

Osnove fiziologije želodca

Davorin Dajčman, dr. med.

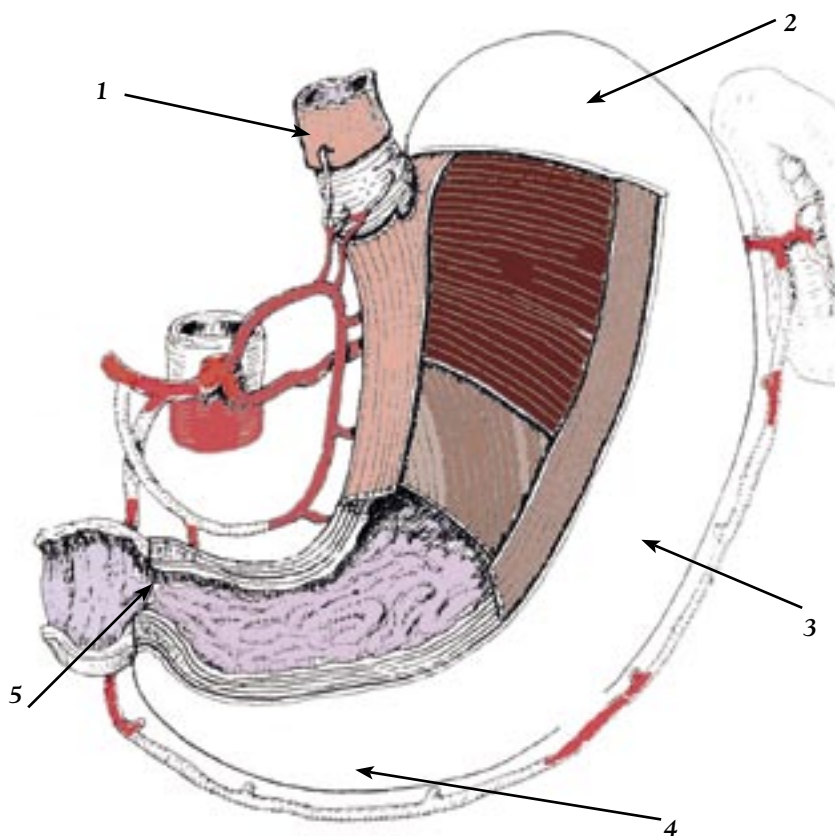
Klinični oddelek za interno medicino
 Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo
 Splošna bolnišnica Maribor
 Ljubljanska 5
 2000 Maribor

Izvleček:

Želodec služi za skladiščenje zaužite hrane, sočasno pa s sproščanjem encimov in solne kisline omogoča začetno razgradnjo beljakovin. Sproščanje želodčnih prebavnih sokov, ki ga sprožita vonj in okus hrane, poteka preko različnih želodčnih refleksnih krogov. Poznavanje delovanja želodca omogoča razumevanje nastanka večine želodčnih boleznih in razvoj različnih oblik njihovega zdravljenja.

Abstract:

The stomach serves as a reservoir for the food ingested and by its secretory activity provides the enzymes and hydrochloric acid required for the initial digestion of protein. The taste and food reflexly provokes gastric secretion. Knowledge of the function of the stomach enable us to understand various gastric diseases and provides us different possibilities for treatment.



Slika 1: Shematski prikaz želodca: 1-požiralnik, 2-fundus želodca, 3-korpus želodca, 4-antralni del želodca, 5-pilorus

