kualitative të memories siç janë (4) Alomnezioni (i shtrembëruar), (5) Pseudoamnezioni (i rrejshëm) dhe (6) Kriptomnezioni (kujtesa e fshehur), që ende nuk mund të shpjegohen me mekanizma neurofiziologjikë. (7) Agnozioni është pamundësia e njohjes së sërishme të ngacmimeve tani më të njohura dhe "të deponuara" në bazë të impulseve optike, akustike dhe atyre të prekjes. Kështu, ekzistojnë agnozionet optike, akustike, taktile, baza fispatologjike e të cilave janë dëmtimet në regjionet përkatëse të kores së trurit.

Mekanizmat e ndryshëm psikogjen (p.sh. zmbrapsja) pa dyshim kanë rol të rëndësishëm në fiziologjinë dhe fispatologjinë e memorizimit dhe të kujtesës. Mirëpo, substrati organik (i trurit) i interakcionit të tillë, tani për tani është plotësisht i panjohur, bile as që supozohet.

VI. Vlerësimi citobiokimik likuorik i dëmtimeve të sistemit nervor qendror

Qelizat e ependimit, të cilat i mbështjellin hapësirat likuorike në kuptimin morfologjik dhe funksional, nuk janë pengesë e këmbimit të lirë midis likuorit dhe lëngut intersticial të indit të trurit. Andaj, bariera trunoro-likuorike nuk ekziston. Pasojë shumë e rëndësishme e kësaj është fakti se ndryshimet në indin e trurit shprehen në likuor. Andaj, likuori është material i çmueshëm për zbulimin dhe ekzaminimin e dëmtimeve të indit të trurit.

A. LIKUORI CEREBROSPINAL

Vëllimi i likuorit është rreth 140 mL, kurse vëllimi i tij ndërrohet 3 deri 4 herë në ditë. Likuori reabsorbohet nga hapësira subarahnoidale në sistemin venoz në rajonin e palëve të arahnoidesë përgjatë sinusit të dura mater me mekanizmin e bollshëm të bartjes vakuolare (angl. bulk flow). Mekanizmat vepruesë ndajnë likuorin nga gjaku (bariera hemato-likuorike) dhe e mbajnë përbërjen e tij biokimike të përhershme (fig. 33-1).

Në likuor gjenden substancat me prejardhje hematogjene dhe nga truri. Në kushtet normale fiziologjike elektrolitet dhe substancat me masë të vogël molekulare me mekanizma të ndryshme relativisht lehtë kalojnë nëpër barierën hemato-likuorike, kurse përfaqësimi i makromolekulave dhe qelizave është dukshëm më i ulët. Përqëndrimet më të larta të disa bashkëdyzimeve në likuor sesa në plazmë sugjerojnë në përqëndrimin e tyre aktiv në qelizat e pleksus korioideusit apo në prejardhjen e tyre nga truri.

Likuori është lëng i kthjellët dhe i pangjyrë me peshë specifike prej 1.00 - 1,009, pH rreth 7,3. Numri i gjithmbarshëm i qelizave në likuorin lumbal është 0 - 5 në 1 mm^3; prej këtyre 70 - 100% janë limfocite dhe 0-30% monocite. Në kushtet normale fiziologjike këto qeliza kanë prejardhje hematogjene, gjegjësisht në likuor kanë ardhur me lëvizje ekstravaskulare prej gjakut në hapësirën meningjale; aty ato ndalen, ndahen shumë ngadale e ndonjë del në likuor.

Përqëndrimi i proteinave në likuorin normal është shumë i ulët rreth 250 herë më i ulët sesa ai në plazmë). Kjo është pasojë e kalimit të vështirësuar të makromolekulave nëpër barierën e shëndoshë hemato-encefalike. Në kushtet normale fiziologjike kjo barierë mund të "njeh" makromolekulat dhe sipas masës së tyre molekulare (vëllimi hidrodinamik) gjegjësisht vepron si sitë. Për këtë arsye, përqindja relative e frakcionit γ–globulinik në elferogram (kurba elektroforetike) të proteinave të likuorit është shumë më e ulët sesa në serum. Imunoglobulinat në likuorin normal janë me prejardhje hematogjene dhe nuk ekziston sinteza e tyre intratekale. Konsiderohet se 95% të proteinave të gjithëmbarshme të likuorit normal janë me prejardhje hematogjene; përqëndrimet e tyre në likuor, në të shumtën janë të varshme nga përqëndrimet në plazmë. Në tabelën 33-5 janë dhënë përqëndrimet normale të disa substancave në likuor dhe në serum.

B. TREGUESIT LIKUORIK TË DËMTIMEVE TË SISTEMIT NERVOR

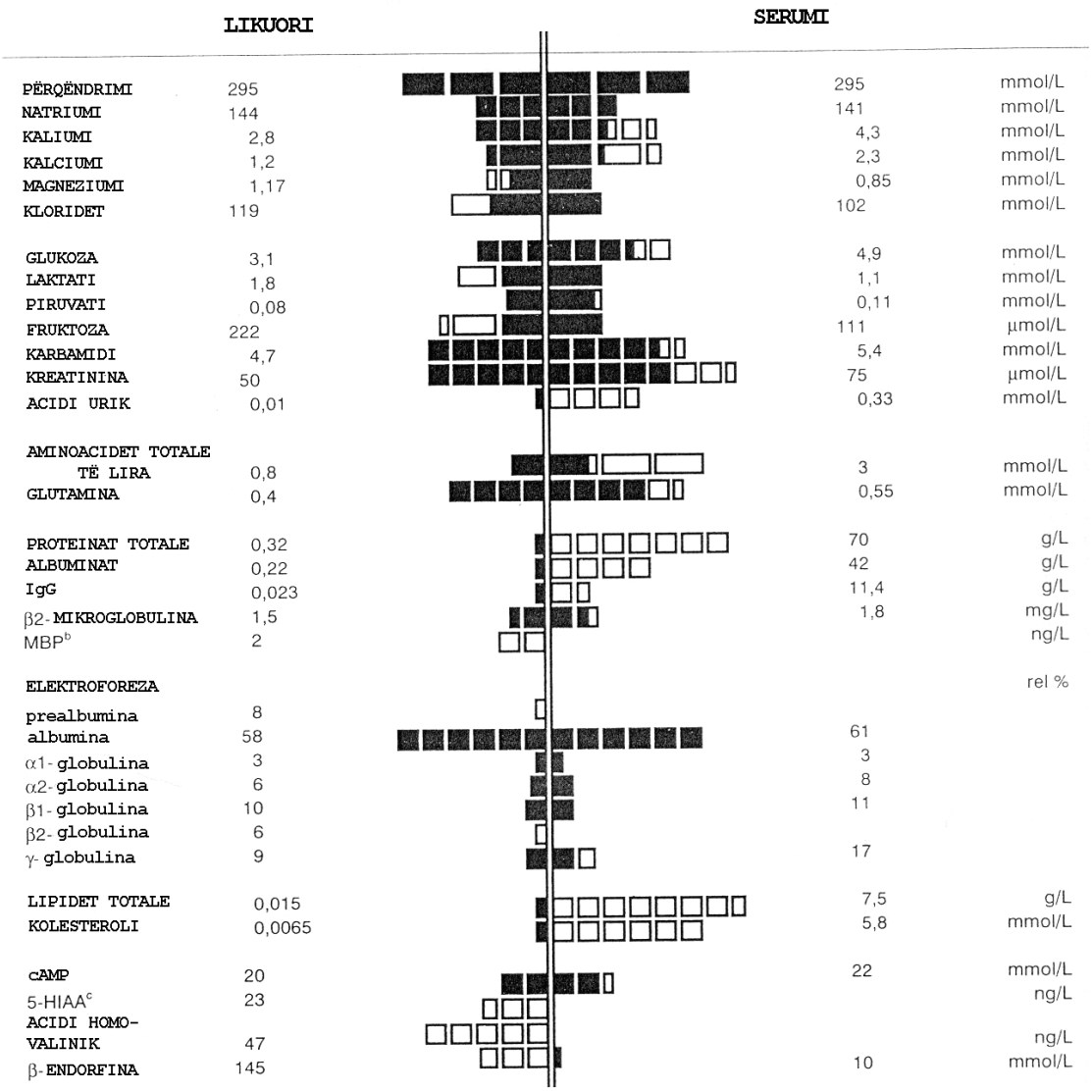
Dëmtimet e sistemit nervor mund të përcjellen me ekzaminimin e elementeve qelizore në likuor (analiza sasiore dhe cilësiore citologjike, analiza imunologjike), si dhe me ekzaminime të ndryshme biokimike dhe sero-logjike të likuorit. Sëmundjet neurologjike me etiopato-gjenezë të ndryshme, në likuor manifestohen me ndry-shime të lloj llojshme citologjike dhe biokimike. Këto ndryshime shpesh janë selektivisht specifike, kështu që mund të bëhet fjalë për sindromet likuorike (tab. 33-6).

1. Analiza citologjike

Në sëmundjet e ndryshme neurologjike, në likuor mund të gjenden qeliza me prejardhje hematogjene, qeliza malinje dhe qeliza të hapësirave të brendshme likuorike. Ngacmimi i meningjeve me etiologji të ndryshme (infekti, lëndimi, tumorët, helmet), shpesh shkaktojnë lëkundje të intensifikuar ekstravaskulare të qelizave prej gjakut në likuor dhe indin nervor (granulociteve neutrofile, limfociteve, monociteve), gjegjësisht proliferim të intensifikuar të qelizave mononukleare, të cilat gjenden në hapësirën meningjeale. Ngjarjet e tilla manifestohen me *pleocitozë* (rritje të numrit të qelizave) në likuor.

Hapësira likuorike dhe indi nervor janë vende ku qelizat mononukleare me ngjarje të ndryshme neuroimunopatologjike, proliferohen dhe transformohen në *forma më reaktive* (monocitet në makrofage, limfocitet B në plazmocite). Gjetja e qelizave të tilla në likuor sugjeron në prezencën e ndonjë agjensi patologjik (shkaktari infektiv, paraziti, pjesë e indit të

Tabela 33-5. *Përmbajtja e likuorit dhe serumit normal (vlerat mesatare)*[a]



lënduar të trurit). *Plazma-qelizat* më së shpeshti paraqiten në format kronike të sëmundjeve neurologjike, siç janë meningoencefaliti kronik virusal, meningjiti tuberkular, apscesi i trurit, skleroza multiple dhe neurosifilisi.

Në proceset inflamatore me kohëzgjatje të gjatë dhe dëmtime të indit nervor, në likuor shpesh gjejmë fagocite të ndryshme. Gjashtë deri dhjetë orë pas gjakderdhjes në hapësirat likuorike, në likuor mund të gjinden *eritrofagocitet*, në citoplazmën e të cilave gjendet një apo më shumë eritrocite. Gjetja e *siderofageve* (në citoplazmë kanë reakcion pozitiv në hekur) sugjeron në gjakderdhje më të vjetër patologjike. Reakcionin eozinofil në likuor e gjejmë në sëmundjet parazitare të sistemit nervor (cisticerkoza e trurit), por mund të paraqitet edhe si reakcion alergjik në medikamente apo kontrast. Krahas numrit normal të gjithëmbarshëm të qelizave në likuor, mund të gjenden edhe qelizat patologjike (plazma-qelizat, qelizat tumorale, siderofaget).

Në disa sëmundje për shkak të rëndësisë diagnostike dhe prognostike është e nevojshme të përcillet dinamika e ngjarjeve citologjike. Për shembull, paraqitja e plazma-qelizave në meningoencefalitin virusal sugjeron në inkuadrimin e imunitetit humoral, kurse prognostikisht janë formë më e gjatë e sëmundjes.

2. Proteinat e likuorit në sëmundjet neurologjike

Proteinat në likuor janë tregues i rëndësishëm i ngjarjeve të ndryshme neurologjike në sistemin nervor, prej dëmtimit të barierës hemato-encefalike deri te reakcionet autoimune.

a) Çrregullimi i funksionit të barierës hemato-encefalike dhe përshkueshmëria e shtuar vaskulare (eksudimi)

Ndryshimet e tilla manifestohen me ngritjen e përqëndrimit të proteinave në likuor. Janë jospecifike dhe paraqiten në një