Ključne besede

fiziologija želodca, želodec

Key words

gastric physiology, stomach

Uvod

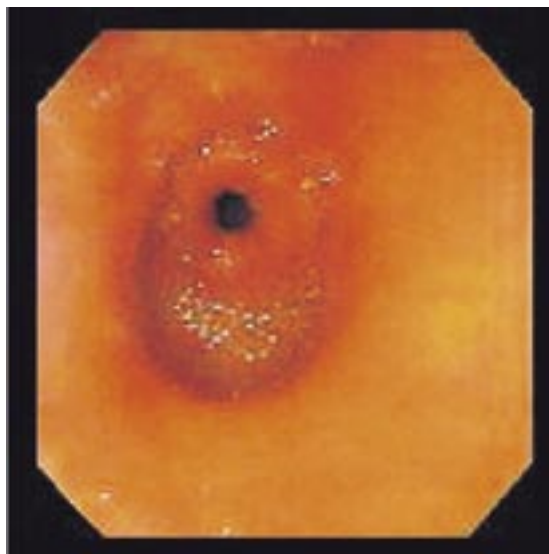
Glavni nalogi želodca sta skladiščenje in prebavljanje hrane. Ker se običajno preko dneva hranimo le kratka obdobja v času predvidenih obrokov, je skladiščenje hrane v želodcu in postopno prepuščanje delno prebavljene hrane v tanko črevo zelo pomembno. V proces začetne prebave sta vključena izločanje želodčne kisline (solna kislina, klorovodikova kislina) in izločanje encima pepsina, ki je udeležen v začetni prebavi beljakovin (1). Želodčna sluznica izloča še dejavnik, potreben pri resorpciji vitamina B₁₂, t.i. »intrinzični faktor«, beljakovino, ki veže molekule vitamina B₁₂ ter omogoči njegovo vsrkavanje skozi steno tankega črevesa ter hormon gastrin, ki vzpodbuja izločanje želodčne kisline in sodeluje pri regulaciji delovanja želodca. Želodec je vrečast organ, ki leži v zgornjem levem delu trebuha tik pod trebušno prepono (abdominalno diafragma). Vzdlž prebavne cevi leži med požiralnikom in dvanajstnikom. Po zaužitju večje količine hrane se lahko raztegne, kar omogoča skladiščenje hrane za obdobje večih ur. Zaužit grizljaj potuje kot bolus skozi požiralnik in vstopi v želodec skozi kardijo, stičišče med požiralnikom in želodcem, nad katero leži tudi spodnji požiralnikov zažemek (SPZ, angl.: *low esophageal sphincter*, LES). SPZ preprečuje vračanje želodčne vsebine med peristaltičnimi valovi želodca (2). Osrednji del želodca tvorijo svod ali fundus, telo ali korpus in del pred vratarjem ali antrum. V tem delu se hrana skladišči, sluznica pa izloča želodčne sokove. Na iztopišču želodca se nahaja vratar ali pilorus, ki ga tvori močan gladkomišični zažemek, katerega naloga je prepuščanje manjših količin delno prebavljene hrane oziroma himusa v dvanajstnik in tanko črevo. Zaradi začetnih želodčnih prebavnih procesov je himus kremasta, skoraj tekoča vsebina delno prebavljene hrane, kar omogoča lažje potovanje v naslednje dele prebavne cevi. Shematični prikaz osnovnih delov želodca predstavlja slika 1.

Želodčna stena je sestavljena iz treh plasti. Na notranji strani se nahaja želodčna sluznica, ki izloča želodčne sokove, vmesno plast tvorijo gladke mišice in omogočajo krčenje želodca oziroma ritmične peristaltične valove ter s tem mešanje himusa in praznjenje želodca, na zunanji strani pa se nahaja serozna ovojnica, s katero je želodec učvrščen v trebušni votlini na svojem mestu (1, 2). Na sliki 2 je prikazan endoskopski izgled spodnjega dela želodca med ezofagogastroduodenoskopijo (EGDS), obliko endoskopske preiskave zgornjega dela prebavil.

V nadaljevanju prispevka so bolj podrobno predstavljene ključne lastnosti in naloge želodca kot osrednjega začetnega prebavnega organa.

Želodčna motiliteta

S pojmom želodčne motilitete opišemo peristaltično gibanje želodca, ki vključuje mešanje želodčne vsebine in praznjenje želodca. Četudi so številne raziskave na živalskih modelih pokazale, da praznjenje želodca poteka v obliki pulzacij in ima pilorus pri tem nalogo regulacije, medsebojna zveza med vzdrževanjem pozitivnega tlaka v želodčni votlini in delovanjem pilorusovega zažemka v regulaciji praznjenja želodca pri ljudeh še ni docela dognana (3). Vzdrževanje pretoka skozi piloročni kanal je posledica pulznega večanja tlaka v antrumu (P_A) nad vrednosti tlaka v dvanajstniku (P_D) ob nespremenjeni upornosti pilorusa (R_p) ali periodičnega zmanjševanja



Slika 2: Endoskopski izgled antruma želodca in piloričnega kanala (A – korpus želodca, B – antrum in pilorus)

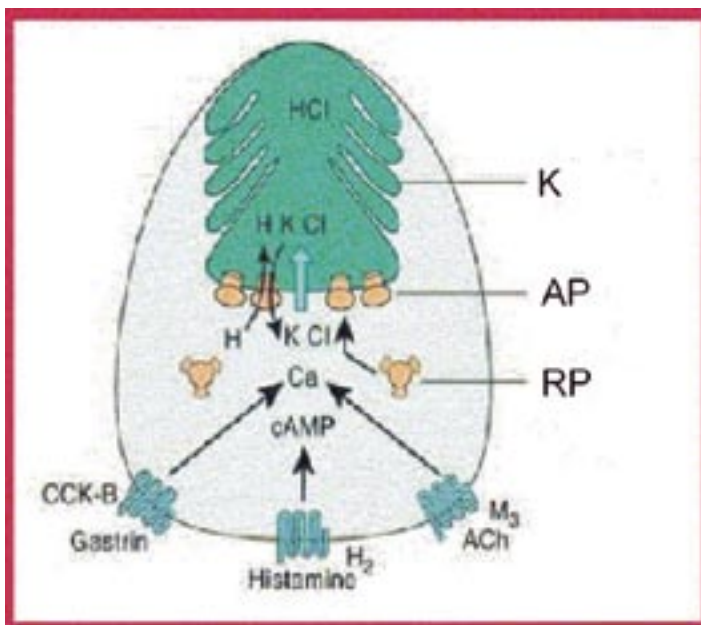
R_p ob konstantni tlačni razliki (gradientu) $P_A - P_D$. V fizioloških razmerah je praznjenje želodca posledica sodelovanja med učinki živčevja in gladke mišice želodca kot biološkega podsistema, ki omogoča odpiranje pilorusa z relaksacijo njegovega zažemka (zmanjšanje R_p) in porastom tlaka v želodcu (P_A) s peristaltičnimi kontrakcijami v smeri od kardije proti pilorusu (aboralna peristaltika) (3,4). Tlak v želodčni votlini je posledica napetosti v želodčni steni. Vrečast želodec se med obrokom polni z vsebino, pri čemer se v njegovi steni večja napetost (tenzija), ki je po Laplacovem zakonu sorazmerna tlaku v želodčni votlini in velikosti votline ter obratno sorazmerna debelini želodčne stene (l). Pasivno napetost oziroma tenzijo želodčne stene zaradi polnjenja želodčne votline z vsebino opisuje enačba 1:

$$T_{zs} = P_A \times r_{zv} / d_{zs}$$

(T_{zs} - napetost ali tenzija želodčne stene, P_A - tlak v antralnem delu želodca, r_{zv} - polmer želodčne votline in d_{zs} - želodčne stene)

Pasivno razteznost želodčne stene imenujemo tudi komplianca (angl.: compliance) želodčne stene in jo lahko označimo s C_{zs} . O veliki komplianci (C) oziroma dobri raztegljivosti votlega organa govorimo, kadar se

njegov volumen že pri manjših spremembah tlaka v njegovi votlini občutno spremeni, kadar pa so za manjše spremembe volumna potrebne velike tlačne spremembe, govorimo o slabi komplianci, kar je značilno za rigidne in čvrste stene. Komplianca želodca se v fizioloških razmerah med obrokom sproti povečuje (poveča se razteznost želodca), kar omogočajo relaksacijski učinki delovanja parasimpatičnega živčevja. Večanje kompliance želodca omogoča skladiščenje zaužite vsebine in njeno sprotno prilaganje glede na volumen zaužitega obroka. Pasivni tonus želodčne stene pa nima učinka na praznjenje želodca, ampak pri tem odigra ključno vlogo aktivna tenzija s pulznimi kontrakcijami gladkih mišic želodčne stene. V bazalnih pogojih med obroki želodec ne miruje, kajti kontrakcije želodčne stene sproža poseben ritmovnik (*pace-maker*) v srednjem delu korpusa s frekvenco 3/min, katerih jakost in frekvenca se po obroku povečata. Številne študije pa so pokazale, da je glavni dejavnik praznjenja želodca prav progresivno in valujoče krčenje gladkega mišičja želodčne stene, ki v zaporedju potuje vzdolž posameznih segmentov želodca s pričetkom v okolici kardije, sprožijo pa ga večje količine himusa v želodcu takoj po obroku (3-5). Peristaltična dejavnost želodca se izraža z dvema dopolnjujočima aktivnostima: *tlačno črpalko korpusa* in *potisno antralno črpalko*, ki ob normalnem delovanju piloričnega zažemka vsaka zase prispevata svoj delež pri vzdrževanju potrebnih fizikalnih lastnosti želodčne votline za normalno mešanje himusa in trajno praznjenje želodca. Peristaltiko želodca omogočajo trije sloji gladke miškulature: zunanji z vzdolžno potekajočimi vlakni, srednji s cirkularno potekajočimi vlakni in notranji mešani tip. Gladkomišične kontrakcije vzdolž različnih segmentov želodca (tlačna črpalka) vzdržujejo gladkomišični tonus in s tem bazalni transpilorični tlačni gradient. Pasivni tonus želodčne stene, predvsem pa bazalna aktivna tenzija ustvarita v želodčni votlini tlak, ki je višji od tlakov v dvanajstniku in požiralniku (P_p -tlak v bazalnih pogojih). Praznjenje želodca v tem stanju preperečuje tonus piloričnega zažemka, medtem ko vračanje hrane v požiralnik preperečuje SPZ, himus pa se na ta način meša s kislino in prebavnimi encimi (3). Dodatno pulzno povečevanje transpiloričnega tlačnega gradienta pa je posledica valujočih kontrakcij v predelu antruma in spodnjega dela korpusa želodca oziroma antralne črpalke (P_A). Šele antralna črpalka s svojim krčenjem tako omogoča boljše mešanje in pulzno praznjenje želodca. Pretok himusa skozi pilorični kanal je odvisen od trajanja povečanega tlačnega gradienta in zmanjšanja upornosti piloričnega kanala (R_p), ki nastopi zaradi relaksacije piloričnega zažemka oziroma