Tabela 33-6. Të dhënat për likuorin në sëmundjet e sistemit nervor qendror

SËMUNDJA	DUKJA DHE NGJYRA	NUMRI I GJITHËMBAR-SHËM I QELIZA-VE në 1 mm^3)	ANALIZA KUALITATI-VE CITOLO-GJIKE	PROTEINAT E GJITHË-MBAR-SHME (g/L)	ÇRREGULLI MI BARIE-RËS HEMA-TOEN-CEFALIKE	IMUNOGLO-BULINET OLIGO-KLONIKE
Meningjiti akut purulent	i turbulltë	↑↑↑↑↑ (500-10.000)	gr. neutrofil (limfocitet, monocitet, makrofaget	↑↑↑ (1 – 5)	++++	0
Meningjiti tuberkular	i kthejlltë pa ngjyrë (i turbulltë)	↑↑↑ (50 – 500)	gr. neutrofil, limfocitet, mono-citet, makro faget (plazmocitet)	↑↑ (0,5 – 2)	+	0 (+)
Meningjiti viral	i kthjelltë pa ngjyrë (i turbulltë)	↑↑ (50 – 1.000)	(gr, neutrofil) lim-focitet, monocitet, makrofaget	↑ (0,5 – 1)	+	0 (+)
Herpes simplex encefalitis	i kthjelltë pa ngjyrë (ksantokrom)*	↑ (50 – 100)	(gr. neutrofil) lim-foc., monocitet, makrofaget (plaz-ma qelizat eritro-citet, eritrofaget	↑ (0,5 – 0,8)	+	0 (+) -
Sindromi Guillain Barre	ksantokrom i kthjelltë, pa ngjyrë	normal (↑) (0 – 7)	Limfocite, monocite (qeliza limfoide)	↑↑↑ (0,5 – 2)	+++	0 (+)
Skleroza multipe	i kthjelltë pa ngjyrë	normal (0 – 20)	limfocitet, monocitet (plazma qelizat)	normal (↑) (0,4 – 0,7)	(+)	+++
gjakderdhjet intracerebrale me depërtim në hapësirat likuoriale	eritrokrom[b]	varët nga sa-sia e gjakut	eritrocitet, gr. neutrofile,(limfoci tet, makkrofaget, eritrofaget, pig-mentofa get)	varët nga sasi-a e proteina-ve të serumit (0,5 – 10)	(±) deri ++++	0

[a] Likuori i ngjyrosur me ngjyrë të verdhë nga pigmentet hematogjene (oksi-hemoglobina dhe bilirubina).
[b] Prezenca e dukshme e eritrociteve

varg sëmundjesh neurologjike. Mirëpo, janë shumë të shprehura në inflamacionet akute të meningjeve (meningjiti bakterial) dhe të indit nervor, poliradikuloneuritin akut (sindromi Guillain-Barre), gjakderdhjet intracerebrale me depërtim në hapësirat likuoriale, si dhe proceset tumorale (posaçërisht tumoret e palcës kurrizore me mbylljen e kanalit spinal.

b) Raporti i albuminës dhe IgG në likuor dhe serum si tregues i madhësisë së dëmtimit të barierës hemato-encefalike

Në rastin e çrregullimit të lehtë të barierës hemato-encefalike, ajo bëhet e përshkueshme vetëm për albumine, kurse në dëmtimet më të rënda, humbet vetia e saj e "sitës molekulare". Atëherë proteinat me masë më të madhe (imunoglobulinat) njësojë lehtë, si edhe albuminet kalojnë nëpër barierë. Pasojë e kësaj është se raporti relativ i albuminës dhe imunoglobulinave në likuor u afrohet vlerave në serum, gjegjësisht, elfelogrami i proteinave likuorike merr dukjen e atij të serumit (gjejmë pesë frakcione dhe vlera të rritura relative të frakcionit γ–globulinik; tab. 33-5).

c) Prova e imunoglobulinave të sintetizuara intratekale si shenjë e reakcionit imunologjik në indin nervor

Në kushtet normale fiziologjike, indi nervor nuk ka aftësi të sintezës së kundërtrupave. Mirëpo, në sëmundjet e ndryshme neurologjike, posaçërisht ato kronike është e mundur të vërtetohet sinteza intratekale e imuno-globulinave (më së shpeshti IgG). Atëherë ajo është shenjë e reakcionit të lokalizuar imunologjik në indin nervor. Kundërtrupat e tillë i krijojnë plazmocitet të cilat nga enët e gjakut kanë hyrë në tru dhe likuor. Sinteza intratekale e kundërtrupave ekziston p.sh. në meningjitin dhe meningoencefalitin kronik virusal, meningjitin tuberkular, sëmundjet parazitare të sistemit nervor, neurosifilis, leukoencefalit, sklerozën multipe dhe panencefalitin subakut sklerotizues (PESS). Sinteza intratekale e imunoglobulinave, mund të vërtetohet edhe kur nuk ka shenja të dëmtimit të barierës hemato-encefalike, kurse përqëndrimi i proteinave të gjithëmbarshme në likuor është normal.

Frakcionin e sintetizuar intratekal të imuno-globulinave në likuor, mund ta vërtetojmë me procedura si vijon: 1. Me ngritjen relative të frakcionit γ-globulinik në elferogram të proteinave të likuorit; në rastin e ndryshimeve të shprehura dobët, ky është tregues jo i sigurt; 2. Me përcaktimin sasior të

klasave të caktuara të imunoglobulinave në likuor dhe serum (përqendrimet e rritura p.sh. të IgG në likuor sugjerojnë në sintezën intratekale, natyrisht kur të merret parasysh përqëndrimi i tyre në serum dhe gjendja funksionale e barierës hemato-encefalike); 3. Me vërtetimin e imunoglobulinave oligoklonike në likuor (paraqitja e zonave të ngushta në rajonin e frakcionit γ-globulinik). Paraqitja e një apo më shumë zonave të ngushta, p.sh. të IgG, në rajonin e γ-globulinave është provë e sigurtë e krijimit të tij intratekal (nëse ndryshimet e tilla nuk janë vërejtur në serum). Imunoglobulinat e sintetizuara intratekale, nuk e tregojnë gjithëherë këtë veti. Mirëpo, në sklerozën multipe dhe PESS, gati gjithëherë paraqitet reakcioni oligoklonik imunologjik.

d) Prania e proteinave neuro-specifike

Në likuorin normal proteinat neuro-specifike gjenden vetëm në gjurmë. Në sëmundjet e ndryshme neurologjike, ato mund të jenë tregues të ndjeshëm dhe specifik të dëmtimit të indit nervor. Sot, prej proteinave neurospecifike në likuor, përcaktohen proteina S-100, proteina 14.3.2. (enolaza neuron-specifike), proteina e thartë gliale fibrilare dhe proteina bazike mielinike (PBM) të cilat janë tregues jashtëzakonisht të ndjeshëm të procesit aktiv të demijelinizimit. PBM është e vendosur në anën e brendshme të mbështjellëses mijelinike. Me dëmtimin e mijelinës ajo lirohet dhe bëhet autoantigjen potencial. Në fazën akute të sklerozës multipe në likuor është vërtetuar përqëndrimi i ngritur i PBM dhe prania e kundërtrupave specifike kundër saj.

3. Treguesit tjerë biokimikë të dëmtimit të sistemit nervor

Këtu bëjnë pjesë neurotransmitorët (gjegjësisht metabolitët e tyre), enzimet të cilët bëjnë pjesë në sintezën dhe zbërthimin e tyre, si dhe neuropeptidet. Përcaktimi i tyre në likuor mund të sugjerojë në "shkyçjen", gjegjësisht hiperaktivitetin e rrathëve të veçanta neuronike. Sot në likuor përcaktohen acidi 5-hidroksi-indol-octen (5-AHIA) dhe acidi homovanil (AHV), si metabolite të serotoninës dhe dopam,ines, dopaminë-β-hidroksilamina, acidi γ-amino-butirik (GABA), si neurotransmitori kryesor inkibitor, si dhe një varg neuropeptidesh, të cilët veprojnë si neurohormone, neurotransmitorë apo modulatorë të funksioneve nervore siç janë somatostatina, β-endorfina, substanca P dhe të tjerët.

VII. Baza fispatologjike e disa testeve të funksioneve psikike

Meqë vetitë psikologjike janë shumë subjektive dhe vlerësohen individualisht, qysh në ditët e hershme të shkencës psikiatrike ka ekzistuar kërkesa që të caktohen masat objektive, kriteret dhe instrumentet matëse me të cilat sa më objektivisht do të mund të maten vetitë e veçanta dhe të gjithëmbarshme psikologjike.

Më së miri është hulumtuar inteligjenca, ekzaminimi i së cilës me teste aplikohet tani një shekull. Këto teste vërtetë i kanë të gjitha cilësitë: 1. v*lerën* - me test të caktuar ekzaminohet vërtetë ajo që dëshirohet (testi i inteligjencës ekzaminon aftësitë intelektuale, e jo diturinë), 2. b*esnikërinë* - me test në ekzaminimin e personit të njëjtë, gjithëherë duhet të fitohet rezultati i njëjtë, 3. n*dieshmërinë* - aplikimi i testit mundëson matjet e shkallëve të padukshme të dallimeve midis të ekzaminuarëve, 4. o*bjektivitetin* - testi ekskluzivisht varet nga objekti i matjes, e jo nga shpjegimi subjektiv i ekzaminuesit: për këtë arsye, duhet që më parë të caktohet mënyra e zbatimit dhe vlerësimit të rezultateve dhe 5. n*ormimin* - rezultatet e testit mund të lexohen në instrumentin matës (në testin e veçantë psikologjik) i cili jep vlerat mesatare të një grupi më të madh të të ekzaminuarve, kështu që lehtë mund të vërehen lëkundjet nga ajo vlerë mesatare në njërin apo drejtimin tjetër.

Siç kemi thënë, për sëmundjet psikike është e padyshimtë etiologjia shumëfaktorëshe, në të cilën gërshetohen faktorët biologjik (organik), psikologjik dhe (psiko)social. Për këtë arsye, edhe testet me të cilët tentojmë të hyjmë në esencën e çrregullimeve dhe sëmundjeve psikike duhet t`i përfshijnë këto tri elemente.

Me rastin e shqyrtimit të pyetjes së testeve dhe bazës së tyre fispatologjike, duhet që përherë të kemi parasysh unitetin e jetës psikike. Të gjitha funksionet e veçanta psikike janë të lidhura në një tërësi, kështu që rënia e njërës mund të manifestohet edhe në tjetrën. Se integriteti i sistemit nervor është parakusht i nevojshëm për veprimtarinë e drejtë psikike, kuptohet vetëvetiu. Si shembull mund të marrim faktin se procesi i memorizimit varet nga një varg funksionesh të veçanta psikike, siç janë vetëdija, kujdesi, jeta e ndjenjave (emocionet), pra edhe inteligjenca, ecuria e të menduarit etj. Mu për faktin se pjesët e përbëjnë tërësinë, se pjesët e shëndosha kryesisht japin funksionin e shëndoshë, kurse pjesa e sëmurë ndikon jo vetëm në pjesën e vet, por në funksionalitetin e jetës së gjithëmbarshme psikike, është shumë vështirë, e sot ende e pamundshme që me testet e veçanta të përcaktojmë dhe konkludojmë se është fjala për funksionin saktësisht të caktuar.

Në ndryshimet strukturale të sistemit nervor qendror (me ndryshimet morfologjike, makroorganike), të cilat i përcjellin çrregullimet psikike (pjesa V. B) testet për ekzaminimin e funksioneve të veçanta të ndryshuara të sistemit nervor qendror janë objekt i metodave të ekzaminimeve të ndryshme fiziko-biologjike (neurologjike, radiologjike, radioizotopike, elektrofizio-logjike) dhe të metodave tjera. Këto teste ndonjëherë, por jo gjithëherë, mund të përgjegjin se a ka zënë fill ndonjë çrregullim psikik për shkak të ndryshimit makroskopik, struktural, dhe ate në cilën pjesë të sistemit nervor. Por, edhe në këto të ashtuquajtura matje dhe teste objektive, shpesh fitohen të dhëna të papritura dhe të dykuptimshme, gjegjësisht kur ndryshimet e mëdha organike (p.sh. atrofia e trurit) në tomografinë e kompjuterizuar (CT) lënë shenjë të vogël apo kurrfarë gjurme dhe pasoja psikike në lëminë psikike. Përkundër kësaj, ndonjëherë, rëniet e mëdha psikike në teste, fare nuk tregojnë ndonjë ndryshim apo ato janë të padukshme. Natyrisht, ka edhe të dhëna të harmonizuaar me testet, ekzaminimet dhe pjesën psikike të personalitetit. Mirëpo, ekzistojnë testet psikologjike, të cilat aplikohen në çrregullimet organikisht të kushtëzuara psikike, të cilat sugjerojnë në përputhjen me dëmtimet në pjesët e caktuara të sistemit nervor qendror. Këto janë para së gjithash testi Bender-"gestalt" dhe testi i Benton-it për memorizimin optik.

A. TESTET E ÇRREGULLIMEVE ORGANIKISHT TË KUSHTËZUARA

Testi Bender-"gestalt" është i përbër nga një varg prej 9 vizatimesh gjeometrike, të cilat të ekzaminuarve i tregohen me

një radhitje të përhershme dhe ata pastaj duhet t`i vizatojnë vet. Ky test nuk është posaçërisht i standardizuar, kështu që është më shumë test cilësior, i cili nëse i ekzaminuari gabon në reprodukcion, sugjeron në çrregullime organike. Sot, përdoren më pak për të rriturit, më shumë në testimin e fëmijve.

Testi i Benton-it për memorizimin optik përbëhet nga tri vargje me nga 10 kartele, në të cilat janë vizatuar një apo më shumë figura gjeometrike. Kartelet e veçanta tregohen gradualisht, ndërsa i ekzaminuari duhet pastaj të vizatojë ate që ka parë. Me këtë ekzaminohet aftësia perceptive (vëzhguese), pastaj memorizimi optik (reten-cioni), si dhe reprodukcioni grafiko-motorik. Numri, rradhitja dhe shpeshtësia e gabimeve, posaçërisht e atyre shumë të mëdha, flet për dëmtimet më të mëdha apo më të vogla të funksioneve të përmendura. Gabimet mund të jenë të tipit të ndryshëm - mungesa e figurave të veçanta apo pjesëve të figurës, shtimi, shtrembërimi, përsëritja, zhvendosja, gabimet në raportet e madhësisë dhe vendosjes hapësinore, etj. Disa gabime janë jospecifike dhe mund të lajmërohen te njerëzit e pashkolluar, primitiv, te personat e pamotivuar dhe të ngjashme, por ka edhe gabime specifike të cilat flasin për dëmtimin organik të sistemit nervor qendror. I tillë është p.sh. lëshimi i figurës në periferinë e vizatimit, rotacioni i fytyrave, disharmonia e madhësive, etj. (fig. 33-12).