Slika 3: Shematski prikaz izločanja želodčne kisline v parietalni celici; (K – kanalček parietalne celice, AP – delujoča protonska črpalka na plazemski membrani, RP – citoplazemska mirujoča protonska črpalka, CCK-B – adenilatna ciklaza z gastrinskim receptorjem, H2 – histaminski receptor H2, M3 – muskarinski receptor M3, ACh – acetilholin, HCl – klorovodikova (želodčna kislina), Cl – kloridni ion, K – kalijev ion, Ca – kalcijev ion, cAMP – ciklični adenozin monofosfat)

povečanja polmera njegove svetline (3,4). Transpilorični tlačni gradient je tako posledica razlike med vsoto tlaka zaradi tlačne črpalke (tlaka v bazalnih pogojih - P_b) in tlaka antralne črpalke (P_A) ter tlakom v dvanajstniku (P_D). Pretok skozi pilorični kanal v trenutku delovanja antralne črpalke prikazuje enačba 2:

$$V_h = (P_b + P_A) - P_D / R_p$$

(V_h – volumen himusa, ki preide skozi pilorični kanal, P_b - tlak v želodčni votlini pod bazalnimi pogoji zaradi delovanja tlačne črpalke korpusa, P_A - tlak v antrumu zaradi delovanja antralne črpalke, P_D - tlak v dvanajstniku, R_p - upornost piloričnega kanala)

Z manometričnimi raziskavami tlačnih sprememb v želodcu so ugotovili, da je celokupni prepilorični potisni tlak v 82%-89% posledica kontrakcij v steni antruma (antralna črpalka), preostali delež pa prispeva tlak zaradi globalnih želodčnih kontrakcij (4, 6).

Seveda je kombinacija motorične dejavnosti posameznih segmentov želodca pri njegovem praznjenju odvisna predvsem od fizioloških odzivov na sestavo zaužite hrane, volumna želodca in farmakoloških učinkovin, ki vplivajo na živčno-mišično dejavnost želodca (3). V regulaciji želodčne motilitete sodelujejo živčnomišični mehanizmi in humoralni mehanizmi. Živčnomišični mehanizem tvori mioenterični pletež, postgangljijska simpatična vlakna, pregangljijska parasimpatična vlakna in X. možganski živec, živec klatež (*nervus vagus*). Motiliteto regulirajo trije mehanizmi, katerih sprožilci so raztezanje želodca, sestava in osmolarnost želodčne vsebine in delovanje dvanajstnika (3-6):

1. Miogeni mehanizem: peristaltična dejavnost v bazalnih pogojih je posledica delovanja želodčnega električnega vzpodbujevalca (*pace-maker*), nanj pa vplivajo hormon gastrin, acetilholin (*vagus*) in polipeptid motilin, zavira pa ga obilna želodčna sekrecija.
2. Nevrološki mehanizem: vstop hrane v želodec sproži dejavnost parasimpatikusa, ki pospeši želodčno motiliteto, peristaltične kontrakcije se pojačajo, pospeši se mešanje vsebine in praznjenje želodca.
3. Humoralni (kemični) mehanizem: poteka preko učinkov gastrina, ki pretežno zavira peristaltiko in s tem praznjenje želodca in povečuje tonus gladkih mišič piloričnega kanala.

Želodčna sekrecija

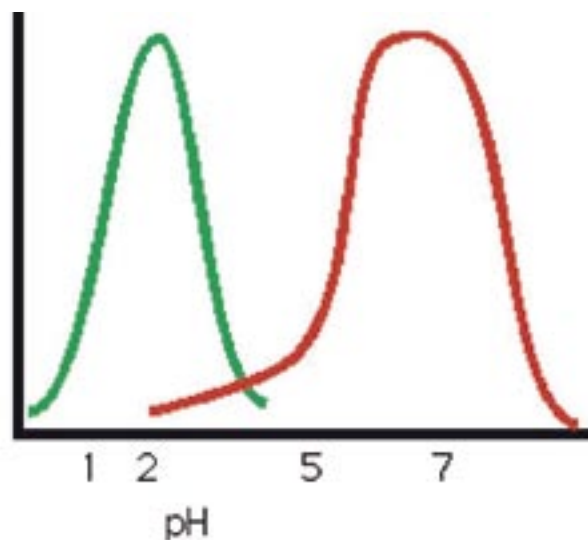
Želodec je najbolj poznan po izločanju klorovodikove ali solne kisline, ki jo v praksi imenujemo kar želodčna kislina. Vendar je želodčna kislina le eden od štirih pomembnih sekreციjskih proizvodov želodčnega epitelijskega

(sluznice), ki sodelujejo v začetnih procesih prebave ali regulaciji delovanja želodca, med katere sodijo še sluz, neaktivne oblike encimov za razgradnjo beljakovin (proteazi - pepsin in himozin) in regulacijski hormon gastrin (7, 8). Pri tem sodelujejo različne celice želodčnega epitelijskega, med najpomembnejšimi so **glavne celice**, ki izločajo pepsinogen in **parietalne celice**, ki izločajo želodčno kislino. Ločimo še **G-celice**, ki izločajo gastrin, **D-celice**, ki izločajo somatostatin, **enterokromafine celice** ali mastocite, ki izločajo histamin in najštevilnejše **mucinske celice**, ki izločajo z bikarbonatom bogato varovalno sluz.