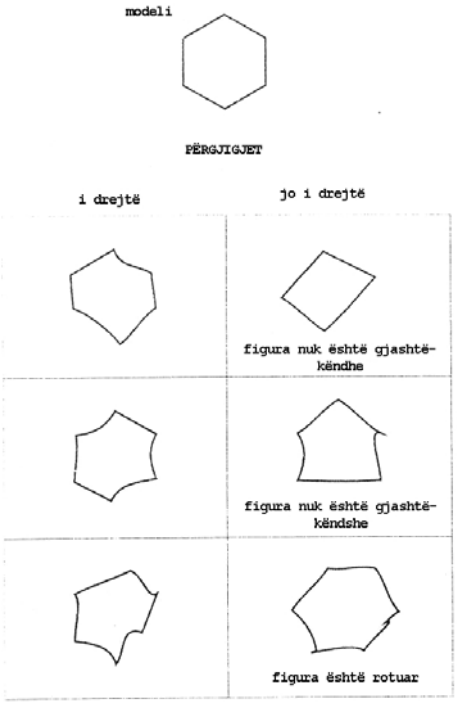


Figura 33-12. *Testi i Benton-it për memorizimin optik.*

Testet, të cilat shërbejnë për zbulimin e sëmundjeve psikike, në të cilat nuk ka ndryshime strukturale të sistemit nervor qendror (si në psikoza-shizofreninë, depresionin dhe të tjera), por ekzistojnë ndryshimet e funksionit të amineve biogjene transmitore, mezi që mund të aplikohen për këtë qëllim. Në të vërtetë, amine biogjene ka në organe të ndryshme, e jo vetëm në tru, kurse metodat e përcaktimit të nivelit të tyre bazohen në metabolitet definitive të cilat gjenden në urinë apo ekskretet tjera (shih kapit. e 10-të, VIII). Truri është objekt i tillë i ekzaminimit që nuk është e mundur të punktohet për t'u vërtetuar p.sh. mungesa apo zvogëlimi i sasisë së serotoninës në qelizën nervore si shkaktar i mundshëm i depresionit.

B. TESTET E INTELIGJENCËS DHE TË PERSONALITETIT

Testet më të njohura të inteligjencës janë testi i Binet-Simon-it, shkalla e Wechsler-Belleue-it dhe matricat progresive të Ravenit. Krahas testeve të inteligjencës shkojnë edhe testet e diturisë, testet e aftësisë, të aftësive të posaçme, testet e të menduarit (absrakt) etj.

Testet e personalitetit përbëhen nga pyetësori (më i njohuri është p.sh. MMPI - Minnesota Multiphasic Personality Inventory), apo testet projektive. Pranë TAT (angl. Tematic Apperception Test) dhe testi i drurit (Baum-Test), testi më i njohur projektiv është testi i Rorschach-it. Prej materialit të paformë të njollave (i ashtuquajturi kleksogram) i ekzaminuari përshkruan atë që e sheh. Sipas madhësisë, ngjyrës, numrit, llojeve të figurave (p.sh. të kafshve apo të bimëve), vlerësohet personaliteti i plotë, i cili projektohet përmes materialit të dhënë në këtë mënyrë, të paformë, me të gjitha karakteristikat e veta instiktive, intelektuale, emocionale, të karakterit dhe të gjitha karakteristikat tjera.

C. SHKALLËT E VLERËSIMIT

Me zhvillimin e mjekimit psikofarmakologjik është zhvilluar forma e posaçme e testeve, të cilët i quajmë shkallë (angl. rating scale). Në të vërtetë, është tentuar që në mënyrë objektive të vërtetohet veprimi i medikamenteve të posaçme në ecurinë e sëmundjes psikike. Këtë e përcjellim duke i vlerësuar vetitë e veçanta karakteristike (apo simptomet) në periudha të caktuara kohore.

Këto, megjithatë janë vlerësime të përgjithshme, me të cilat p.sh. e vlerësojmë gjendjen e depresionit në momentin e dhënë, krahas vlerësimit edhe të faktorëve dhe elementeve veç e veç. Ekzistojnë shkallët vlerësuese edhe për vetëvlerësim, me të cilat vetë pacienti vlerëson gjendjen e vet. Këto përdoren paralelisht me shkallët vlerësuese, të cilat i plotësojnë psikiatrit.

Më së miri janë të përpunuara, me gjasë për shkak të natyrës së sëmundjes, shkallët vlerësuese të depresionit. Mes tyre më e njohura është ajo e Hamilton-it (HAM-D). Për shizofreninë si globale, përdoret e ashtuquajtura BPRS (angl. Brief Psychiatric Rating Scale - shkalla e shkurtër vlerësuese psikiatrike). Shkallët vlerësuese nuk japin pasqyrë të ngjarjeve fispatologjike të funksioneve të veçanta psikike por vlerësojnë manifestueshmërinë e sëmundjeve psikike.

Pavle Sokoliqit, mësuesit tonë

Ti e di edhe vet, se botërat i bartë
në veten tënde, dhe se në thellësinë e shpirtit,
shndërrit një tufë yjesh, humnerat zhduken
dhe – nëse do – furtunës i kundërvihesh
me furtunë, e cila buqet në pulsin tënd.

Dil në natë. Do të këndojnë bilbilat
në kaçubën e zezë. Do të buqet burimi.
Mbi kokë do të ndriçojë ylli i bardh.

Dhe nëse do, ti për një qast
do të shohish Zotin, që rrugës të përcjell.

(Gustav Këklec: Srebrena cesta, II, fragment)

Parathënia e botimit shqip

Libri "Fispatologjia" është produkt i punës së një numri të madh autorësh, anëtarë të Shoqatës së Fiziologëve të Kroacisë. Mungesa e kahershme e tekstit për pregaditjen e lëndës Fiziologjia patologjike dhe kualiteti i këti libri, ka bërë që kolektivi i Institutit të Fiziologjisë patologjike të vendos të e përkthejë. Këtij vendimi i ka paraprirë idea e Prof. Matko Marushiqit, njërit nga redaktorët e librit, me të cilin na lidhë miqësia e vjetër.