V nadaljevanju bom natančneje opisal izločanje želodčne kisline in encima pepsina, poudaril pa bom tudi vlogo varovalne sluzi.

Izločanje želodčne kisline

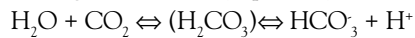
Želodčno (klorovodikovo) kislino izločajo parietalne celice. Na podlagi številnih raziskav je znano, da je sposobnost želodca izločati kislino neposredno odvisna od števila parietalnih celic v sluznici. Ob stimulaciji s pentagastrinom ali histaminom v fizioloških razmerah parietalne celice izločajo kislino s koncentracijo 160mmol/l oziroma 22-55 mmol/h kar odgovarja vrednosti pH 0,8 želodčnega soka ob sočasni sekreciji skoraj 2,5l vode v 24 urah. V vzdrževanje kislega okolja želodčne votline (imenovano tudi homeostaza kislega pH želodčnega soka) so vključeni številni živčni in hormonski mehanizmi. Kislina se sprošča v globoke kanale plazemske membrane parietalne celice, ki imajo neposredni izhod



Slika 4: pH optimum pepsina v primerjavi s pH optimumom karboksilne anhidraze(CA) (rate of reaction – intenzivnost delovanja, zelena krivulja – pepsin, rdeča krivulja – karboksilna anhidraza, pH – pH območje)

v želodčno votlino (7). Po sprožitvi izločanja kisline z zaužitim obrokom pride na plazemski membrani parietalne celice, ki je obrnjena proti želodčni svetlini, do številnih sprememb. Na njeni površini se bistveno poveča število molekul **protonske črpalke** in **kalijevih** ter **kloridnih** kanalčkov. Ključni dejavnik izločanja kisline je protonska črpalka, ki ob hidrolizi molekul adenozintrifosfata (ATP) sprošča energijo iz energijsko bogatih fosfatnih vezi, potrebno za aktivni transport (črpanje v območje večje koncentracije) vodikovih ionov (H^+). Protonska črpalka je beljakovinska molekula v vlogi encima in jo zaradi svojega črpanja H^+ ionov v zameno za K^+ ione ob porabi energije iz molekule ATP imenujemo H^+/K^+ -ATP-aza, njeno delovanje pa je odvisno od prisotnosti magnezijevih ionov. H^+ se v parietalni celici sproščajo iz vode, reakcijo pa pospešuje encim **anhidraza ogljikove kisline**, ki iz molekule vode in ogljikovega

dioksida katalizira sproščanje bikarbonatnega iona in vodikovega iona. Reakcijo prikazuje enačba 3:



Bikarbonatni ion se nato v zameno za kloridni ion sprosti v krvni obtok, kar blago zveča pH vrednost krvi, pojav pa je znan pod imenom »alkalna plima«. Mehanizem vzdržuje koncentracijo H^+ v parietalni celici, ki je 3 milijon krat večja od serumske (7, 8). Kloridni (Cl^-) in kalijevi (K^+) ioni prehajajo v v želodčni lumen skozi že omenjene kanalčke, z delovanjem protonske črpalke pa se H^+ ioni izločajo v zameno za K^+ , s čimer se ohranja kroženje K^+ ionov. Pasivno izmenjavo (brez porabe energije) vode in elektrolitov omogočajo tudi tesni stiki (»tight junctions«) med celicami epitelija. Osmozni gradient, ki je posledica aktivnega črpanja H^+ ionov, povzroči izločanje vode v želodčno votlino, tako da je končna koncentracija klorovodikove kisline v želodčnem soku 155mmol/l, kalijevega klorida (KCl) 15mmol/l, kuhinjska sol (NaCl) je le v neznatni količini, vrednost pH se giblje med 0,5-1,5, membranski potencial na plazemski membrani epiteljskih celic pa -40mV (7, 8).

Regulacijo izločanja želodčne kisline ali vzdrževanje pogojev in razmer za normalno delovanje kislega želodčnega okolja v fizioloških razmerah (homeostaza kislosti) omogočajo trije različni nevrološki in humoralni prenašalci dražljajev s sinergističnim delovanjem preko svojih receptorjev. Vsi receptorji se nahajajo na bazolateralni (žilni) površini plazemske membrane parietalnih celic (7, 10).

1. **Acetilholin (ACh)**, ki ga sproščajo parasimpatični živčni končiči živca klateža, se veže na muskarinske receptorje; sprožilni dejavnik sta vonj in okus hrane.
2. **Gastrin**, ki ga sproščajo G-celice antralne stene in se veže na receptor CCK-B (holecistokinin) parietalne celice in vzpodbuja izločanje želodčne kisline in rast celice ter na gastrinski receptor enterokromafinskih celic, kjer sproži izločanje histamina; sprožilni dejavnik sta raztezanje želodca, prisotnost aminokislin v želodčni vsebini in dvig vrednosti pH želodčne vsebine. Gastrin tako vzpodbuja izločanje kisline preko neposrednega učinka na parietalno celico, ki je dodatno ojačano preko njegovega sprožanja izločanja histamina iz enterokromafinskih celic. Raztezanje želodca sproži v submukoznem živčnem pletežu želodca izločanje *gastrin sproščajočega peptida* (GSP), ta pa v G-celicah vzpodbudi izločanje gastrina. V homeostazo kislosti želodčnega soka je vključen tudi mehanizem regulacije preko negativne povratne zanke, saj



Slika 5: Bakterija *Helicobacter pylori* (HP) pod elektronskim mikroskopom (A – kolonija bakterij na sluznici, B – oblika posamezne bakterije)

znižanje pH želodčnega soka pod 2 zavira izločanje gastrina.