Libri është bazë për Plan-programin e lëndës Fiziologjia patologjike në Fakultetin e Mjekësisë të Universitetit të Prishtinës, andaj do të shërbejë mirë për studentët e të tri degëve të këti Fakulteti, mjekësisë së përgjithshme, Stomatologjisë dhe Farmacisë. Në anën tjetër, prezentimi shumë modern i mekanizmave të çrregullimeve, si në pjesën e përgjithshme, ashtu edhe në ate speciale, bënë që libri të jetë i mirëseardhur edhe për mjekët në specializim dhe specialistë nga lëmitë e ndryshme. Jemi të mendimit se do të jetë begatim i literaturës mjekësore, momentalisht shumë të vobegtë në gjuhën Shqipe. Problemet që ishin të shumtë për tërë shoqërin Kosovare, kanë pasur ndikim negativ edhe në punët e lidhura me daljës së këtij libri në Shqip. Shpresojmë se problemet do të jenë e kaluara e hidhur e jona dhe se me punën tonë, do të krijojmë dhe forcojmë lidhjet më institucione të ndryshme në botë,sikur me kolegët tonë nga Zagrebi dhe kështu të krijojmë kushte më të mira si për punën arsimore, ashtu edhe për ate shëndetësore dhe shkencore.

Prishtinë, Janar, 2001. Mazllum Belegu

Falenderim

Që libri Fispatologjia të sheh dritën edhe në gjuhën Shqipe, merita të mëdha, pos përkthyesve, kanë edhe shumë persona tjerë.

Për botimin e këtij libri, mjetet finansiare u siguruan nga **Hochschulrektoren-konferenz (HRK)**, institucion ky i cili bëri shumë në këndjelljen e situatës në arsimin në gjuhën Shqipe në Kosovë dhe Shqipëri, për çka kemi kënaqësinë qw nga zemra të u jemi mirënjohës. Roli i Prof. Hans Joachim Seitz nga Hamburgu, ishte i pazëvendësueshëm në këtë punë. Përpjekjet e tia maksimale për të ndihmuar arsimin Shqip në Kosovë dhe Shqipëri, ishin të pakursyeshme, pjesë e së cilave ishte edhe botimi i këtij libri, për çka i jemi nga zemra mirënjohës.

Shtëpia botuese "Medicinska Naklada" e Zagrebit, ka dhënë lejen për botim të këti përkthimi, pa kompenzim material, për çka, Drejtoreshës, Prof. Angja Raiç si dhe kolektivit të saj i jemi shumë falenderues.

Punën e rradhitjes kompjuterike, pas veprimit shkatërues të virusit, pothuaj para përfundimit të punës, e vazhdoi dhe e përfundoi me shumë sukses Lirak Cana, për çka i jemi falenderues, në emër të studentëve tonë dhe në emrin tonë poashtu.

Prishtinë, Mars, 2001.

Kolektivi i Institutit të Fiziologisë Patologjike
Fakulteti i Mjekësisë, Universiteti i Prishtinës

Parathënie e botimit të tretë

Libri ynë paraqitet në botimin e ri (të tretin), i shkurtuar, dhe me lëndë e strukturë dukshëm të ndryshuar.

Kemi tentuar që lëndën ta prezentojmë në mënyrë të kuptueshme, t`i evitojmë përsëritjet kudo që ka qenë e mundur, kurse njohuritë e vjetëruara dhe të pasigurta t'i zëvendësojmë me ato të reja, të cilat mjeku bashkëkohor duhet t'i njeh. Prej ndryshimeve të shumta, do t`i përmendim vetëm ato më të rëndësishmet. Risi në lëndë janë artikujt mbi stresin, analizën e etiologjisë, patogjenezën dhe faktorët kohorë në patogjenezë, hormonin natriuretik atrial, endotelinet, monoksidin e azotit dhe radikalet e lira, orientimin e përgjigjes imunologjike, plagët me armë zjarri, sindromin e ndrydhjes së madhe të indeve, çrregullimet e irigimit lokal të indeve me gjak, embolinë e mushkërive, si dhe kapitullin e tërësishëm mbi shokun.

Dukshëm janë ndryshuar dhe përtërirë artikujt mbi dëmtimet dhe riparimet e ADN, mutacionet dhe sëmundjet e trashëguara metabolike, çrregullimet e mitohondrieve dhe apoptozën, sëmundjen e sheqerit dhe aterosklerozën, veprimin hormonal në indet e cakut, faktorët e rritjes, kancerogjenezën, onkogjenet dhe antionkogjenet dhe kinetikën e rritjes së tunoreve, çrregullimet e punës së zemrës (disfunksioni diastolik) dhe iskeminë e miokardit, hipertensionin arterial, astmën dhe çrregullimet e funksionit ekzokrin të pankreasit. Kapitujt mbi çrregullimet e metabolizmit të ujit dhe elektroliteve, dhembjes, çrregullimet e termoregullacionit dhe çrregullimet e funksioneve të veshkëve në tërësi janë punuar. Të gjitha figurat janë vizatuar sërish, kurse afër njëqind sosh janë ndryshuar apo janë plotësisht të reja.

Shpresojmë se forma e re e librit do të jetë më e përshtatshme, ndërsa struktura e re me përmbajtje të hollësishme në fillim të secilit kapitull, do të lehtësojë gjetjen në lëndë.

Besojmë se lexuesi që dëshiron njohuri të reja në këtë libër, do të gjejë të dhëna të reja vërtetë të rëndësishme për kuptimin e shkaqeve dhe zanafillën e sëmundjes, kurse studentët do të kenë libër më të mirë, të cilin do të përvetësojnë më lehtë dhe më me sukses sesa botimet e mëparme të Fispatologjisë.

R e d a k t o r ë t

Zagreb, dhjetor 1995.

Parathënie e botimit të parë

1.

Ky libër i Fispatogjisë konsiston në konceptin dhe përmbajtjen e mësimit të kësaj lënde në Fakultetin e Mjekësisë të Universitetit të Zagrebit, ku ligjërohet Fiziologjia e përgjithshme patologjike.

Fiziologjia e përgjithshme patologjike në lëndën e gjithëmbarshme medicinale është urë midis disiplinave paraklinike dhe klinike, me qëllim që ta njohtojë studentin me dinamikën e lëkundjeve nga proceset normale në organizmin e shëndoshë që i ka mësuar më parë. Kështu, studenti merr bazat shkencore për kuptimin e mekanizmave të zanafillës të sëmundjeve të veçanta dhe shenjave të tyre, që do të venerojë në lëndët klinike, gjegjësisht do t`i njohtojë bazat funksionale për fillimin e ndryshimeve morfologjike, të cilat i mëson në Patologjinë e përgjithshme dhe patologjinë anatomike.

Kahjet themelore të konceptit të mësimit të Fiziologjisë së përgjithshme patologjike në Fakultetin e Mjekësisë në Zagreb i ka vënë prof. dr. Pavao Sokoliq, arsimtar i parë i kësaj lënde dhe themeluesi i Entit për fiziologjinë e përgjithshme patologjike të Fakultetit. Para syve ka pasur figurën e mjekut-biolog i cili thellësisht e kupton lidhjet e pandashme të njeriut me natyrën në kuptimin filogjenik, ekologjik dhe sociologjik. Vetëm mjeku, i cili njeh ligjshmëritë e përgjithshme biologjike, sipas të cilave barazohen proceset në organizmin e shëndosh dhe të sëmurë mundet që racionalisht t`i përgjigjet thirjes së vet. Me studimin e fispatologjisë i njohim faktorët e veçantë etiologjikë, pjesërisht vetitë e tyre, të cilat iu japin rëndësi të nismëtarit të procesit patologjik dhe mënyrën e mesveprimit të tyre me strukturat biologjike. Kështu i njohim si fillon procesi patologjik në nivelin molekular dhe si ai zhvillohet prej dëmtimeve biokimike subcelulare dhe qelizore, përmes çrregullimeve funksionale humorale dhe indore e deri te çrregullimet e funksionit të sistemeve organike, të cilat më në fund manifestohen si shenja të sëmundjes.

Çrregullimet e funksioneve të këtyre sistemeve i fillojnë shumë mekanizma kompenzatorë me përshtatshmëri të kufizuar, gjegjësisht e çrregullojnë koordinimin mesorganik. Kështu, çrregullimi i përfshinë funksionet, e shumta të organizmit. Me studimin e fispatologjisë fitohen njohuritë mbi mekanizmat patogjenikë, të cilët janë të përbashkët me shumë sëmundje dhe njëherësh zhvillohet kuptimi për afrimin integral të procesit patologjik dhe pacientit, e jo vetëm orientimi kah organet e veçanta të sëmuara. Proceset patologjike në organet dhe sistemet e ndryshme të organeve, zhvillohen të modifikuara me organizimin e tyre funksional, kështu që edhe manifestimi i tyre është i ndryshëm. Me studimin e çrregullimeve të funksioneve të sistemeve të veçanta organike, kuptojmë tërësinë e proceseve patologjike në ndryshueshmërinë e pafund të sëmundjes. Këtu jemi në kufirin ndaj fiziologjisë speciale patologjike, e cila studion mekanizmat e çrregullimit në sëmundjet e veçanta.

Afrimi integral i procesit patologjik, i cili është thelb i fiziologjisë patologjike është jashtëzakonisht i rëndësishëm në kohën e sotme të theksimit të specializimit gjithnjë e më të ngushtë, meqë vë në plan të parë pacientin si individ të tërësishëm biologjik, me të gjitha vetitë e tij të trashëguara dhe të fituara, konstitucionin dhe reaktivitetin e vet, të pandashëm me ambientin, i cili përjeton sëmundjen e caktuar në mënyrë të vet të veçantë.

Veprimi i tërësishëm shkencor, mësimor dhe profesional i fispatologjisë, konsiston në lidhjen e problematikës, e cila del nga praktika mjekësore me njohuritë themelore biomedicinale. Këto parime, shqyrtohen edhe në metodikën e mësimit. Pos njojhjes me mundësitë eksperimentale të zgjedhjes së problemeve klinike, studentët duhet që pranë shtratit të pacientit t`i kuptojnë mekanizmat patogjenikë, të cilët kanë shkaktuar manifestimin e sëmundjes dhe me vargun shkak-pasojë t`i lidhë mes vedi por edhe me veprimin e faktorit shkaktues (etiologjik).

Besoj se duke lexuar dhe duke studiuar “Fispatologjinë”, e cila është para jush, do t`i vëzhgoni principet e përmendura, sipas të cilave ky libër është menduar dhe se studentët në te do të kenë libër përkatës për lëndën tonë.

Nxitje për shkrimin e këti libri ka dhënë prof. dr Matko Marushiq, kur në vitin 1982, në Kuvendin vjetor të Shoqatës Kroate të Fiziologëve ka propozuar që kjo të jetë punë e përbashkët e anëtarëve të Shoqatës dhe e bashkëpunëtorëve të tjerë, të cilët dëshirojnë të marrin pjesë në shkrimin e librit. Gjatë shkrimit të librit, ai i ka unifikuar në kuptimin përmbajtësor dhe stilistik tekstet, të cilët për shkak të numrit të madh të autorëve kanë qenë shumë të ndryshëm dhe të paunifikuar.

Falënderojmë Shoqatën Kroate të Fiziologëve, e cila ka qenë bartëse e punës, të gjithë autorëve, të cilët kanë marrë pjesë me përkushtim në shkruarje, e posaçërisht prof. dr Matko Marushiqit, pa nxitjen e të cilit ky libër nuk do të paraqitej.

Stjepan Gamulin

2.

Ideja për krijimin e librit të Fispatologjisë, në të vërtetë nuk është e re e as origjinale. Për këtë libër kanë ëndërruar gjenerata të studentëve të mjekësisë, të tendosur midis mosekzistimit të tekstit të përshtatshëm mësimor dhe ndjenjës për rëndësinë dhe bukurinë e lëndës mësimore, të cilën e ka ligjeruar profesor Sokolloviqi.

Edhe tash, pas shumë vjetëve, tregohet sërish që asnjë ëndërr, bile edhe ndonjë e bukur, nuk është sa duhet joreale sa që të mos mund të realizohet. Detyrën e ndershme dhe të rëndë që ta shndërrojnë në realitet atë për libër-mësimin e fispatologjisë e kanë pranuar më 1982 anëtarët e Shoqatës Kroate të Fiziologëve, duke përgjigjur të përgatitur në iniciativën që të bëhet libri si vepër kolektive, në organizimin e Shoqatës. Katedra e Fispatologjisë e Fakultetit të Mjekësisë të Universitetit në Zagreb e aprovoi këtë stimulim me plot kuptim.

Dhe kështu prej vitit 1982 e kemi krijuar këtë libër, me këmbëngultësi dhe me mund, por me plot kënaqësi, optimizëm dhe besim në nevojën dhe vlerën e saj. Kënaqësia me këtë rast i ka tejkaluar të gjitha problemet në të cilat kemi hasur. Prej krijimit të konceptit të kapitullit të parë më 1982, përmes ndarjes së detyrave autoriale me 1984, e deri te zgjedhja e vargjeve për porosinë e librit më 1987, asgjë nuk ka qenë as e lehtë as e thjeshtë, por asgjë nuk ka kaluar pa matur, pa mendjemprehtësi, pa diskutuar dhe pa harmoni.