- Histamin**, ki se sprošča iz enterokromafinih celic lamine proprie oziroma mastocitov v steni korpusa želodca in se veže na histaminske receptorje H_2 ; med glavne sprožilne dejavnike spadata gastrin in AcH. Histaminski učinek se v parietalno celico prenaša preko aktivacije adenilatne ciklaze in povečanja koncentracije znotrajceličnega prenašalca cikličnega adenzin monofosfata (cAMP), medtem ko se učinek gastrina in acetilholina prenaša v celico preko povečanja koncentracije kalcijevih ionov (8).

Izločanje želodčne kisline poteka v treh fazah (1, 7-10):

- CEFALIČNA FAZA:** poteka preko parasimpatičnega živca klateža in je odgovorna za sekrecijo 10-15% želodčnega soka. Sprožijo jo pogled na hrano, vonj in okus po hrani, žvečenje in požiranje. Preko čutnih receptorjev v ustni in nosni votlini pride do aktivacije parasimpatičnega živčevja (*n. vagus*), posledičnega izločanja AcH ter izločanja gastrina in histamina, ki pa neposredno sprožita izločanje želodčne kisline.
- GASTRIČNA FAZA:** poteka preko lokalnih želodčnih regulacijskih mehanizmov, vagovagalnih živčnih refleksov in humoralnega delovanja hormonov. Raztezanje želodčne stene med obrokom preko mehanoceptorjev oz. prisotnost aminokislin v želodčni vsebini preko kemoreceptorjev sprožita izločanje AcH in gastrina, končni rezultat pa je sprožitev izločanja želodčne kisline in pepsinogena. Na ta način se izloči več kot 50% želodčnega soka.
- INTESTINALNA FAZA:** prisotnost vsebine v dvanajstniku preko mehanoceptorjev (raztezanje) in kemoreceptorjev (aminokislina, osmolarnost) pripomore k zločanju približno 5% želodčnega soka.

Večina zaviralnih mehanizmov izločanja želodčne kisline se preko negativne povratne regulacijske zanke vključuje v homeostazo kislosti želodca v dvanajstniku. Med glavne fiziološke zaviralce sproščanja želodčne kisline preko receptorjev na parietalni celici pa spadajo prostaglandin E_2 (PGE_2), sekretin in somatostatin (iz celic D v želodčni steni) (7, 8). Sekretin zavira izločanje želodčne kisline po humoralni poti preko kemoreceptorjev v dvanajstniku po negativni povratni regulacijski zanki, saj njegovo sproščanje iz celic dvanajstnika sproži padec pH v dvanajstniku ($pH < 3$). Podobni učinek ima tudi prisotnost maščobnih kislin v votlini dvanajstnika, ki sprožijo izločanje zaviralnih želodčnih peptidov (1, 10). Na podlagi novejših raziskav je v proces zaviranja izločanja želodčne kisline pomembno udeležen tudi znotrajcelični

prenašalec dušikov oksid (NO) (11). Danes uporabljana zdravila, ki zavirajo sproščanje želodčne kisline, zavirajo delovanje protonske črpalke ali zasedejo receptorje H_2 in s tem preprečijo vezavo histamina. Izločanje zmanjšajo tudi zdravila z antiholinergičnim učinkom, ki se vežejo na muskarinske receptorje M_3 , in tako preprečijo učinek AcH ali kirurška prekinitev vagusa (vatomija). Normalno izločanje želodčne kisline v klinični praksi omogoča 24 urno merjenje vrednosti pH v požiralniku in želodcu, metoda pa je primerna tudi za odkrivanje bolezenskega uhajanja kisle vsebine želodca v požiralnik pri okvari SPZ (1, 2, 7).