Besoj se libri është edhe i vlefshëm edhe origjinal për shumë arsye, jo vetëm pse ka qenë aq i nevojshëm.

Së pari, kjo është fispatologji e vërtetë. Kemi shikuar shumë libra nga kjo lëmi dhe lëmitë e ngjashme të mjekësisë, por nuk kemi gjetur asnjë e cila kishte për tu futur aq theksueshëm dhe thellë në plasarimën midis klinikës dhe paraklinikës: në këtë libër nuk përsëritet lënda e kaluar e disciplinave bazike biomedicinale as që duhet në shqyrtimin e pasqyrave të sëmundjeve të veçanta, ajo flet për mekanizmat e çrregullimeve të proceseve fiziologjike në organizëm. Ndonjë skemë e rrugëve më të ndërlikuara fiziologjike dhe të tjera bazike shërben vetëm si përkujtues për fillimin e shqyrtimit për çrregullimin përkatës, kurse ndonjë përshkrim i entitetit nozologjik, është bërë për t'u prezentuar domeni i çrregullimeve të përgjithshme patologjike në sistemin e caktuar organik.

Së dyti, autorët e artikujve për libër janë zgjedhur me konkurs publik, me atë, që për të shkruar janë pranuar gati të gjithë ekspertët e paraqitur. Vërtetë pas kësaj, demokraticiteti megjithatë ka qenë i kufizuar në respektimin e ngushtë të udhëzimeve dhe koncepteve, të cilat kanë qenë të shpallura në fillim të punës, por kjo aspak nuk e zvogëlon vlerën e principit të parë të procedurës. Çdo tekst autorial, së paku një herë i është kthyer në përmirësim shkruesit, por definitivisht e kanë rregulluar dhe formuar vet redaktorët. Lëvdatat për virtytet e tyre i meritojnë autorët, kurse kritikat për të metat e tyre u takojnë redaktorëve.

Më në fund, duke mos hyrë në vlerën profesionale, shkencore e arsimore të librit, për çka mendime mund të japin vetëm koha dhe lexuesit, më duhet të them se kemi bërë mund të madh që tekstet e rreth tetëdhjetë autorëve, jo vetëm t'i unifikojmë për nga stili, por edhe që në libër, aq sa ka qenë e mundur, të flitet gjuha letrare kroate me tërë pasurinë dhe bukurin e saj. Në këto përpjekje, dukshëm na kanë ndihmuar Branka Oreshkoviq dhe Dinarka Zavrshki, të cilat pa gabime kanë përshkruar përmirësimet e faqeve të panumërta dhe Lidija Orshaniq, e cila më së shpeshti në bazë të shkrimeve të paqarta dhe jo të plota ka krijuar figura origjinale, të qarta dhe të bukura

Libri tashmë është para jush dhe Ju, do të gjykoni për të më mirë dhe në mënyrë më të rreptë sesa ne, ndërsa të gjitha dëshirat, planet, shpresat dhe bindjet tona, të cilat na kanë përcjellë në punë, janë përmbledhur në porosinë e vargjeve të Kërklecit, me të cilat e kemi shënuar këtë vepër; të dashurit lexues, atje Ju është thënë e tëra!

Matko Marushiq

3.

Puna ime redaktuese në libër-mësimin e Fispatologjisë ka qenë e përcjellur me shumë përjetime të bukura dhe të këndshme. Qysh në thirrjen e parë të redaksisë për shkrimin e kontributeve për libër janë përgjigjur rreth tetëdhjetë mësimdhënës të Fakultetit të Mjekësisë në Zagreb, Rijekë dhe Split, të cilët kanë qenë të disponuar të përpunojnë lëmitë për ta të afërta të fispatologjisë. Entuziazmi ynë ka qenë edhe më i madh kur kanë filluar të arrijnë dorëshkrimet; kjo përgjigje spontane ka qenë njëherësh edhe tregues i jashtëzakonshëm i potencialit shkencor të institucioneve mjekësore të RS të Kroacisë.

Megjithatë, redaksisë nuk i kanë lulëzuar gjithëherë lulet. Ndonjëherë, orteku i problemeve ka shkaktuar lodhje dhe dyshim dhe ka mbuluar vizionin e përfundimit të punës. Megjithatë, këto ishin vetëm sinkopa të shkurtëra, nga të cilat kemi dalur shpejtë. Ka mjaftuar faqja bukur e shkruar e ndonjë dorëshkrimi, apo skema e komponuar me mjeshtëri, që vullneti dhe optimizmi të kthehen sërish. Rol të madh në këtë mobilizim ka pasur më i riu mes nesh, meqë gjithëherë ka ditur që në momentin e duhur, siç do të thoshte Selye i famshëm, të thërret "në armë", duke mos lejuar zemërligësi dhe ndalje. Bashkëpunimi i patrazuar katërvjeçar i triumviratit redaktues është kurorëzuar jo vetëm me miqësi, por edhe me respektim e besim edhe më të madh.

Libri, vërtetë është shkruar për studentët e medicinës humane, por ai do të jetë i vlefshëm edhe për studentët e stomatologjisë, farmacisë dhe biokimisë, e posaçërisht për studentët e medicinës veterinare. Në të, ata do të gjejnë shumë përshkrime të jashtzakonshme të mekanizmave të çrregullimeve të veçanta fispatologjike, njohurive të përbashkta për medicinën humane dhe veterinare. Mua, si mësimdhënës i Fakultetit të Veterinës, kjo më bënë kënaqësi të posaçme.

Sllavko Kërvavica

Zagreb, janar 1988.

Parathënie e botimit të dytë

Që të mos gurohet në kujtim, në barrë të pluhurosur në raft, libri siç është ky duhet të përtërihet pa ndërprerje, të plotësohet me njohuri të reja, por njëkohësisht edhe të pastrohet nga të gjitha të tejkaluarat. Udhërëfimet e procedurës së tillë janë të natyrës shkencore, profesionale e didaktike; lexuesit në këtë rast kanë rol njësoj të rëndësishëm si ata që vendosin për shkrimin e faqeve të reja dhe për fshirjen e atyre të vjetrave. Besojmë se në këtë mënyrë, bile pjesërisht kemi vepruar edhe me botimin e dytë të këtij libri. Me këtë rast, për ne ishin të çmueshme vërejtjet në botimin e parë, posaçërisht ato që kanë ardhur nga studentët. Shpresojmë se do të jemi në situatë që të modernizojmë edhe çdo botim të ardhshëm dhe që me këtë rast, do të kemi ndihmën e përhershme kritike të lexuesve tonë. Vetëm parathënia e këti libër-mësimi, nuk do të ndryshojë.

R e d a k t o r ë t

Në Zagreb, dhjetor 1989.