Izločanje in aktivacija pepsina

Pepsin je glavni proteazni encim želodčnega soka in glede na mehanizem delovanja spada med aspartatne proteaze, kar pomeni, da hidrolizira (cepi) polipeptidne verige na mestu aminokislina aspartat. Mesto sinteze pre-proencimske molekule so glavne celice, ki ga izločajo v neaktivni molekuli proencima pepsinogena. Sestoji iz signalne beljakovine, aktivacijske beljakovine in aktivnega encima. V aktivno obliko preide šele ob stiku s kislim okoljem želodčne vsebine (1). Signalna beljakovina se odcepi že v endoplazmatskem retikulumu parietalne celice, medtem ko se proencimska oblika (pepsinogen) preko Golgijevega aparata izloči s sekretornimi granulami v želodčno votlino. Raziskovalci so odkrili 8 oblik izoencima pepsinogena, ki se na podlagi imunoloških tehnik ločijo v skupino A in C (1, 4). Aktivno obliko pepsina tvori polipeptid iz 325 aminokislin z molekularno maso 35 kDa (kilodaltonov). V molekuli pepsinogena je aktivno mesto za encimsko katalizo prekrito z aktivacijsko beljakovino. Odcepitev aktivne oblike povzroči kislo okolje želodčnega soka ($pH < 4,0$). Delovanje pepsina je najboljše v območju vrednosti pH 1,8-3,5 (pH-optimum). Do reverzibilne (popravljive) okvare in deaktivacije pride pri $pH = 5$, medtem ko se v območju $pH 7 - 8$ molekula pepsina trajno okvari (ireverzibilna denaturacija) (2). Slika 6 prikazuje pH optimum pepsina v primerjavi s pH optimumom karboksilne anhidraze, ki najbolje deluje v nevtralnem območju znotrajceličnega prostora (8, 10, 12). Dodatna aktivacija pepsinogena poteka tudi preko pepsina, ki prav tako omogoči disociacijo (razpad ali odcepitev) aktivacijske beljakovine (avtoaktivacija).

Regulacija izločanja pepsinogena iz glavnih celic je pridružena izločanju želodčne kisline iz parietalnih celic, pri čemer imata ključno vlogo Ach oziroma vagalna stimulacija in gastrin cefalično in gastrično fazo. Glavna znotrajcelična sprožilca sinteze in izločanja pepsinogena sta zvečanje koncentracije kalcijevih ionov, zaradi učin-

kov gastrina in AcH ter cAMP, zaradi učinkov sekretina, noradrenalina in intestinalnega vazoaktivnega peptida (1, 12, 13). Izločanje pepsinogena prav tako zavrejo zdravila z antiholergičnim učinkom, zaviralci receptorjev H_2 in vagotomija.

Izločanje varovalne sluzi

Najštevilnejše celice želodčnega epitelija (sluznice) so mucinske celice, ki izločajo z bikarbonatom (HCO_3^-) obogateno citoprotektivno varovalno sluz. Nevtralna varovalna sluz (pH 6,8 - 7) v obliki gela prekriva celotno sluznico in jo ščiti pred uničujočimi učinki želodčne kisline in pepsina. Glavna naloga varovalne sluzi na površini želodčne sluznice je tako nevtralizacija kisline, ki z difuzijo vdira v njo (14, 15). Izločanje bikarbonata prav tako poteka v obliki aktivnega transporta. Sluz sestoji iz 95% vode in 5% s glikoproteinov, ki se na luminalno površino celic izločijo z eksocitozo, njegova debelina je približno 100 μm (mikronov). Difuzija vodikovih H^+ ionov je 4x počasnejša v sluzničnem gelu, zaradi velike koncentracije bikarbonata pa se kislina nevtralizira. Nevtralna vrednost pH inaktivira tudi molekulo pepsina, kar preprečuje encimsko avtorazgradnjo želodčne sluznice zaradi njegovega delovanja. V fizioloških razmerah izločanje sluzi in bikarbonata vzpodbuja AcH oziroma parasimpatično živčevje, zavirajo pa ga alfa-adrenergični učinki simpatičnega živčevja. V regulaciji izločanja sluzi pomembno sodelujejo tudi prostaglandini, katerih delovanje pa zavirajo acetilsalicilna kislina (aspirin) in druga nesteroidna zdravila s protivnetnimi in protibolečinskimi učinki. Zdravljenje z omenjenimi zdravili tako zavre izločanje sluzi in bikarbonata ter posledično zmanjša odpornost želodčne sluznice na agresivne učinke kisline in pepsina, kar povzroča nastanek sluzničnih okvar v obliki vnetja, odrgnin ali globokih razjed (ulkusov) (1, 14, 15). Za nemoteno izločanje varovalne alkalne sluzi so potrebni dobra prekrvavitev želodca, normalna sinteza prostaglandinov in gradbenih elementov plazemske membrane epiteljskih celic ter ohranjeno obnavljanje želodčne sluznice (regeneracija epitelija). Vsi naštetih dejavniki z izločanjem alkalne sluzi na čelu spadajo med glavne varovalne mehanizme, ki omogočajo stabilnost in neprizadetost želodčne sluznice z vzdrževanjem ravnovesja med varovalnimi in agresivnimi dejavniki. Glavni fiziološki ali notranji agresivni dejavniki so želodčna kislina, pepsin in žolčne kisline (2).

Izločanje intrinzičnega faktorja (IF)

Intrinzični faktor (IF) je glikoprotein, ki ga izločajo pariatalne celice, sodeluje pa pri resorpciji vitamina B_{12}

(cianokobalamin), potrebnega v sintezi hemoglobina (2). Vitamin se v želodcu sprošča iz beljakovinske hrane zaradi učinkov želodčne kisline in pepsina, vendar se v kislem okolju želodca bolje veže na vezalno beljakovino R (protein R) iz sline. Šele v tankem črevesu, kjer pride do razpada kompleksa B_{12} -R zaradi delovanja encimov trebušne slinavke, se prosti B_{12} veže na IF. Kompleks B_{12} -IF se nato veže na receptorje za IF na sluznici ileuma (spodnjega dela tankega črevesa), kar omogoči resorpcijo vitamina B_{12} . Številne želodčne bolezni ali operacije želodca zmanjšajo sekrecijo IF in pospešujejo razvoj slabokrvnosti zaradi pomankanja vitamina B_{12} oziroma perniciozno anemijo (1, 2).

Bakterija *Helicobacter pylori* (HP) je nevtrofilni gram negativen, ureolitčen mikroorganizem, ki lahko živi v normalnem želodcu človeka, njena razširjenost med ljudmi po svetu pa je različna. Za preživetje v kislem okolju želodca (pod pH 4) ima razvite od prisotnosti sečnine odvisne varovalne mehanizme. Proti učinkom kisline se HP ščiti z zgodnjim in kasnim oziroma odloženim varovalnim sistemom. V želodčni vsebini prisotna sečnina sodeluje v zgodnjem sistemu protikislinskega varovala z vstopom v bakterijo in sintezo amoniaka (NH_3) v reakciji, ki jo pospešuje bakterijski encim ureaza. Reakcijo izkorišča večina metod kliničnega preverjenja prisotnosti bakterije pri bolnikih z ulkusnimi težavami.

Amoniak kot šibka baza veže vodikove ione v molekulo NH_4^+ in tako nevtralizira kislost v periplazemskem območju bakterije, kje se zaradi tega vzdržuje le blaga kislost v območju pH 6,2. Vstopanje sečnine v bakterijo HP pa je na drugi strani odvisno od prisotnosti kislega okolja v želodcu. Osrednji kronični varovalni mehanizem bakterije je pospešitev sinteze ureaze v procesu genske ekspresije in posledične sinteze proteinov (16). Bakterija je postala zanimiva za raziskovalce šele v poznih 80-ih letih prejšnjega stoletja, ko je bila odkrita njena povezanost z nastankom peptičnih razjed na dvanajstniku in želodcu (ulkusna bolezen) ter povezanost z zaščitnim delovanjem pred učinki vračanja kisle vsebine v požiralnik ob okvari SPZ (refluksna bolezen). Danes je znano, da spada HP med najpomembnejše zunaje agresivne dejavnike, ki delujejo na sluznico želodca in dvanajstnika, kamor prištevamo še nesteroidna protibolečinska in protivnetna zdravila, kajenje in alkoholne pijače (2).

Literatura:

1. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004; 20: 519-525.
2. Kutchai CH. The Gastrointestinal system. In: Berne MR, Levy MN, Kopepen BM, Stanton BA, eds. *Physiology*. Mosby, 2004: 539-620.
3. Indireskumar K, Brasseur JG, Faas H, Hebbard GS, Kunz P, Dent J, et al. Relative contributions of »pressure pump« and »peristaltic pump« to gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278: 604-616.
4. Faas H, Hebbard GS, Feinle C, Kunz P, Brasseur JG, Indireskumar K, et al. Pressure-geometry relationship in the antroduodenal region in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: 1214-1220.
5. Tougas G, Anvari M, Dent J, Somers S, Richards D, Stevenson GW. Relation of pyloric motility to pyloric opening and closure in healthy subjects. *Gut* 1992; 33: 466-471.
6. Horowitz M, Dent J. The study of gastric mechanics and flow: a Mad Hatter's tea party starting to make sense? *Gastroenterology* 1994; 107: 302-306.
7. Yao X, Forte JG. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 103-131.
8. Samuelson LC, Hinkle KL. Insights into the regulation of gastric acid secretion through analysis of genetically engineered mice. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 383-400.
9. Welcome to Histology at SIU. Stomach. <http://www.siumed.edu/cd/king2/erg/G1178b.htm>
10. Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D. A model for integrative study of human gastric acid secretion. *J Appl Physiol* 2003; 94: 1602-1618.
11. Berg A, Redeen S, Ericson AC, Sjostrand SE. Nitric oxide-an endogenous inhibitor of gastric acid secretion in isolated human gastric glands. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 16.
12. Sutliff VE, Rattan S, Gardner JD, Jensen RT. Characterisation of cholinergic receptors mediating pepsinogen secretion from chief cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1989; 257: 226-234.
13. Kitsukawa Y, Turner RJ, Pradhan TK, Jensen RT. Gastric chief cells possess NK1 receptors which mediate pepsinogen secretion and are regulated by agents that increase cAMP and phospholipase C. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1312: 105-116.
14. Allen A, Flemstroem G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: 1-19.
15. Phillipson M. Acid transport through gastric mucus. *Ups J Med Sci* 2004; 109: 1-24.
16. Sachs G, Weeks DL, Melchers K, Scott DR. The gastric biology of *helicobacter pylori*. *Annu Rew Physiol* 2003; 65: 349-69.